

# Guía de Práctica Clínica

## Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Próstata (MMCP) con Preferencias Institucionales

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red Auna y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (oncoplus, onco clásico pro y onco clásico) contratado por el paciente.

### Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD como institución con su logotipo adecuadamente.

**Referenciar como:** Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Próstata. AUNA 2019.

Código	Revisión	Fecha de entrega
GA.DC.G.07	00	01.02.2019
GA.DC.G.07	01	05.08.2019

COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ONCOSALUD - AUNA		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Frank Young T.	Cirugía Oncológica	Director Médico de Oncosalud
Dra. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Subdirector Médico de Oncosalud
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncología Médica	Director Científico y Académico
Dr. Luis Mas L.	Oncología Médica	Miembro del Comité
Dr. Victor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Nestor Juarez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Miembro del Comité

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE CÁNCER DE PRÓSTATA (MMCP)		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA / ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dra. Silvia Neciosup D.	Médico oncólogo	Colaborador experto
Dra. Natalia Valdivieso L.	Médico oncólogo	Colaborador experto
Dra. Zaida Morante C.	Médico oncólogo	Colaborador experto
Dr. Carlos Munive H.	Médico oncólogo	Colaborador experto
Dr. Luis Meza M.	Urólogo oncólogo	Colaborador experto
Dr. Iván Aguilar M.	Urólogo oncólogo	Colaborador experto
Dr. Carlos Morante D.	Urólogo oncólogo	Colaborador experto
Dr. Fernando Quiroa V.	Urólogo oncólogo	Colaborador experto
Dr. Alexis Alva P.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dr. Alberto Lachos D.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dr. Gustavo Sarria B.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dr. David Martínez P.	Radio-oncólogo	Colaborador experto

Dra. Joseana Ayala M.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dr. Max Rau V.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dr. Gustavo Luyo P.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dra. Cilia Farias N.	Radiólogo	Colaborador experto
Dr. Edgar Yana P.	Radiólogo	Colaborador experto
Dra. Pamela Mora A.	Genetista médico	Colaborador experto
Dr. Manuel Villarán I.	Epidemiólogo	Colaborador experto
Claudio Flores F.	Estadístico	Consultor estadístico
Dra. Karina Aliaga LI.	Coordinadora de las GPC Oncosalud - Auna Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Líder de la Unidad de GPC - AUNA. Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dra. Mariana Serrano C.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.

REVISORES EXTERNOS GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE CÁNCER DE PRÓSTATA (MMCP)		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Daniel Castellano	Médico asistente del Hospital 12 de Octubre, España	Revisor experto

### Conflictos de interés

Para asegurar la más alta integridad y confianza pública en las actividades de los colaboradores expertos y el equipo elaborador de la guía; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), el cual contempla declarar cualquier potencial conflicto de interés personal y/o de un familiar

inmediato en el área financiera, profesional u otros que pudieran afectar la objetividad e independencia de los resultados.

El Comité de Guías de Práctica Clínica, revisó los formularios de cada uno de los participantes donde ninguno de los colaboradores expertos declararon un potencial conflicto de interés.

### Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

### Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Guías de Prácticas Clínicas y el Equipo GPC, el cual se encuentra en el documento de gestión AUNA: Plan para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas adaptadas (2).

Se inició el proceso con la estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio, evaluando su calidad a través del instrumento AGREE II, realizando reuniones multidisciplinarias con los expertos aplicando la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valorando el GRADE para brindar la fuerza y dirección de la recomendación. Dando como resultado una versión preliminar de la guía; que fue evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta la publicación final de la misma. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada ([Flujograma N° 1](#)).

#### - Estrategia de búsqueda bibliográfica

1. Se inició la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed - Medline, Embase, HTA Database, LILACS, SCIELO con los términos MESH:

((("Prostatic Neoplasms"[Mesh]) AND ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] )) AND ( "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Evidence-Based Practice"[Mesh]))

2. Se realizó la búsqueda de Guías de Prácticas Clínicas (GPC) de cáncer de próstata en los organismos elaboradores y recopiladores de guías:

Organismos Elaboradores (OE)	Organismo Recopiladores (OR)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- National Institute for Clinical Excellence (NICE) <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a></li> <li>- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a></li> <li>- Cancer Care Ontario (CCO). Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a></li> <li>- American Society Clinical Oncology <a href="https://www.asco.org/practice-guidelines">https://www.asco.org/practice-guidelines</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a</a></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- European Association of Urology. <a href="http://uroweb.org/">http://uroweb.org/</a></li> <li>- American Urological Association. <a href="http://www.auanet.org/guidelines">http://www.auanet.org/guidelines</a></li> <li>- Guías de Práctica Clínica, MINSALUD - Colombia <a href="http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx</a></li> </ul>	
--	--

En base a la búsqueda realizada según términos MESH así como en organismos elaboradores y recopiladores, se encontraron 20 guías y/o consensos sobre cáncer de próstata que abarcan diferentes tópicos de la enfermedad publicadas en los últimos 5 años ([Anexo N° 1](#)); las cuales pasaron una evaluación preliminar donde se valoró: el año de publicación, la descripción de la metodología para la elaboración GPC y la coincidencia con nuestro tópico de estudio; siendo preseleccionadas 13 GPC.

#### - Evaluación de la calidad metodológica de las GPC

Las 13 GPC fueron sometidas a una evaluación de calidad utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)(3), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC.

Se consideró a una GPC adecuada para el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global  $\geq 60\%$  y un puntaje  $\geq 60\%$  en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, 12 GPC de cáncer de próstata alcanzaron una calificación satisfactoria ([Tabla N° 1](#) y [Tabla N° 2](#)), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo; luego, estas recomendaciones fueron discutidas con el grupo de expertos, en reuniones multidisciplinarias.

Adicionalmente, la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Próstata contiene una revisión de los aspectos teóricos de la enfermedad como diagnóstico, seguimiento y pronóstico.

**Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPC**

N° de GPC	Guías de Práctica Clínicas (GPC)	Calificación AGREE II
1.	Detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata, GPC - Colombia.	95.8%
2.	Brachytherapy for patients with Prostate Cancer. ASCO, 2017.	94.67%
3.	Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant Prostate Cancer. ASCO and CCO, 2014.	94.67%
4.	Second-line hormonal therapy for men with chemotherapy-naive, castration resistant prostate cancer. ASCO, 2017.	93.28%
5.	Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy. CCO, 2014.	88.21%

6.	Active surveillance for Management of Localized Prostate Cancer. CANCER CARE ONTARIO, 2014.	87.26%
7.	Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin positive. CANCER CARE ONTARIO, 2014.	81.39%
8.	Guideline on Prostate Cancer. EUA-ESTRO-SIOG, 2016.	81.13%
9.	Castration - Resistant Prostate cancer: AUA Guideline, 2015.	80.35%
10.	Clinically Localized Prostate Cancer Guideline. AUA/ASTRO/SUO, 2017.	79.28%
11.	Guideline Prostate cancer: diagnosis and management. NICE 2014.	74.78%
12.	Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 2.2017.	66.68%

**Tabla N° 2: Calificación AGREE II de las GPC detallado por dominios**

N° GPC	Alcance y Objetivos (%)	Participación de los implicados (%)	Rigor en la elaboración (%)	Claridad de la presentación (%)	Aplicabilidad (%)	Independencia editorial (%)	Total
1.	98	90.7	95.8	98	94.4	100	<b>95.8%</b>
2.	100	96.29	98.61	87.03	86.11	100	<b>94.67%</b>
3.	100	96.29	98.61	87.03	86.11	100	<b>94.67%</b>
4.	100	100	87.5	88.88	83.33	100	<b>93.28%</b>
5.	100	85.18	94.44	87.03	62.5	100	<b>88.21%</b>
6.	100	68.51	98.6	87.03	69.44	100	<b>87.26%</b>
7.	96.29	68.51	100	66.66	56.9	100	<b>81.39%</b>
8.	94.44	66.66	85.41	100	40.27	100	<b>81.13%</b>
9.	100	100	87.5	88.88	83.33	100	<b>80.35%</b>
10.	100	61.11	86.8	100	27.77	100	<b>79.28%</b>
11.	94.44	77.7	84	59.25	33.33	100	<b>74.78%</b>
12.	62.96	57.4	79.16	82.45	18.05	100	<b>66.68%</b>

**- Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia**

El Equipo GPC consideró como criterios de inclusión para la selección de la evidencia, los ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados bien diseñados no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, series prospectivas comparativas

de gran muestra, revisiones sistemáticas y trabajos comunicados en congresos con impacto en la práctica clínica como la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

Los criterios de exclusión fueron múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

#### - Jerarquización de la evidencia

El Equipo GPC consideró la jerarquización de la evidencia descritas en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar. La Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y el Organismo Elaborador de Guía Cáncer Care Ontario (CCO) han desarrollado más de una guía relacionada al Cáncer de Próstata, compartiendo entonces la misma metodología de jerarquización de la evidencia.

A continuación, se describen la jerarquización de la evidencia de los Organismos Elaboradores y/o Sociedades.

- Guía de Práctica Clínica, MINSALUD - Colombia, es una guía adaptada. Realiza una búsqueda sistemática y un proceso de selección de la evidencia. Evalúa la calidad de la evidencia con la herramienta SIGN, jerarquizando los niveles de evidencia y grados de recomendación según el "Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN" 50 en su versión anterior, también empleados por la guía NICE. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia 2+, GPC-Colombia)**, según corresponda.
- La Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), desarrolla guías de novo orientadas a la enfermedad, abordando una situación clínica específica, así como orientadas a la aprobación de un fármaco, test diagnóstico o procedimiento. Formula preguntas PICO y luego realiza una revisión sistemática de la literatura médica considerando solo la evidencia relevante en la guía. ASCO ha elaborado las guías N° 2 y 4. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, ASCO)**
- Cancer Care Ontario (CCO) utiliza el programa del Cuidado Basado en Evidencia (Program in Evidence Based Care - PEBC). El objetivo de este programa es mejorar la calidad de los cuidados oncológicos gracias a la aplicación de la mejor evidencia científica a través de una revisión sistemática, adaptación de guías disponibles, fuentes de organizaciones relevantes y un consenso formal. No utilizan de forma rutinaria sistemas de graduación para evaluar la calidad de la evidencia pero en cambio utilizan las características relevantes del estudio (Ejemplo: cegamiento, métodos de randomización, cálculo del tamaño muestral, análisis con intención a tratar, etc) son descritos de forma narrativa para que el lector juzgue la calidad de la evidencia de los estudios incluidos (4). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación,CCO)**
- Guideline on Prostate Cancer. EUA-ESTRO-SIOG 2016, realiza una búsqueda basada en una evidencia de calidad (revisiones sistemáticas con meta-análisis y estudios randomizados), utilizando la metodología de revisión del Cochrane. Las recomendaciones son evaluadas de acuerdo a su nivel de evidencia y el grado de recomendación es de acuerdo al sistema modificado de clasificación del Centro Oxford. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia 1b, EUA/ESTRO/SIOG)**, según corresponda ([Tabla N° 3](#)).

**Tabla N° 3: Sistema de clasificación de evidencia según medicina basada en evidencia del centro Oxford**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1a	Revisión sistemática con homogeneidad en los estudios randomizados controlados.
1b	Estudio randomizado controlado individual con un intervalo de confianza estrecho.
1c	Todo o ningún resultado relacionado.
2a	Revisión sistemática con homogeneidad en los estudios cohortes.
2b	Estudio cohorte individual (incluyendo estudios controlados randomizados de baja calidad, ejemplo: un seguimiento < 80% de la población).
2c	Resultados de investigación/ Estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática con homogeneidad en los estudios caso - control.
3b	Estudio caso - control individual.
4	Serie de casos (estudios caso - control de pobre calidad).
5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, basada en fisiología, investigación de laboratorio o "primeros principios" .
Elaborado por Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes desde Noviembre 1998. Adaptado por Jeremy Howick en Marzo del 2009.	

- Castration - Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline 2015 y el Clinically Localized Prostate Cancer Guideline: AUA/ASTRO/SUO 2017. Ambas guías inician el proceso con una revisión sistemática de la literatura priorizando los desenlaces de interés. Su graduación de la calidad de evidencia es una modificación de la herramienta GRADE catalogado como evidencia alta (A), moderada (B) o baja (C). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de la guía AUA de esta manera: **(Nivel de evidencia grado C, AUA)** y la guía AUA/ASTRO/SUO como **(Nivel de evidencia grado C, AUA/ASTRO/SUO)**, según corresponda ([Tabla N° 4](#)).

**Tabla N° 4: Sistema de clasificación de evidencia según AUA(5)**

Nivel de Evidencia	Interpretación
A	Evidencia de alta calidad, ensayos clínicos aleatorizados bien realizados (ECA); Estudios observacionales excepcionalmente fuertes.
B	Evidencia de calidad moderada: ECA con algunas debilidades; generalmente estudios observacionales fuertes.
C	Evidencia de baja calidad: observacional, estudios que proporcionan conflictos problemas de información o diseño (como un tamaño de muestra muy pequeño).



- La National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), desde el año 2009 utiliza el método GRADE (Grading of recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia en tratamiento y procedimientos terapéuticos. Solo difiere de GRADE en dos puntos: integra una revisión de la calidad de los estudios de coste efectividad y no utiliza etiquetas como “resumen global” para la calidad de la evidencia o la fuerza de una recomendación, sino que utiliza la redacción de recomendaciones a fin de reflejar la fuerza de la recomendación ([Tabla N° 5](#)). Finalmente cabe señalar, que NICE presenta la información a través de un resumen de la calidad de la evidencia, que es elaborado tras la aplicación de la evaluación sistemática de la información, utilizando para ello las herramientas ya mencionadas y la ulterior redacción de recomendaciones(6). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Recomendación,NICE)**

**Tabla N° 5: Sistema de clasificación de evidencia según NICE**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes, casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros ([Tabla N°6](#)) (6). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Categoría 1, NCCN)**, según corresponda.

**Tabla N°6: Sistema de clasificación según NCCN**

Categoría de Recomendación	Interpretación
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

- **Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado, que califica en base a 4 ítems ([Tabla N° 7](#)):

**Tabla N° 7: Ítems a evaluar en el ADAPTE**

Ítems de Evaluación		Tipo de Calificación		
		SI	Dudoso	No
1.	El beneficio de la intervención es <b>suficiente, comparado con otro manejo</b> disponible			
2.	La recomendación es <b>compatible con la cultura y valores del medio</b> donde serán usados.			
3.	La <b>intervención/equipo</b> está disponible en el contexto de uso			
4.	Existen <b>limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura)</b> donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación			

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia: Recomendaciones para Medicina Oncológica, Cirugía Oncológica y Radioterapia. A la semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o si en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se planteó soluciones que variaban entre mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

- **Recomendaciones de manejo multidisciplinario**

Participaron un total de 20 colaboradores expertos con competencias en el tema de estudio (médico oncólogo, urólogo oncólogo, radio-oncólogo, radiólogo, médico nuclear y genetista), donde un total de 66 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE ([Anexo N° 2](#)).

- **Sobre las recomendaciones observadas**

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en ([Anexo N° 2](#)). Fueron eliminadas un total de 25 recomendaciones, de las cuales 7 recomendaciones contenían esquemas de tratamiento con drogas aún no comercializadas en el país, es decir no contaban con registro sanitario de DIGEMID y 3 recomendaciones contemplan equipos y/o instrumentos que al momento no se encuentran disponibles en nuestro país.

- **Graduación de las recomendaciones: Sistema GRADE**

El sistema GRADE (7) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos.

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia. Finalmente, todas las recomendaciones, se formularon en un consenso formal ([Tabla N° 8](#)).

**Tabla N° 8: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE**

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se recomienda</b> hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se sugiere</b> hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se recomienda</b> no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se sugiere</b> no hacerlo.
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

- **Preferencias institucionales**

El grupo AUNA a partir de la iniciativa e interés del Líder de Tumor Board, realiza con apoyo del Área de Farmacoeconomía un análisis de costo - efectividad de las opciones de manejo disponibles (tecnologías sanitarias) en el Perú y AUNA en una patología indicada. Este análisis se basa en la evaluación de la mejor evidencia científica disponible de eficacia, seguridad y costos, a fin identificar los beneficios y limitaciones de las opciones disponibles y con ello definir las preferencias institucionales, el cual a su vez es presentado al Comité de Inclusión de Nuevas Tecnologías para su implementación final.

Las preferencias institucionales, se colocan en en la tabla de recomendaciones clave con el término **“Preferido”**.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de estas 12 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Próstata (MMCP) en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud(7), mediante la aplicación del método ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

#### - **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés (definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema), consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC de CP a través de una plataforma web donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de la utilidad de la GPC, así como evaluar la claridad de las recomendaciones haciendo uso de una encuesta simple. ([Anexo N° 3](#)). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realizó luego de considerar la opinión de los grupos de interés así como el aporte del revisor externo. Las herramientas utilizadas fueron formato impreso colocado en un lugar visible y de fácil acceso dentro de las áreas de consulta externa y hospitalización, la publicación dentro de la página web institucional, así como su inserción en un aplicativo smartphone para el personal médico. La difusión a los pacientes se realizó a través de paneles, videos promocionales y durante cada acto médico dentro de las sedes de Oncosalud.

La aplicación de las GPC será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de Guías, se consideraron solo 2 indicadores básicos para medir la adherencia a las recomendaciones vertidas en la GPC ([Anexo N° 4](#)).

#### - **Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales para su aplicación**

Dentro de los factores facilitadores contamos con médicos oncólogos que son referentes nacionales e internacionales en el campo de su competencia. La actualización del personal de salud es garantizada a través de la participación continua de nuestros especialistas en congresos internacionales y latinoamericanos donde se toman las decisiones más relevantes en el campo de la oncología aplicada a la práctica clínica.

La toma de decisiones en la atención de salud del paciente se realiza luego de una reunión multidisciplinaria llevando consigo la opinión y preferencia del paciente como eje primordial para la toma de decisiones; por lo que, en la presente guía se hizo partícipe a los pacientes, a

través de una encuesta simple para conocer su perspectiva de la aplicación de una GPC para el manejo de las neoplasias ([Tabla N° 9](#)).

Oncosalud con el respaldo del Grupo Auna, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en Salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Una barrera organizativa potencial para su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Una de las motivaciones para el desarrollo de las guías es que el paciente se empodere sobre las mejores opciones de manejo disponibles y pueda tomar una decisión más sólida al momento de optar por un tipo de cobertura.

### **Criterios de monitorización y auditoría**

La auditoría al usuario diana se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud.

### **Procedimiento de actualización**

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un panel permanente conformado por los coordinadores logísticos y un colaborador experto de cada área ([Anexo N° 5](#)), responsables de la actualización de la evidencia.

El Comité de GPC acordó en reunión que la actualización de la GPC será en un periodo de 6 a 12 meses y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo de los grupos de interés (médicos staffs, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros), colaboradores expertos y el equipo GPC; el cual consiste en identificar información que sugiera la necesidad de actualizar la GPC antes del plazo máximo estimado. Además el equipo GPC realizará una búsqueda sistemática focalizada y revisará el Anexo N° 2: Lista de recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE, para reconocer aquellas recomendaciones que puedan ser consideradas al tiempo actual.

Como resultado tendremos un número de recomendaciones nuevas a considerar o recomendaciones ya consideradas que han cambiado su evidencia, desenlace de interés, disponibilidad y valores del medio que las hacen susceptibles de actualización. Estas recomendaciones serán discutidas en el Comité de Actualización de Guías quien evaluará si la recomendación cumple los criterios de validez para realizar una actualización basado en cuatro puntos:

1. Las intervenciones (ya sean diagnósticas o de tratamiento) han sido sustituidas o reemplazadas por otras intervenciones ?.
2. ¿Ha cambiado la nueva evidencia la relación riesgo/beneficio?
3. Si los resultados no considerados en el momento de la guía original se vuelven importantes o los resultados considerados importantes ahora pierden importancia.
4. Hay evidencia de que el rendimiento actual es óptimo y la directriz ya no es necesaria.

Las recomendaciones serán aceptadas siempre y cuando la droga se encuentre en el Petitorio Institucional, tenga registro sanitario por DIGEMID, esté recomendada por una guía de novo internacional así como contar con la aprobación de organismos internacionales como FDA y/o EMA; caso contrario será rechazada. Además como parte del proceso de mejora continua, el listado de las recomendaciones rechazadas se enviarán al Comité de Innovación Tecnológica y al Comité de Calidad para continuar con el proceso regulatorio de la droga de forma paralela.

Finalmente las recomendaciones aceptadas serán expuestas a los colaboradores expertos con el fin de aplicar el ADAPTE y GRADE para graduar la fuerza de la recomendación y sea considerado dentro de las recomendaciones claves de la guía.

### **Puntos de vista y preferencias de la población diana**

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una guía de práctica clínica para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes:

**Tabla N° 9: Encuesta a pacientes para el uso de GPC en la atención médica**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Si</li> <li>b. No</li> <li>c. No sé</li> </ol> </li> <li>2. ¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Sustento científico para el tratamiento.</li> <li>b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento</li> <li>c. Los efectos adversos de los tratamientos</li> <li>d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.</li> </ol> </li> <li>3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</li> </ol>
---

Los resultados son descritos en [Anexo N°6](#).

### **Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC ha sido evaluada por un revisor externo internacional con conocimiento amplio en el tema, quien considera que la guía está bien estructurada con un proceso de elaboración adecuado y sujeto a normativas internacionales ([Anexo N°7](#)).

**Recomendaciones, Nivel de Evidencia y GRADE**  
**Guía de Práctica Clínica**  
**Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Próstata**

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación (GRADE)
<b>A. Cáncer de próstata localizado</b>		
<a href="#">1.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical o radioterapia como alternativas de manejo con intención curativa. <b>(Nivel de evidencia 2a, EUA/ASTRO/SIOG)</b> <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">2.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado que son elegidos para prostatectomía radical, <b>se recomienda</b> como primera alternativa la cirugía. <b>(Nivel de evidencia 2+, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">3.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado en quienes se decida radioterapia externa como tratamiento con intención curativa, <b>se recomienda</b> la realización de radioterapia conformacional o de intensidad modulada garantizando una dosis de radiación que supere los 72 Gy. <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">4.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado, <b>no se recomienda</b> la realización de radioterapia convencional como opción de manejo curativo. <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
<a href="#">5.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado, <b>no se recomienda</b> el uso de agentes radioprotectores en los pacientes que van a ser sometidos a radioterapia externa. <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
<a href="#">6.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado elegibles para tratamiento curativo local y con corta expectativa de vida, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">7.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica con $\leq 2$ ganglios microscópicos, PSA < 0.1 ng/ml y ausencia de extensión extraganglionar, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">8.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica y no se detecta compromiso ganglionar patológico (pN0), <b>no se recomienda</b> terapia adyuvante de deprivación androgénica. <b>(Nivel de evidencia 1a, EAU/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 1++, GPC- Colombia)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
<a href="#">9.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica y se detecta compromiso ganglionar patológico (pN1), <b>se recomienda</b> terapia adyuvante de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">10.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica en quienes se detecta compromiso ganglionar, <b>se sugiere</b> terapia adyuvante de	<b>Débil a favor</b>

	deprivación androgénica con radioterapia adicional como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	
<b>i. Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo</b>		
<a href="#">11.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida < 10 años, <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">12.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida > 10 años, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 1b, EAU/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">13.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con indicación de prostatectomía radical, <b>no se sugiere</b> la realización de linfadenectomía pélvica. <b>(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 2-, GPC- Colombia)</b>	<b>Débil en contra</b>
<a href="#">14.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida ≥ 10 años, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica, si la probabilidad de metástasis ganglionar es ≥ 2% como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">15.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado con evaluación prequirúrgica de bajo riesgo para compromiso extracapsular (T1c, GS < 7 y PSA < 10 ng/mL o según nomogramas), <b>se recomienda</b> cirugía con preservación de nervios. <b>(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">16.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida ≥ 10 años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">17.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida ≥ 10 años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">18.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida ≥ 10 años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">19.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con una expectativa de vida ≥ 10 años, <b>se recomienda</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">20.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, <b>se recomienda</b> una dosis de radioterapia externa a la próstata > 76 Gy en 38 fracciones.	<b>Punto de buena práctica</b>
<a href="#">21.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida ≥ 10 años, <b>se recomienda</b> braquiterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">22.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo sin	<b>Fuerte a favor</b>



	resección transuretral de próstata, buen score internacional de síntomas prostáticos (< 20 puntos) y un volumen prostático < 50 ml, <b>se recomienda</b> braquiterapia como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2a, EUA/ESTRO/SIOG)</b>	
<a href="#">23.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, <b>no se recomienda</b> terapia de deprivación androgénica de inicio. <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
<a href="#">24.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, <b>no se sugiere</b> adicionar terapia de deprivación androgénica a la radioterapia, excepto si se desea reducir el volumen de la próstata durante la braquiterapia. <b>(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Débil en contra</b>
<a href="#">25.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida $\geq 10$ años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">26.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida $\geq 10$ años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> terapia adyuvante de deprivación androgénica con radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>ii. Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio</b>		
<a href="#">27.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO)(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">28.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio sometido a prostatectomía radical con riesgo de compromiso ganglionar > 5%, <b>se recomienda</b> linfadenectomía pélvica ampliada. <b>(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">29.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">30.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">31.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">32.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> terapia adyuvante de deprivación androgénica durante 4-6 meses como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>

33.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> terapia de deprivación androgénica durante 4-6 meses con radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
34.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años, <b>se sugiere</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, CCO) (Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Débil a favor</b>
35.	En pacientes con cáncer próstata localizado de riesgo intermedio favorable con indicación de radioterapia externa, <b>se recomienda</b> radioterapia externa a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones y radioterapia a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy.	<b>Punto de buena práctica</b>
36.	En pacientes con cáncer próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable con indicación de radioterapia externa, <b>se recomienda</b> radioterapia a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones, a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy (dosis de 81 Gy de estar afectada) y a ganglios linfáticos a dosis de 45 - 50 Gy (dosis de 55 Gy de estar afectados).	<b>Punto de buena práctica</b>
37.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $< 10$ años, <b>se sugiere</b> radioterapia externa con braquiterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
38.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica durante 4 a 6 meses como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1b, EUA/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
39.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años, <b>se sugiere</b> braquiterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
40.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $< 10$ años, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iii. Cáncer de próstata localizado de alto riesgo</b>		
41.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con una expectativa de vida $> 5$ años, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2a, EAU/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
42.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica ampliada como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2a, EAU/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 2-, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
43.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la	<b>Fuerte a favor</b>

	cirugía, <b>se recomienda</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
<a href="#">44.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> terapia adyuvante de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">45.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> terapia adyuvante de deprivación androgénica durante 2 a 3 años con radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">46.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">47.</a>	En pacientes con cáncer próstata localizado de alto riesgo con indicación de radioterapia externa, <b>se recomienda</b> radioterapia a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones, a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy (dosis de 81 Gy de estar afectada) y a ganglios linfáticos a dosis de 45 - 50 Gy (dosis de 55 Gy de estar afectados).	<b>Punto de buena práctica</b>
<a href="#">48.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con braquiterapia asociado o no a terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">49.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con solo síntomas locales y una expectativa de vida corta, <b>se sugiere</b> terapia de deprivación androgénica de inicio como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">50.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con expectativa de vida $\leq 5$ años y asintomático, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia grado C, AUA/ASTRO/SUO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>B. Cáncer de próstata localmente avanzado</b>		
<a href="#">51.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica ampliada como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 2-, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">52.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">53.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">54.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> terapia	<b>Fuerte a favor</b>

	de privación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	
<a href="#">55.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> terapia de privación androgénica durante 2 a 3 años con radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">56.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con $\leq 2$ ganglios microscópicos, PSA $< 0.1$ ng/ml y ausencia de extensión extranodal luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">57.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con terapia de privación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG) (Nivel de evidencia 2++, GPC- Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">58.</a>	En pacientes con cáncer próstata localmente avanzado con indicación de radioterapia externa y TDA durante 2 a 3 años, <b>se recomienda</b> radioterapia a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones, a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy (dosis de 81 Gy de estar afectada) y a ganglios linfáticos a dosis de 45 - 50 Gy (dosis de 55 Gy de estar afectados).	<b>Punto de buena práctica</b>
<a href="#">59.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, <b>se sugiere</b> radioterapia externa con braquiterapia asociado o no a terapia de privación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">60.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado sometidos a radioterapia asociado a terapia de privación androgénica con un riesgo $> 15\%$ de compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia pélvica. <b>(Recomendación, NICE)(Nivel de evidencia 2++, GPC- Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">61.</a>	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar regional, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con extensión pélvica asociado a terapia de privación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>C. Cáncer de próstata metastásico de novo</b>		
<b>i. Cáncer de próstata metastásico no expuestos a castración</b>		
<a href="#">62.</a>	En pacientes con cáncer de próstata metastásico con o sin síntomas, <b>se recomienda</b> terapia de privación androgénica (agonistas/antagonistas LHRH) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, NICE)(Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 1++, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<a href="#">63.</a>	En pacientes con cáncer de próstata metastásico sintomático, <b>se recomienda</b> terapia de privación androgénica y Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> con o sin Prednisona por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>

<a href="#">64.</a>	En pacientes con cáncer de próstata metastásico asintomático, <b>se recomienda</b> terapia de deprivación androgénica más Abiraterona con o sin Prednisona como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<a href="#">65.</a>	En pacientes con cáncer de próstata metastásico con indicación de un agonista LHRH, <b>se recomienda</b> un antiandrógeno por corto tiempo para reducir el riesgo del fenómeno “flare up”. <b>(Nivel de evidencia 2a, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">66.</a>	En pacientes con cáncer de próstata metastásico sin gran carga tumoral, <b>no se recomienda</b> bloqueo androgénico combinado como tratamiento de primera línea. <b>(Recomendación, NICE)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
<a href="#">67.</a>	En pacientes con cáncer de próstata metastásico, <b>no se recomienda</b> monoterapia con un antiandrógeno. <b>(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
<a href="#">68.</a>	En pacientes con cáncer de próstata metastásico que rechacen castración por mantener su función sexual, <b>se sugiere</b> monoterapia con Bicalutamida como una opción de manejo. <b>(Recomendación, NICE)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">69.</a>	En pacientes con cáncer de próstata metastásico asintomáticos que luego de 6 a 7 meses de TDA logren un valor de PSA < 4 ng/ml, <b>se sugiere</b> continuar con TDA intermitente. <b>(Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>D. Cáncer de próstata recurrente o con enfermedad en progresión</b>		
<b>i. Recurrencia post-prostatectomía radical</b>		
<a href="#">70.</a>	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía sin metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, CCO)(Nivel de evidencia 1+, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">71.</a>	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía sin metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">72.</a>	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía sin metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">73.</a>	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía con metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">74.</a>	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía con metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> terapia de deprivación androgénica con radioterapia externa en el sitio de la metástasis si hay síntomas o en estructuras óseas que soportan peso como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">75.</a>	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía con metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Débil a favor</b>

ii. Recurrencia post-radioterapia		
76.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por ultrasonido transrectal (UTR) y sin metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2+, GPC- Colombia)</b>	<b>Débil a favor</b>
77.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
78.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> braquiterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
79.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia negativa por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
80.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia no candidatos a terapia local, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	<b>Débil a favor</b>
E. Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)		
i. Cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis		
81.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis con un tiempo de duplicación PSA $\geq 10$ meses, <b>se recomienda</b> continuar con la terapia de deprivación androgénica instalada como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado C, AUA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
82.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis con un tiempo de duplicación PSA $< 10$ meses, <b>se recomienda</b> Enzalutamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
83.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis con un tiempo de duplicación PSA $< 10$ meses, <b>se sugiere</b> antiandrógenos o inhibidores de la síntesis de andrógenos de primera generación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado C, AUA)</b>	<b>Débil a favor</b>
ii. Cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral		
84.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis ósea, <b>se recomienda</b> Ácido Zoledrónico o Denosumab como opciones de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG) (Nivel de evidencia grado C, AUA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

85.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral mínimamente sintomático o asintomático, <b>se recomienda</b> Abiraterona con Prednisona como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, ASCO)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado A, AUA)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
86.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral, <b>se recomienda</b> Docetaxel con Prednisona como una opción de manejo solo si tienen un buen estado funcional. <b>(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, NICE)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado B, AUA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
87.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral mínimamente sintomático o asintomático, <b>se recomienda</b> Enzalutamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, ASCO)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado A, AUA)(Fuerte a favor)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>iii. Cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral</b>		
88.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, <b>se recomienda</b> Docetaxel con Prednisona como una opción de manejo solo si tienen un buen estado funcional. <b>(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, NICE)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado B, AUA)(Nivel de evidencia 1+++, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
89.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, <b>se recomienda</b> Enzalutamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia grado A, AUA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
90.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, <b>se sugiere</b> Abiraterona con Prednisona como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado A, AUA)</b>	<b>Débil a favor</b>
91.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, <b>se sugiere</b> Mitoxantrona con Prednisona como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado B, AUA)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>F. Tratamiento sistémico subsiguiente en pacientes con CPRC</b>		
<b>i. Con exposición previa a Abiraterona/Enzalutamida</b>		
92.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y exposición previa a Abiraterona, <b>se recomienda</b> Docetaxel con Prednisona como una opción de manejo solo si tienen un buen estado funcional. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
93.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Enzalutamida, <b>se sugiere</b> Abiraterona con Prednisona como una opción de manejo.	<b>Débil a favor</b>

	<b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
<a href="#">94.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral y exposición previa a Abiraterona, <b>se recomienda</b> Enzalutamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<b>ii. Con exposición previa a Docetaxel</b>		
<a href="#">95.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y exposición previa a Docetaxel, <b>se recomienda</b> Enzalutamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG) (Nivel de evidencia grado A, AUA)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<a href="#">96.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral y exposición previa a Docetaxel, <b>se recomienda</b> Abiraterona con Prednisona como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado A, AUA)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<a href="#">97.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Docetaxel, <b>se sugiere</b> re-exposición a Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado C, AUA)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">98.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Docetaxel, <b>se sugiere</b> Mitoxantrona con Prednisona como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">99.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Enzalutamida/Abiraterona/ Docetaxel, <b>se sugiere</b> Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>G. Opciones de terapia hormonal secundaria en pacientes con CPRC</b>		
<a href="#">100.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, <b>se recomienda</b> un antiandrógeno como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO-CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">101.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, <b>se sugiere</b> corticoides como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, NICE)(Recomendación, ASCO-CCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">102.</a>	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, <b>se sugiere</b> DES u otro estrógeno como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>H. Cáncer de próstata con histología de células pequeñas</b>		
<a href="#">103.</a>	En pacientes con cáncer de próstata que progresan durante la terapia de deprivación androgénica con evidencia de metástasis de histología de células pequeñas, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Etopósido como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>



<p><a href="#">104.</a></p>	<p>En pacientes con cáncer de próstata que progresan durante la terapia de deprivación androgénica con evidencia de metástasis de histología de células pequeñas, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Etopósido como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>
<p><a href="#">105.</a></p>	<p>En pacientes con cáncer de próstata que progresan durante la terapia de deprivación androgénica con evidencia de metástasis de histología de células pequeñas, <b>se recomienda</b> Docetaxel/Carboplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>

**ABREVIATURAS**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
AJCC (siglas en inglés)	American Joint Committee on Cancer
ALT (siglas en inglés)	Alanina aminotransferasa
AR	Agente radioprotector
AR	Alto riesgo
ASS (siglas en inglés)	Administración de Seguridad Social
AST (siglas en inglés)	Aspartato aminotransferasa
AUA (siglas en inglés)	American Urological Association
AZ	Ácido Zoledrónico
BAC	Bloqueo androgénico combinado
BP	Biopsia prostática
BQ	Braquiterapia
BR	Bajo riesgo
CB	Control bioquímico
CDC (siglas en inglés)	Centro para el Control y Prevención de la Enfermedad
CMP	Comité de Prácticas Clínicas
CP	Cáncer de próstata
CPHR	Cáncer de próstata hormono refractario
CPm	Cáncer de próstata metastásico
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
CPRCm	Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico
CRI	Cociente de riesgos instantáneos
CV	Calidad de vida
DBE	Dosis biológicamente efectiva
DES	Dietilestilbestrol
EAU (siglas en inglés)	European Association of Urology
EC	Estadio clínico
ECA	Ensayos controlados aleatorizados
ECG	Electrocardiograma
EEV	Estimación de la expectativa de vida
EMA (siglas en inglés)	Agencia Europea de Medicamentos
EOR	Evento óseo relacionado
ERC	Estudios/ ensayos randomizados controlados
ESMO (siglas en inglés)	European Society of Medical Oncology
et al	Colaboradores
EV	Endovenoso
FBC	Falla bioquímica o clínica
GEG	Grupo Elaborador de las Guías
GI	Gastrointestinal
GnRH (siglas en inglés)	Hormona liberadora de gonadotropina
GO	Gammagrafía ósea
GS (siglas en inglés)	Gleason Score
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
HIFU (siglas en inglés)	Ultrasonido focal de alta intensidad
HR (siglas en inglés)	Hazard ratio
HT	Hormonoterapia
IC	Intervalo de confianza
ISUP (siglas en inglés)	Sociedad Internacional de Patología Urológica
kV	Kilovoltaje
LHRH (siglas en inglés)	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
LP	Linfadenectomía pélvica
m	Meses
MECP	Mortalidad específica por cáncer de próstata

MMCP	Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Próstata
MMCP	Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Próstata
MQ	Márgenes quirúrgicos
MRC (siglas en inglés)	Medical Research Country
MSKCC (siglas en inglés)	Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center
NCCN (siglas en inglés)	National Comprehensive Cancer Network
NICE (siglas en inglés)	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH (siglas en inglés)	National Institutes of Health
NIP	Neoplasia intraepitelial prostática
NS	No significativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR (siglas en inglés)	Odds ratio
PCWG2 (siglas en inglés)	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2
PE	Progresión de enfermedad
PR	Prostatectomía radical
PRA	Prostatectomía radical abierta
PRAR	Prostatectomía radical asistida por robot
PRL	Prostatectomía radical laparoscópica
PSA (siglas en inglés)	Antígeno prostático específico
PVN	Paquetes vasculo nerviosos
RA	Receptor androgénico
RB	Recurrencia bioquímica
RC	Remisión completa
RI	Riesgo intermedio
RMCE	Resonancia magnética de cuerpo entero
RMNmp	Resonancia magnética nuclear multiparamétrica
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión(es) sistemática(s)
RT	Radioterapia externa
RTA	Radioterapia ablativa
RTC	Radioterapia externa conformacional
RTC - 3D	RT conformacional tridimensional
RTGI	RT guiada por imágenes
RTIM	Radioterapia externa de intensidad modulada
RTOG (siglas en inglés)	Radiation Therapy Oncology Group
RTU	Resección transuretral
SC	Subcutáneo
SEC	Sobrevida específica por cáncer
SEER (siglas en inglés)	Surveillance, Epidemiology and End Results
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLEB	Sobrevida libre de enfermedad bioquímica
SLF	Sobrevida libre de falla
SLP	Sobrevida libre de progresión
SLPR	Sobrevida libre de progresión radiográfica
SLRB	Sobrevida libre de recurrencia bioquímica
SLS	Sobrevida libre de síntomas
SRC	Sistema de referencia y contrarreferencia
TC	Tomografía computada
TD - PSA	Tiempo de duplicación del PSA
TDA	Terapia de privación androgénica
TR	Tacto rectal
UICC (siglas en inglés)	Union for International Cancer Control
UTR	Ultrasonido transrectal
VA	Vigilancia activa
VEGF (siglas en inglés)	Factor de crecimiento vascular endotelial
VO	Vía oral
VOC	volumen objetivo clínico

VOP	Volumen objetivo de planificación
vs.	Versus
VTB	Volumen tumoral bruto

**INDICE**

I.	<b><u>FINALIDAD</u></b> .....	1
II.	<b><u>OBJETIVOS</u></b> .....	1
III.	<b><u>POBLACION DIANA</u></b> .....	1
IV.	<b><u>USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN</u></b> .....	1
V.	<b><u>PROCESO A ESTANDARIZAR</u></b> .....	1
5.1	<u>Nombre y código CIE 10</u> .....	1
VI.	<b>CONSIDERACIONES GENERALES</b> .....	1
6.1	<u>Definición</u> .....	1
6.2	<u>Etiología</u> .....	2
6.3	<u>Fisiopatología</u> .....	2
6.4	<u>Aspectos epidemiológicos</u> .....	2
6.5	<u>Factores de riesgo</u> .....	3
6.5.1	<u>Factores no modificables</u> .....	3
6.5.2	<u>Factores modificables</u> .....	4
6.5.3	<u>Factores hereditarios</u> .....	5
VII.	<b>CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS</b> .....	6
7.1	<u>Cuadro clínico</u> .....	6
7.1.1	<u>Signos y síntomas</u> .....	6
7.1.2	<u>Interacción cronológica</u> .....	6
7.2	<u>Diagnóstico</u> .....	6
7.2.1	<u>Criterios diagnósticos</u> .....	6
7.2.2	<u>Diagnóstico diferencial</u> .....	7
7.3	<u>Exámenes auxiliares</u> .....	7
7.3.1	<u>Procedimientos</u> .....	7
7.3.2	<u>Patología clínica</u> .....	9
7.3.3	<u>Imágenes</u> .....	9
7.3.4	<u>Anatomía patológica</u> .....	10
7.4	<u>Estadificación según la AJCC y la UICC (8va edición)</u> .....	11
7.5	<u>Clasificación de riesgo</u> .....	15
7.6	<u>Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive</u> .....	16
7.6.1	<u>Manejo multidisciplinario del cáncer de próstata</u> .....	16
A.	<u>Principios quirúrgicos</u> .....	17
B.	<u>Principios de radioterapia</u> .....	18
C.	<u>Principios de tratamiento sistémico</u> .....	19
i.	<u>Terapia de deprivación androgénica</u> .....	19
ii.	<u>Quimioterapia</u> .....	23
D.	<u>Principios de estimación de la expectativa de vida</u> .....	23
7.6.2	<u>Tratamiento</u> .....	24
A.	<u>Cáncer de próstata localizado</u> .....	24
i.	<u>Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo</u> .....	27
ii.	<u>Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio</u> .....	34
iii.	<u>Cáncer de próstata localizado de alto riesgo</u> .....	40
B.	<u>Cáncer de próstata localmente avanzado</u> .....	45
C.	<u>Cáncer de próstata metastásico de novo</u> .....	51
i.	<u>Cáncer de próstata metastásico no expuestos a castración</u> .....	51
D.	<u>Cáncer de próstata recurrente o con enfermedad en progresión</u> .....	55
i.	<u>Recurrencia post- prostatectomía radical</u> .....	55
ii.	<u>Recurrencia post-radioterapia</u> .....	57
E.	<u>Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)</u> .....	59
i.	<u>Cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis</u> .....	59

ii.	<a href="#">Cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral</a>	61
iii.	<a href="#">Cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral</a>	62
F.	<a href="#">Tratamiento sistémico subsiguiente en pacientes con CPRC</a>	64
i.	<a href="#">Con exposición previa a Abiraterona/Enzalutamida</a>	64
ii.	<a href="#">Con exposición previa a Docetaxel</a>	65
G.	<a href="#">Opciones de terapia hormonal secundaria en pacientes con CPRC</a>	67
H.	<a href="#">Cáncer de próstata con histología de células pequeñas</a>	69
7.6.3	<a href="#">Esquemas de tratamiento</a>	70
7.6.4	<a href="#">Eventos adversos o colaterales del tratamiento</a>	72
7.6.5	<a href="#">Signos de alarma</a>	74
7.6.6	<a href="#">Criterios de alta y seguimiento</a>	74
7.6.7	<a href="#">Pronóstico</a>	75
7.7	<a href="#">Complicaciones</a>	77
7.8	<a href="#">Criterios de referencia y contrareferencia</a>	79
7.9	<a href="#">Flujograma y/o algoritmos de manejo</a>	80
	<a href="#">Flujograma N° 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud – AUNA</a>	80
	<a href="#">Flujograma N° 2: Cáncer de próstata localizado</a>	81
	<a href="#">Flujograma N° 3: Cáncer de próstata localmente avanzado</a>	83
	<a href="#">Flujograma N° 4: Cáncer de próstata metastásico de novo/recurrente o con enfermedad en progresión</a>	84
	<a href="#">Flujograma N° 5: Cáncer de próstata resistente a la castración</a>	85
	<a href="#">Flujograma N° 6: Tratamiento subsiguiente y opciones de terapia hormonal secundaria en pacientes con CPRC</a>	86
	<a href="#">Flujograma N° 7: Cáncer de próstata con histología de células pequeñas</a>	87
VIII.	<a href="#">ANEXOS</a>	88
	<a href="#">Anexo N° 1: Listado de GPC y/o consensos sobre cáncer de próstata según búsqueda con términos MESH, organismos elaboradores y recopiladores</a>	88
	<a href="#">Anexo N° 2: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE</a>	90
	<a href="#">Anexo N° 3: Encuesta simple a los grupos de interés</a>	105
	<a href="#">Anexo N° 4: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones</a>	106
	<a href="#">Anexo N° 5: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Prostata</a>	108
	<a href="#">Anexo N° 6: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC</a>	109
	<a href="#">Anexo N° 7: Formulario para la revisión externa dirigido al experto</a>	110
IX.	<a href="#">REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</a>	113

## I. FINALIDAD

La GPC Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Próstata (MMCP) tiene como finalidad brindar las recomendaciones, en base a la mejor evidencia científica disponible para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

## II. OBJETIVOS

- Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con cáncer de próstata, según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del cáncer de próstata.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

## III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes adultos con sospecha clínica y/o diagnóstico patológico de cáncer de próstata. No se abordará en esta guía recomendaciones para lesiones pre malignas o neoplasias benignas ni programas de cribado.

## IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico confirmado de cáncer de próstata. El ámbito de aplicación de la GPC será en todas las sedes asistenciales del Grupo AUNA involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

## V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Próstata (MMCP).

### 5.1 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10:

Cáncer de próstata - Código CIE 10: C61

## VI. CONSIDERACIONES GENERALES

### 6.1 Definición

El cáncer de próstata se inicia con el crecimiento no controlado de las células de la glándula prostática. La mayor parte de las neoplasias malignas de próstata son adenocarcinomas y en menor medida pueden ser sarcomas, carcinoma de células pequeñas, tumores neuroendocrinos y carcinomas de células transicionales(8).

## 6.2 Etiología

Existe evidencia sobre el rol de la inflamación e infección en la etiología del cáncer de próstata; sin embargo, la inflamación evidenciada en la biopsia no siempre se ha correlacionado con cáncer de próstata, por lo que, la susceptibilidad genética y el entorno pueden contribuir al desarrollo de esta neoplasia(9).

## 6.3 Fisiopatología

La próstata es un órgano que acumula zinc y produce citrato. La proteína ZIP1 es responsable del transporte activo de zinc dentro de la próstata. Un rol importante del zinc es cambiar el metabolismo de las células con el objetivo producir citrato, un importante componente del semen. Este proceso de acumulación de zinc, alteración del metabolismo y la producción de citrato necesita una gran cantidad de ATP. Las células de cáncer de próstata carecen de zinc, esto permite a las células guardar energía y utilizarla para su crecimiento y expansión. La falta de acumulación de zinc, ocurre por silenciamiento del gen que produce el transporte de la proteína del ZIP1(10), llamado gen supresor tumoral SLC39A1. La causa del silenciamiento epigenético es desconocida. Además, se conoce que el zinc inhibe las vía de NF- $\kappa$ B, una vía que controla la proliferación e induce la apoptosis en las células anormales.

Por otro lado, RUNX2 es un factor de transcripción que evita que las células del cáncer entren en apoptosis, contribuyendo al desarrollo del cáncer de próstata(11). El receptor de andrógeno ayuda a las células del cáncer de próstata a sobrevivir y es blanco de varios estudios de investigación(12). El antígeno específico de la membrana prostática, estimula el desarrollo del cáncer de próstata, debido al incremento de los niveles de folato en las células cancerígenas(13).

## 6.4 Aspectos epidemiológicos

El cáncer de próstata es la cuarta neoplasia más frecuente en la población. La incidencia y mortalidad de esta neoplasia varían según el área geográfica, con mayor incidencia y mortalidad en Estados Unidos y Europa(14,15). Aproximadamente, 1.1 millones de varones en todo el mundo han sido diagnosticados de cáncer de próstata, lo cual representa el 15% de todas las neoplasias diagnosticadas(16) con 307 000 muertes para el 2012.

En la población americana, el cáncer de próstata representa, la segunda neoplasia más frecuente entre los varones (14,15), mientras que en Europa es una de las neoplasias más frecuentes en varones ancianos(17,18).

La incidencia de cáncer de próstata es mayor en Nueva Zelanda/Australia y el Norte de América (111.6 y 97.2 por 100 000 hombres, respectivamente)(14,15) y en el Noroeste de Europa (>200 por 100 000 hombres), en cambio las tasas en el Sureste de Europa se encuentran en incremento. Por otro lado, las tasas de incidencia también son considerables en regiones en desarrollo como el Caribe, Sudáfrica y Sudamérica (79.8, 61.8 y 60.1, respectivamente)(16). En general la supervivencia a 5 años ha mejorado con los años de 73.4% entre los años de 1999-2001 a 83.4% del 2005-2007(19).

Según Globocan 2012, en el Perú la incidencia de cáncer de próstata se registró en 30.4 varones por 100 000 y una tasa de mortalidad de 14.9 por 100 000 habitantes. La incidencia se incrementa de forma considerable en Lima - Metropolitana, mientras que la mortalidad fue similar. En Oncosalud-AUNA, la tasa de incidencia de cáncer de próstata se incrementa



marcadamente en esta población, y alcanza 56.1 hombres por 100 000 habitantes con una sobrevivida global a 5 años similar a lo mostrado en Europa ([Tabla N° 10](#)).

**Tabla N° 10: Incidencia y mortalidad en Perú, Lima-Metropolitana y en Oncosalud-AUNA**

Perú <sup>a</sup>		Lima - Metropolitana <sup>b</sup>		Oncosalud - Auna <sup>c</sup>	
Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad	Incidencia (2008-2013)	SG (2000 - 2005)
30.4	14.9	48.6	15.7	56.1	Mediana: no alcanzada Tasa a 5 años: 81.4% Tasa a 10 años: 65.9%
<sup>a</sup> Globocan 2012, <sup>b</sup> Lima Metropolitana 2000 - 2012, <sup>c</sup> Reporte Interno Oncosalud, SG: sobrevivida global. La incidencia y la mortalidad son tasas estandarizadas por edad (por 100 000 habitantes).					

## 6.5 Factores de riesgo

Los factores hereditarios son los más importantes en la determinación del riesgo de desarrollar cáncer de próstata, así como también los factores exógenos(20). La pregunta clave es, si existe suficiente evidencia para recomendar cambios en el estilo de vida con el objetivo de disminuir el riesgo. A continuación se describen algunos de los factores de riesgo modificables y no modificables más estudiados.

### 6.5.1 Factores no modificables

#### - Edad

Según el Centro para el Control y Prevención de la Enfermedad (CDC), el riesgo de cáncer de próstata se incrementa con la edad. La [Tabla N° 11](#) muestra el porcentaje de hombres, que adquieren cáncer de próstata en diferentes periodos de tiempo. Por ejemplo, a la edad de 60 años el 5.84% de los hombres tendrán cáncer de próstata en los siguientes 10 años(21).

**Tabla N° 11: Porcentaje de varones que desarrollan cáncer de próstata a intervalos de 10, 20 y 30 años, acorde a su edad actual, 2010-2012.**

Edad actual	10 años	20 años	30 años
30	0.01	0.32	2.31
40	0.31	2.33	7.47
50	2.09	7.41	12.50
60	5.84	11.43	13.50

70	6.91	9.46	N/A
Fuente: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD.			

### - Raza y Migración

El cáncer de próstata muestra una gran variación en su incidencia en todo el mundo. Por ejemplo, la tasa de incidencia en afroamericanos es 60 veces más alta que en hombres de China(14). Aunque parte de esta diversidad es debido a diferencias en la tasa de diagnóstico, el tamizaje y mortalidad de cada región. A pesar de estas diferencias, la mortalidad aumenta cada vez más rápido en la región occidentalizada de Asia, lo que proporciona mayor soporte para pensar que las influencias relacionadas al estilo de vida occidental, son factores causales de cáncer de próstata(22). Los japoneses americanos tienen una incidencia 43 veces más alta que con otros japoneses, y hay datos que indican que los migrantes desarrollan un patrón de alto riesgo dentro de una generación(23).

### 6.5.2 Factores modificables

#### - Dieta

Una de las características de la dieta occidental es la alta cantidad de calorías y grasas; se ha encontrado una fuerte asociación entre el consumo per capita de grasa y la tasa de mortalidad por cáncer de próstata. Esta correlación fue fuerte para la grasa saturada(24), el cual mayormente proviene de fuente animal. Así también, la ingesta de carnes rojas está relacionado con mayor riesgo de cáncer, independiente del consumo de grasas, la explicación sería su efecto sobre la secreción hormonal y los efectos carcinogénicos que la temperatura genera en la sobrecocción.

El consumo de calcio mayor de 2000 mg/día en forma de suplementos o antiácidos incrementan el riesgo de cáncer de próstata hasta en 4.6 veces comparado con la ingesta de menores cantidades de calcio. La racional radica en que el calcio disminuye los niveles del metabolito de la vitamina D (1,25-dihidroxitamina D), que ha demostrado propiedades anticarcinogénicas(25).

#### - Antropometría y actividad física

La obesidad y la talla han sido ampliamente estudiados como factores de riesgo de cáncer de próstata. Los estudios nos indican una importante asociación entre la obesidad o la talla y el cáncer de próstata(26). En ese sentido se menciona que los niveles del factor de crecimiento de somatotropina similar a la insulina está asociado al riesgo de cáncer de próstata; por otro lado, la obesidad reduce los niveles de hormonas sexuales unidas a globulina, lo cual puede conllevar a un incremento en la biodisponibilidad de la testosterona e incremento tanto de la insulina y del factor de crecimiento de la insulina IGF-1, los cuales son mutagénicos para el cáncer de próstata.

#### - Hormonal

La próstata requiere andrógenos para su funcionamiento, los estudios de los pacientes que son sometidos a orquiectomía y bloqueo androgénico, han demostrado que la deprivación

androgénica puede causar regresión del cáncer de próstata. Lo que hace suponer que las variaciones de las concentraciones de andrógenos durante la vida de los varones puede tener un rol en la génesis del cáncer de próstata(22).

### 6.5.3 Factores hereditarios

#### - Historia familiar/hereditaria

La identificación de factores de riesgo según historia familiar y sospecha de predisposición genética deben ser parte de la evaluación inicial de un paciente con diagnóstico de cáncer de próstata.

Los riesgos por historia familiar, no solo dependerá del grado de parentesco sino también de la edad al diagnóstico y el número de familiares afectados; por ejemplo, tener un familiar de primer grado diagnosticado después de los 60 años, incrementa el riesgo en 1.63; mientras que si el diagnóstico es antes de los 60 años será 2.47. El tener más de dos familiares diagnosticados después de los 60 años incrementa el riesgo hasta 3.46; siendo el riesgo máximo de 5.68 el antecedente de dos o más familiares diagnosticados antes de los 60 años; lo cual se cataloga dentro de la estratificación como riesgo alto(27,28).

El número de familiares afectados también significa incremento de riesgo; el riesgo cuando hay familiares de primer grado afectados ira de 2.46 (un familiar de primer grado afectado) hasta 7.65 (4 familiares de primer grado afectados); en el caso de los familiares de segundo grado va de 1.51 (>1 familiar) a 3.09 (>5 familiares), dichos riesgos se cumplen tanto para la historia paterna y la materna(29).

Los cánceres de próstata por predisposición genética (hereditarios) se caracterizan por presentar una variante patogénica en línea germinal (mutaciones genéticas). Inicialmente se describieron asociaciones con genes de predisposición conocidos como BRCA2/BRCA1, así como casos de cáncer de próstata familiar asociados a variantes patogénicas en el gen HOXB13.

Bajo la evidencia actual múltiples genes, los cuales tienen en común la función de reparadores de ADN, como BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, RAD51D, PALB2, ATR y otros como NBN, PMS2, GEN1, MSH2, MSH6, RAD51C, MRE11A, BRI P1 o FAM175A(30).

Según los grupos estudiados, los riesgos asociados a BRCA2 varían entre 1.6 a 3.8 y comparado a BRCA1, BRCA2 demostró que incrementa 6 veces más el riesgo mientras que BRCA1 no presentó asociación. Además el cáncer de próstata en portadores BRCA2 tiene una presentación más temprana y un curso más agresivo. Mientras que en el síndrome Lynch, el riesgo para cáncer de próstata se asocia con un incremento de dos veces el riesgo(31).

Frente a la sospecha de predisposición genética en cáncer de próstata, estos pacientes deben ser referidos a un manejo de diagnóstico y asesoría genética; la sospecha de predisposición se da en los pacientes con cáncer de próstata con historia familiar relacionada a algún síndrome de predisposición genética (síndrome de cáncer de mama hereditario, cáncer de próstata hereditario o síndrome de Lynch), si tiene dos o más familiares cercanos con cáncer de próstata, todos los casos con cáncer de próstata metastásico y otros(30).

## VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 7.1 Cuadro clínico

#### 7.1.1 Signos y síntomas

El cáncer de próstata temprano de bajo grado no causa síntomas a diferencia del cáncer de próstata localmente avanzado que se caracteriza por signos y síntomas urinarios, similar a condiciones benignas de la próstata como disuria, polaquiuria, nicturia, retención urinaria, disminución en la fuerza del flujo urinario y hematuria terminal. En el escenario metastásico o avanzado se observa además pérdida de peso, fatiga y dolor óseo, entre otros(32).

#### 7.1.2 Interacción cronológica

El cáncer de próstata en el 95% de los casos es adenocarcinoma y la región que más se afecta es la zona periférica; inicialmente pequeños grupos de células cancerígenas permanecen confinadas a la glándula prostática, en forma de carcinoma in situ o neoplasia intraepitelial prostática. Con el tiempo, las células cancerígenas comienzan a multiplicarse y expandirse alrededor del tejido estromal prostático llegando a invadir órganos contiguos o a distancia por vía hematogena y linfática. El cáncer de próstata comúnmente hace metástasis a hueso, ganglios linfáticos, recto, vejiga y uréteres. La ruta de diseminación para metástasis óseas es el plexo venoso ya que este plexo se conecta con las venas vertebrales(33).

### 7.2 Diagnóstico

#### 7.2.1 Criterios diagnósticos

La sospecha diagnóstica se basa en tacto rectal (TR) y/o el valor del PSA(32). El diagnóstico definitivo se realiza con la verificación histológica de adenocarcinoma en la biopsia core, especímenes de una resección transuretral (RTU) de próstata o una pieza patológica post prostatectomía tras el diagnóstico de hiperplasia benigna de próstata (HBP).

##### - Tacto rectal (TR):

La mayoría de los casos de CP están localizados en la periferia y pueden ser detectados gracias al TR cuando el volumen es > 0.2 ml. En aproximadamente el 18% de los casos, el CP puede ser detectado por un TR sospechoso a pesar de un nivel de PSA adecuado(34). Si el nivel de PSA es < 2ng/ml, el TR sospechoso tiene un valor predictivo positivo que varía entre 5 - 30%(35). Un TR anormal está asociado con un riesgo de obtener un Gleason alto y es una indicación para biopsia prostática(36,37).

##### - Antígeno prostático específico (PSA):

El PSA es una serina proteasa a fin a la calicreína que se produce casi exclusivamente en las células epiteliales de la próstata (órgano específico), entonces tiene especificidad de órgano más no de cáncer, tal es así que se puede encontrar elevado en la HBP, prostatitis, biopsia prostática, TR o en otras condiciones no malignas. Tiene mejor valor predictivo comparado con el TR o el ultrasonido transrectal(38) ([Tabla N° 12](#)). Al momento, no existe un consenso con respecto al valor umbral del PSA(39), debido a que es un parámetro continuo donde los valores más altos son indicativos de mayor probabilidad de CP donde incluso muchos

pacientes pueden tener un valor de PSA normal a pesar de tener CP(38,40). Se abordará los niveles de PSA en el [apartado N° 7.3.2.](#)

**Tabla N° 12: Riesgo de CP según el valor de PSA(41)**

Nivel de PSA (ng/ml)	Riesgo de CP (%)	Riesgo de Gleason $\geq 7$ (%)
0.0 - 0.5	6.6	0.8
0.6 - 1.0	10.1	1.0
1.1- 2.0	17	2.0
2.1 - 3	23.9	4.6
3.1 - 4	26.9	6.7

### 7.2.2 Diagnóstico diferencial

Dentro de los diagnósticos diferenciales con elevación del PSA debemos considerar las entidades benignas como la hiperplasia benigna próstata (HBP) y los procesos inflamatorios de la próstata clasificados según la Red Internacional de Colaboración en Prostatitis y el NIH en prostatitis aguda bacteriana, prostatitis bacteriana crónica, prostatitis crónica inflamatoria y prostatitis crónica no inflamatoria(42). Otros factores a considerar son un masaje prostático vigoroso, la instrumentación uretral, infarto prostático, entre otros.

La HBP se define como un crecimiento no neoplásico de la glándula prostática que ocurre en las células epiteliales y estromales de la zona transicional o central, a diferencia del cáncer de próstata que se origina en la parte periférica de la glándula (43). Determinar si es un factor asociado de riesgo para el desarrollo de cáncer es un tema aún controversial, debido a que comparten el mismo grupo etáreo y síntomas asociados que podrían llevar a una evaluación más pronta por el especialista y a una detección precoz de CP. Un análisis del brazo de placebo del ensayo de prevención del cáncer de próstata, donde se realizaron biopsias de rutina a hombres sanos, no encontró una asociación entre la HBP y el cáncer de próstata(44).

Al examen físico, si palpamos una glándula prostática indurada debemos sospechar en CP sin dejar de considerar otras causas como una prostatitis granulomatosa crónica, cálculo prostático, antecedente de resección transuretral o una biopsia previa(45).

Las lesiones escleróticas óseas y la elevación de la fosfatasa alcalina, presentes en el cáncer de próstata metastásico (CPm), también se encuentran en la enfermedad de Paget donde mayormente los niveles de PSA se encuentra en rangos adecuados y las lesiones óseas además muestran un engrosamiento de la cortical subperióstica no evidenciado en el CPm(46).

## 7.3 Exámenes auxiliares

### 7.3.1 Procedimientos

- **Biopsia prostática (BP)**

La BP es un procedimiento mínimamente invasivo indicado tras un TR con presencia de nódulos, induración o asimetría. Se puede realizar de forma manual, en caso de lesiones evidentes, o guiada por imágenes. El UTR es la modalidad más ampliamente usada en parte por su precisión, fácil uso y en general buena tolerancia. Otras técnicas son la RM y la tomografía computada (TC) que comparten una mejor resolución siendo capaz de ubicar lesiones de próstata a nivel anterior(47). Dentro de las limitaciones de estas últimas, son el requerir personal calificado, su alto costo y mayor tiempo de realización. En casos de resección rectal previa o estenosis severas donde el UTR se encuentre limitado, la RM y/o TC permiten realizar biopsias trans perineales.

Se puede considerar re-biopsia en caso de tener una biopsia inicial inadecuada, biopsia con proliferación microacinar atípica, ante la sospecha de un falso negativo como la elevación del PSA y otros parámetros como el aumento de la velocidad o densidad del PSA(48).

Cuando la sospecha clínica de CP persiste a pesar de biopsias de próstata negativas, puede utilizarse resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) para investigar la posibilidad de un cáncer próstata de localización anterior(47).

#### - **Abordaje, técnica y anestesia local**

Los principales abordajes de la BP son transrectal y transperineal. La biopsia transrectal es la más utilizada ya que solo requiere ultrasonido y anestesia local. Previo al procedimiento se debe realizar un UTR y un TR para confirmar los hallazgos previos.

El paciente debe ubicarse en posición decúbito lateral con las rodillas flexionadas hacia las caderas en un ángulo de 90 grados(49). Introducir la sonda del ultrasonido en el recto con previa lubricación. La administración de anestesia local reduce el dolor durante el procedimiento, especialmente en hombres jóvenes(50–53), sin elevar las tasas de complicaciones(54,55).

Generalmente, se aplica lidocaína 2.5 ml al 1 o 2% a nivel de la unión entre la vesícula seminal y la próstata dirigido al bloqueo del nervio peri-prostático(56,57).

#### - **Focos de obtención de muestras y número de cilindros**

En las biopsias basales, los focos de obtención de muestras deben ser lo más posteriores y laterales posibles de la zona periférica de la glándula. Han de obtenerse cilindros adicionales a partir de las áreas sospechosas según el TR o UTR.

La biopsia por sextantes (una muestra a nivel del ápex, base y parte media de cada lado de la próstata), no se considera adecuada ya que con este método se podría perder aproximadamente un 30% de casos de CP(58,59).

Una revisión sistemática con 87 estudios encontró que un mayor número de biopsias cores se correlacionó con un incremento en la detección de CP. Un total de 12 biopsias cores detectan 31% más lesiones malignas comparado con la biopsia por sextantes(60).

#### - **Profilaxis antibiótica**

Se recomienda el uso de una fluoroquinolona como ciprofloxacino en dosis única una hora antes de la biopsia prostática con el objetivo de reducir el riesgo de bacteriuria post biopsia(61).

## - **Complicaciones**

Las tasas de complicaciones son bajas y bien toleradas(62). Entre las complicaciones leves figuran hematuria y hematospermia. Se han comunicado infecciones graves después del procedimiento en < 1 % de los casos, una tasa reducida debido al uso de antibióticos de forma profiláctica(63).

### **7.3.2 Patología clínica**

Dentro de los exámenes de laboratorio debemos considerar un hemograma completo, perfil hepático, renal y el PSA sérico total. El PSA a su vez forma parte de los criterios diagnósticos del CP, descrito en el [apartado N° 7.2.1](#).

En relación a los niveles del PSA, se han descrito varias modificaciones del valor de PSA en suero, lo que podría mejorar la especificidad del PSA en la detección precoz del cáncer de próstata. Entre ellas figuran la densidad del PSA, densidad del PSA de la zona de transición, intervalos de referencia específicos de la edad y formas moleculares del PSA. Sin embargo, estos derivados y ciertas isoformas del PSA (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA) tienen utilidad limitada en el contexto clínico habitual, por lo que no se ha considerado su inclusión en esta guía clínica.

### **7.3.3 Imágenes**

Una vez establecido el diagnóstico de CP, se requiere determinar la extensión local, ganglionar regional y a distancia a través de estudios de imágenes. A continuación se describe cada una de las modalidades de imágenes existentes.

#### - **Ecografía o ultrasonido transrectal (UTR)**

El UTR bidimensional permite la medición del volumen prostático según su longitud alta y ancha de los planos longitudinal y transversal. La glándula prostática normal tiene una ecotextura homogénea y ante la presencia de un TR anormal y lesiones hipoecogénicas existe una alta probabilidad de estar frente a un CP. Aunque, un tercio de las lesiones pueden ser hiperecogénicas(64) y algunas áreas hipoecogénicas son zonas de calcificación (cálculos).

Técnicas de ultrasonido mejoradas como el doppler color y la elastosonografía permiten identificar áreas de vascularidad alta(65) y focos de células neoplásicas, respectivamente; con la limitante de ser operador dependiente y requerir sondas de ultrasonido especializadas(66).

#### - **Resonancia magnética nuclear multiparamétrica (RMNmp)**

La RMNmp de alta resolución de próstata es un método de diagnóstico por imágenes que se caracteriza por ser no invasivo y que no utiliza radiaciones ionizantes, ventajas a considerar dado el grupo etario de esta patología. Las imágenes se realizan en tres cortes axial, coronal y sagital, siguiendo un protocolo que consiste en imágenes ponderadas en T2 de alta resolución en tres planos: secuencia de supresión grasa o STIR, T1 con contraste dinámico y espectroscopia(67).

La sensibilidad para evaluar la extensión extracapsular varía desde el 13 al 95% con una especificidad del 49 al 97%; en cambio valorar la invasión de vesículas seminales con el uso de secuencias convencionales de T1 y T2 tiene una sensibilidad del 23 al 80% y una especificidad del 81 - 99%(68–72).

Las guías europeas y americanas recomiendan el uso de la RNMmp, con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 2A, respectivamente.

- **Gammagrafía ósea (GO) con Tecnecio 99**

Es la técnica gold standard para determinar metástasis ósea y está indicada en pacientes sintomáticos o asintomáticos de alto riesgo para metástasis oculta (grupo pronóstico IIB, III o IV: PSA > 20 ng/ml o PSA > 10 ng/ml con un T2 o un Gleason 8, T3 ó T4). Una GO positiva en ausencia de características de alto riesgo podría representar un falso positivo. Una revisión basada en 23 estudios retrospectivos con GO inicial para evaluar el rol del estadiaje en el pronóstico; encontró que la tasa de detección según los niveles de PSA <10, 10.1 - 19.9 y 20 - 50 ng/ml fueron 2, 5 y 16 %, respectivamente(73). Otra serie nos brinda otra ventaja sobre el uso del Gleason, PSA y el EC, donde solo 3 de 308 pacientes tuvieron GGO con características de bajo riesgo(74).

- **Resonancia magnética de cuerpo entero (RMCE)**

Esta técnica de imagen aún no es ampliamente utilizada pero las ventajas comparadas a la gammagrafía ósea y tomografía radica en realizarse en una sola sesión, no utilizar sustancia de contraste y evaluar de forma adecuada la médula ósea, ganglios linfáticos y órganos viscerales. El tiempo de sesión varía entre 30 a 45 minutos y las secuencias incluyen T1 y T2, supresión grasa o STIR y difusión(67).

La sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la RMCE es de 94.9, 90 y 92%, marcadamente superior si la comparamos con la gammagrafía ósea con 72%, 75% y 74%, respectivamente ( $p < 0.005$ )(75). La RMCE identifica metástasis en el 30% de gammagrafías óseas negativas.

- **PET CT**

Es una técnica que fusiona la tomografía y la gammagrafía, que brinda información sobre morfología y actividad metabólica usando radio trazadores de actividad osteoblástica como Tc99 y F18 y de actividad metabólica como C11/18F. El radiotrazador 18 FDG (fluorodesoxiglucosa) no es captada con avidez por el tejido prostático a diferencia del radiotrazador 11C-Colina(67). Se puede indicar al confirmarse recurrencia bioquímica > 1 ng/ml post prostatectomía permitiendo diferenciar cicatriz operatoria o recurrencia locorregional. Tiene una sensibilidad del 85.6% y una especificidad del 92.6%(76).

### 7.3.4 Anatomía patológica

El diagnóstico de cáncer de próstata se basa en el examen histológico, donde debemos confirmar la presencia de adenocarcinoma, el tipo histológico más frecuente, así como describir el sistema de graduación de Gleason en el reporte final.

- **Grado de Gleason**



El grado de Gleason se basa en las características estructurales de la célula prostática maligna. Una puntuación alta indica mayor probabilidad de enfermedad no confinada al órgano así como mayor riesgo de recurrencia luego del tratamiento local(77,78). Según el patrón de crecimiento y el grado de diferenciación, los tumores son graduados del 1 al 5, donde 1 es más diferenciado y 5 menos diferenciado(79).

Los dos patrones de diferenciación (graduación) más prevalentes de la muestra son utilizados para crear la puntuación de Gleason, adoptado por el nuevo sistema de graduación (grupo grado).

#### - **Composición de la puntuación de Gleason**

La puntuación de Gleason adopta los valores numéricos de los dos patrones de diferenciación (graduación) más prevalentes (grado primario y secundario).

Ejemplo: Una biopsia tiene de forma predominante el grado 3 (grado primario) y en segundo lugar el grado 4 (grado secundario), la puntuación de Gleason combinada sería 3 + 4 o 7.

Fue incorporado como factor pronóstico desde el año 2010 por el sistema TNM. En la octava edición (2017), la puntuación de Gleason forma parte del nuevo sistema de graduación grupo grado histológico con el objetivo de establecer grupos de estadios pronósticos (Ver [apartado N 7.4](#)).

#### - **El nuevo sistema de graduación (grupo grado)**

La Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) adoptó un nuevo sistema basado en la modificación de la puntuación de Gleason, aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016(80).

El nuevo sistema no ha sido diseñado para reemplazar el sistema de graduación de Gleason, al contrario este es basado en la puntuación de Gleason modificada brindando una mejor forma de estratificar los riesgos. Este sistema ha sido validado tras un análisis de aproximadamente 20 000 pacientes seguidos post PR en cinco centros durante los años 2005 al 2014(81).

Se recomienda brindar el reporte patológico de la siguiente manera:

Ejemplo: Adenocarcinoma de próstata, Puntuación de Gleason 3 + 4 (ISUP grado grupo 2).

### **7.4 Estadificación según la AJCC y la UICC (8va edición)**

El sistema de estadiaje ha sido diseñado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la Union for International Cancer Control (UICC) ([Tabla N° 13](#)).

La 8va edición incorpora información sobre la extensión del tumor primario (T), el compromiso ganglionar (N) y la presencia o ausencia de enfermedad a distancia (M). Además, el nivel del pSA y el grado histológico, basado en el Gleason del tumor primario, nos permitirá determinar el riesgo de recurrencia de acuerdo a los grupos pronósticos.

El estadiaje clínico se determina a través del tacto rectal, el ultrasonido transrectal con biopsia dirigida y los estudios de imagen que determinan los grupos pronósticos clínicos que difiere en parte a los hallazgos en la pieza patológica. De realizarse una prostatectomía, las

decisiones del manejo se basaran en el estadiaje patológico “p” basado en la histología de la pieza quirúrgica.

**Tablas N° 13: Estadificación AJCC y la UICC (8va edición)**

Tumor primario clínico (cT)	
Tx	No puede evaluarse el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor no evidente clínicamente, no palpable
T1a	Tumor detectado como hallazgo histológico incidental en 5% o menos del tejido resecado
T1b	Tumor detectado como hallazgo histológico incidental en > 5% del tejido resecado
T1c	Tumor identificado mediante biopsia en uno o ambos lados, pero no palpable
T2	Tumor palpable y limitado dentro de la próstata
T2a	El tumor abarca a la mitad de un lóbulo o menos
T2b	El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos
T2c	El tumor abarca ambos lóbulos
T3	Tumor extra prostático que no es fijo o no invade estructuras adyacentes
T3a	Extensión extra prostática (unilateral o bilateral)
T3b	Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica
Tumor primario patológico (pT)	
pT2	Tumor confinado a la próstata

pT3	Extensión extra prostática
pT3a	Extensión extra prostática (unilateral o bilateral) o invasión microscópica del cuello vesical
pT3b	Invasión de vesículas seminales
pT4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica
No hay T1 patológico. Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar como R1 (enfermedad microscópica residual).	
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No ganglionares linfáticos regionales positivos
N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
M1b	Metástasis ósea
M1c	Otra(s) localización(es) con o sin compromiso óseo
* Cuando existe más de una localización metastásica se usa la categoría más avanzada M1c.	
<b>Antígeno prostático específico (PSA)</b>	
<b>Valor PSA</b>	
< 10	
≥ 10 < 20	
< 20	
≥ 20	
Cualquier valor	
<b>Grado Grupo Histológico</b>	

Recientemente, el sistema de Gleason ha sido inserto dentro de grupos

Grado grupo (GG)	Score de Gleason	Patrón de Gleason
1	≤ 6	≤ 3 + 3
2	7	3 + 4
3	7	4 + 3
4	8	4 + 4, 3 + 5, 5 + 3
5	9 o 10	4 + 5, 5 + 4 ó 5 + 5

Manual de Estadaje del Cáncer del AJCC, 8va edición (2017) publicado por Springer Internacional.

#### - Grupos de estadiaje pronóstico

La AJCC y la UICC basado en lo expuesto, considera el estadiaje en grupos pronóstico. La adición del nivel de PSA pretratamiento y el Gleason al TNM original se basa en múltiples estudios que demuestran el impacto de estos determinantes en el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata tipo adenocarcinoma y carcinoma escamoso ([Tabla N° 14](#)).

**Tabla N° 14: Grupos de estadiaje pronóstico AJCC /UICC (8va edición)**

T	N	M	PSA*	Grado grupo (GG)*	Grupo de estadiaje
cT1a-c, cT2a	N0	M0	< 10	1	I
pT2	N0	M0	< 10	1	I
cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥ 10 < 20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	< 20	1	IIA
T1-2	N0	M0	< 20	2	IIB
T1-2	N0	M0	< 20	3	IIC
T1-2	N0	M0	< 20	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥ 20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Cualquier PSA	1-4	IIIB
Cualquier T	N0	M0	Cualquier PSA	5	IIIC
Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier GG	IVA

Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier GG	IVB
*Cuando el PSA y GG no esté disponible, el grupo debe ser determinado por el T.					
Manual de Estadaje del Cáncer del AJCC, 8va edición (2017) publicado por Springer Internacional.					

## 7.5 Clasificación de riesgo

Se han evaluado varios parámetros asociados a la eficacia del tratamiento en cáncer de próstata, ya sean clínicos, quirúrgicos o bioquímicos. El nivel de PSA previo al tratamiento, el tamaño tumoral (T) y el valor de Gleason, han mostrado ser factores predictivos independientes a una diversidad de tratamientos administrados en el escenario no metastásico(82) ([Tabla N° 15](#)).

Basado en estas variables se han diseñado diferentes sistemas de estratificación de riesgo. En 1998, D'Amico propuso el primer sistema de estratificación de riesgo, el cual tiene por objetivo predecir la tasa de recaída bioquímica posterior a la prostatectomía radical y radioterapia externa en pacientes con cáncer de próstata localizado. Este sistema divide a los pacientes con enfermedad no metastásica en bajo, intermedio y alto riesgo; basado en el nivel de PSA basal, T clínico y el valor de Gleason en la biopsia(83).

Además, sistemas de clasificación de riesgo organizacionales han sido desarrollados, estas incluyen a la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE-UK), European Society of Medical Oncology (ESMO), American Urological Association (AUA) y la European Association of Urology (EAU). Las guías NICE son consistentes con la clasificación del consenso canadiense, mientras que la AUA y EUA han adoptado la clasificación de D'Amico(84). Se debe señalar que NCCN 2017 agrega los grupos de muy bajo y muy alto riesgo, este último, sin embargo; lo clasifica como enfermedad localmente avanzada.

En el 2014, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) desarrolló un nuevo sistema de graduación de riesgo. este sistema realizó cambios en el asignamiento del Gleason(80). El nuevo sistema adopta el grado de Gleason del 1 al 5, derivado de la puntuación de Gleason. Los expertos creen que esta graduación del Gleason, refleja más el verdadero nivel de riesgo y así evitar el sobretratamiento.

**Tabla N° 15: Sistemas de estratificación de riesgo de cáncer de próstata pretratamiento**

Organización/ Institución	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo Alto
<b>Harvad (D'Amico)(83)</b>	T1-T2a y GS $\leq$ 6 y PSA $\leq$ 10	T2b y/o GS =7 y/o PSA >10–20 no bajo riesgo	$\geq$ T2c o PSA >20 o GS 8–10
<b>AUA(85)</b>	PSA <10 y grado grupo 1 y T1-T2a  Muy bajo riesgo: PSA <10 y grado grupo 1 y T1-T2a y <34% de la biopsia core positiva y no >50% compromiso en la biopsia core y densidad del PSA <0.15 ng/ml/cc	PSA 10-20 o grado grupo 3 o T2b-c.  Favorable: grado grupo 1 (con PSA 10-20) o grado grupo 2 (con PSA<10) Desfavorable: grado grupo 2 (con PSA 10-20 o T2b-c) o grado grupo 2 (con PSA < 20)	PSA >20 o grado grupo 4-5 o >T3*

<b>EUA</b> (17)	PSA <10 ng/ml y GS<7 y cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml o GS 7 o cT2b	PSA >20 ng/ml o GS>7 o cT2c
<b>NICE</b> (86)	T1-T2a y GS ≤6 y PSA ≤10	T1-T2 y/o Gleason ≤7 y/o PSA ≤20 no bajo riesgo	≥T3a o PSA >20 o GS 8–10
<b>CAPSURE</b> (87) <b>(Capra score)</b>	T1-T2a y GS ≤6 y PSA ≤10	T2b y/o GS =7 y/o PSA >10–20 no bajo riesgo	T3-4 o PSA >20 o GS 8–10
<b>NCCN</b> (87,88)	T1-T2a y GS 2–6 y PSA ≤10 no muy bajo riesgo y muy bajo riesgo: T1c y GS ≤6 y PSA <10 y < 3 biopsia core positiva y ≤50% de células cancerígenos en cada core.	T2b o T2c y/o GS =7 y/o PSA >10–20 no bajo riesgo	T3a o PSA >20 o GS 8–10 no muy alto riesgo y muy alto riesgo: T3b-4
GS: Gleason score , PSA: antígeno prostático específico, *estadio clínico T3, se considera enfermedad localmente avanzada. La valoración del tamaño tumoral (t) es basado en la AJCC, 7° Ed.			
Fuente: Adaptado de Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review(84).			

Por consenso, los colaboradores expertos acordaron emplear la clasificación de D'Amico en el CP localizado, la cual también es adoptada por la Sociedad Europea de Urología ([Tabla N° 16](#)).

**Tabla N° 16: Sistema de estratificación de riesgo, según la Sociedad Europea de Urología**

Riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
<b>Definición</b>	PSA <10 ng/ml y Gleason<7 y cT1-2a	PSA >10-20 ng/ml o Gleason 7 o cT2b	PSA >20 ng/ml o Gleason >7 o cT2c	cualquier PSA cualquier Gleason cT3-4 o cN+
<b>Enfermedad</b>	Localizado			Localmente avanzado
Fuente: Guía de cáncer de próstata de EAU-ESTRO-SIOG, 2016.				

## 7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

### 7.6.1 Manejo multidisciplinario del cáncer de próstata

La historia natural del cáncer de próstata que va desde una enfermedad localizada asintomática hasta la enfermedad avanzada resistente a la castración, describe bien la

necesidad de colaboración entre las disciplinas involucradas, aunado a la variedad de opciones terapéuticas que hacen complejo el manejo del paciente urológico.

El Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Próstata (MMCP) permite que todas las disciplinas puedan contribuir en tiempo real con la atención del paciente oncológico. Tiene como objetivo realizar un plan único en base a todas las recomendaciones del equipo conformado por representantes de oncología médica, radioterapia, urología oncológica, patología, diagnóstico por imágenes, cuidados paliativos, enfermería, nutrición, servicio social entre otros.

El MMCP contribuye a asegurar la realización de pruebas diagnósticas apropiadas, a la toma de decisiones terapéuticas pertinentes y sobre todo a la elaboración de un plan terapéutico integral y prospectivo. Así mismo, existen otros beneficios como contribuir con la educación continua del staff médico, médicos en entrenamiento y del personal de salud que participe de los mismos(89). Además, favorece el desarrollo y aplicación de guías de manejo estandarizadas, facilitando la investigación y participación de los pacientes en ensayos clínicos.

La implementación de manera satisfactoria del modelo clínico multidisciplinario es de gran interés por las escuelas europeas, americanas y gran parte de Latinoamérica debido a los resultados obtenidos. Un estudio prospectivo que evaluó el manejo multidisciplinario en una unidad urológica reportó una variación en el diagnóstico o tratamiento en el 38% de los pacientes, los cambios fueron más frecuentes en cáncer de vejiga (44%), renal (36%), testicular (29%) y prostático (22%)(90).

Un informe de evaluación a 15 años de un modelo multidisciplinario de CP, informó que los datos de supervivencia a 10 años para los cánceres de próstata en estadio III y IV tenían una tasa de supervivencia institucional que excede al SEER gubernamental, esto asociado a una alta satisfacción del paciente(91).

Por lo expuesto, la implementación del manejo multidisciplinario ha demostrado beneficios que incluyen la satisfacción del paciente, mayor precisión en la atención, menor tiempo de seguimiento y tratamiento, mejor calidad de vida y una mejor supervivencia en múltiples cánceres siendo pieza clave para el éxito durante la elaboración de una guía de práctica clínica.

### **A. Principios quirúrgicos**

La PR es el tratamiento quirúrgico del CP, que consiste en la extirpación de la glándula en su totalidad así como la resección de ambas vesículas seminales y un tejido adyacente para asegurar bordes negativos. A principios del siglo XX, Young realiza la primera PR con abordaje perineal(92) y Memmelaar y Millin realizaron el primer abordaje retropúbico(93). Tras la descripción anatómica del complejo venoso dorsal y de los paquetes vasculonerviosos (PVN) por Walsh y Donker se logró reducir de forma significativa la pérdida de sangre, mejorando las tasas de continencia y potencia(94).

Es el único tratamiento que ha demostrado un beneficio en SEC en el CP localizado en comparación con el manejo conservador(95). La experiencia quirúrgica ha logrado reducir en parte las tasas de complicaciones y ha mejorado las cifras de curación(96).

Dentro de las incisiones abiertas, contamos con la PR retropúbica, mayormente empleada, y la PR perineal. El abordaje retropúbico permite una evaluación simultánea de los ganglios



linfáticos y el abordaje perineal se ha asociado con una mayor frecuencia de bordes quirúrgicos positivos, aunque faltan más estudios para confirmar esta observación(97).

La PR laparoscópica (PRL) mínimamente invasiva y la PR con asistencia robótica (PRAR) se han desarrollado recientemente. Una revisión sistemática no demostró superioridad con algunas de las técnicas, aunque si un menor número de transfusiones y sangrado en el grupo de PRL y PRAR(98). Sin embargo, la necesidad de RT de rescate y/o TDA a los 6 meses de la PR es mayor en el grupo de PRL y PRAR(99). En otro estudio los pacientes con PRL o PRAR cursaron con una menor estancia hospitalaria, menores complicaciones quirúrgicas postoperatorias pero más complicaciones genitourinarias, de incontinencia y disfunción eréctil (100).

Los colaboradores expertos reconocen la incisión abierta como la técnica de elección en su práctica diaria. Al momento, no contamos con el instrumento y/o equipo para ofrecer la PRL y/o PRAR limitando las recomendaciones en esta área.

## **B. Principios de radioterapia**

Según el consenso de la National Institutes of Health (NIH), la RT obtiene los mismos resultados en cuanto sobrevida a largo plazo comparado con cirugía y con una calidad de vida similar(101,102).

Aunque hay pocos ensayos aleatorizados que comparen RT con prostatectomía radical, los ensayos completados hasta la fecha y los datos observacionales sugieren que los resultados con RT de haz externa o braquiterapia, utilizando esquemas de dosificación adecuados y técnicas conformacionales contemporáneas, son similares a la prostatectomía radical cuando los hombres con lesiones clínicamente localizadas se estratifican en función del estadio del tumor clínico (T), el antígeno prostático específico (PSA) sérico pretratamiento y el puntaje de Gleason(103,104).

Las técnicas conformales, particularmente la RT de intensidad modulada (RTIM) y la RT guiada por imágenes, son el estándar de cuidado cuando la RT de haz externo se usa para tratar el cáncer de próstata localizado. Estas técnicas conformacionales permiten dosis más altas mientras que minimizan la radiación a los tejidos normales en comparación con los enfoques bidimensionales más antiguos. Esta mejora de la orientación permite una disminución de la toxicidad y una mejora en el índice terapéutico(105).

La RT conformacional tridimensional (RTC-3D), administra radiación a un volumen tridimensional utilizando estudios de imágenes y un software de computadora para apuntar con precisión la RT al delinear la glándula prostática y sus estructuras circundantes. Debido a que los márgenes de tratamiento son más pequeños que con las técnicas más antiguas, se reduce el volumen de tejido normal que recibe radiación de forma clínicamente significativa.

La próstata, el recto y la vejiga se identifican en imágenes de tomografía computarizada (TC) pélvica axial. Las computadoras de planificación de tratamiento luego calculan la dosis en tres dimensiones y las disposiciones del haz se planifican para el volumen objetivo de próstata (el volumen tumoral bruto (VTB) más un margen de tejido circundante extremadamente normal, denominado volumen objetivo clínico (VOC)(106).

El volumen objetivo de planificación (VOP) es el volumen de tratamiento final que abarca el VTB, VOC y un margen para cualquier error que resulte de la configuración diaria y el movimiento prostático. (Michalski et al. 2000; Melian et al. 1997). Se utilizan colimación

multiláminas o bloques para dar forma a los portales de tratamiento. Los histogramas del volumen de dosis, que son la representación visual de la dosis recibida por un volumen diana particular, permiten al radiooncólogo asignar una dosis RT específica a un volumen particular de tejido, maximizando la administración de las dosis más altas a las áreas de mayor riesgo.

La RT de intensidad modulada (RTIM), es una forma avanzada de RTC-3D que puede crear una distribución de dosis alrededor de un volumen objetivo complejo e irregular(107). La RTIM proporciona intensidades de haz no uniformes al volumen objetivo al cambiar la intensidad del haz, en contraste con RTC-3D, en el que se administra una intensidad uniforme a un campo definido. La intensidad del haz no uniforme se puede generar variando la apertura del haz de RT (colimador) con una posición de pórtico fija o cambiando la apertura del haz durante un arco(108). Alternativamente, la intensidad del haz en RTIM también puede ser modulada por la velocidad del pórtico como en los enfoques de entrega rotacional de arco.

La RTIM puede elevar de forma segura la dosis a la próstata al tiempo que reduce las complicaciones de la irradiación del tejido normal circundante, especialmente el recto. El alto grado de conformabilidad del campo de RT permite un aumento adicional de la dosis al objetivo tumoral en comparación con la RTC-3D.

La RT guiada por imágenes (RTGI), es una técnica de RTC-3D que adquiere imágenes bidimensionales o tridimensionales antes de cada tratamiento, y así rastrea la ubicación del tumor y los órganos circundantes. Los enfoques de imágenes comúnmente utilizados para la RTGI de próstata incluyen el seguimiento del marcador de oro con imágenes de portales de megavoltaje, imágenes de kilovoltaje (kV), ultrasonido abdominal o TC. La RTGI proporciona una localización precisa de la glándula prostática, que puede variar a diario.

En los últimos años, el uso de la RTGI en el cáncer de próstata ha crecido sustancialmente. La mayoría de los investigadores han concluido que permite que los médicos clínicos reduzcan los volúmenes objetivo y puede ser útil para reducir los síntomas relacionados con el tratamiento(109,110)

Independientemente de la técnica, la elección del tratamiento se debe basar en un enfoque multidisciplinario considerando los siguientes puntos: la clasificación TNM, puntuación de Gleason, la clasificación de riesgo de D'Amico, el valor basal de PSA, edad del paciente, expectativa de vida y existencia de comorbilidades.

## **C. Principios de tratamiento sistémico**

### **i. Terapia de deprivación androgénica**

La TDA es administrada como tratamiento sistémico primario en pacientes con enfermedad avanzada o como terapia adyuvante, neoadyuvante (TDA neoadyuvante para prostatectomía radical es fuertemente desaconsejado fuera de ensayo clínico) o concurrente con radioterapia en enfermedad localizada o localmente avanzada. Se consideran niveles de castración los valores de testosterona  $<50$  ng/dl ( $< 1.7$  nmol/L), valores por debajo de este han mostrado estar asociados con mejora en la sobrevida específica por cáncer(111).

La TDA se logra con orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) o un agonista o antagonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) conocida como castración química, ambas se consideran igualmente efectivas(112).

El tiempo de administración puede ser corto (4-6 meses) o largo (2-3 años), la decisión del tiempo de la TDA dependerá del tipo de riesgo en la enfermedad localizada.

Dentro de las consideraciones para el tratamiento de la recurrencia bioquímica sin enfermedad metastásica, debemos de definir el inicio del tratamiento. El tiempo de inicio de la TDA para los pacientes en los que solo se evidencia elevación del PSA es influenciada por la velocidad de elevación de PSA, ansiedad del paciente, los efectos colaterales a corto y largo plazo y las comorbilidades del paciente.

El inicio temprano de la TDA puede ser mejor que la TDA diferida o tardía, aunque las definiciones de temprana y tardía, son controversiales. Esto debido a que el beneficio del inicio temprano no está claro y el tratamiento debe ser individualizado.

En los pacientes que son elegidos para TDA se debe considerar una administración intermitente en lugar de administración continua, ya que la evidencia ha mostrado la no inferioridad del tratamiento intermitente con respecto a la sobrevida(113,114). La justificación del uso de TDA intermitente es basado en los efectos colaterales importantes, los cuales se incrementan con la duración del tratamiento. La TDA intermitente es un abordaje de administración de TDA en ciclos seguido de la re-exposición, lo cual puede reducir la morbilidad del tratamiento y mejorar la calidad de vida(115).

En el escenario metastásico, la TDA es el estándar de tratamiento. En pacientes con abundante enfermedad metastásica con riesgo de desarrollar síntomas asociados con la tormenta de testosterona generado con la administración de solo agonistas de la LHRH, la terapia con anti andrógenos debería preceder o ser co-administrada con agonistas de LHRH por al menos 7 días con el objetivo de disminuir el ligando de unión al receptor de andrógeno(116,117). Los antagonistas de la LHRH en forma rápida y directa inhiben la liberación de andrógenos, diferente a los agonistas de LHRH que inicialmente estimulan los receptores de LHRH, previos a generar hipogonadismo. En ese sentido, al no generar la tormenta hormonal con estos agentes, no es necesario la co-administración de un antiandrógeno. En este escenario la evidencia también ha mostrado la no inferioridad del tratamiento intermitente con respecto al tratamiento continuo, en términos de sobrevida(113).

La terapia hormonal secundaria puede ser considerada cuando se comienza a evidenciar resistencia a la TDA inicial, existe una variedad de alternativas disponibles de comprobado beneficio clínico. Las opciones disponibles están basadas en la evidencia de metástasis por imágenes; es decir, en cáncer de próstata resistente a la castración M0 o para cáncer de próstata resistente a la castración M1 y además si el pacientes está sintomático.

En el escenario donde el paciente no tiene o presenta síntomas mínimos, la administración de terapia hormonal secundaria incluirá la adición o el cambio a un antiandrógeno diferente (Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida, Enzalutamida), la adición de un inhibidor de la síntesis paracrina/adrenal de andrógenos (Ketoconazol con o sin Hidrocortisona o Abiraterona con Prednisona), o el uso de un estrógeno, tal como DES puede ser considerado. No se recomienda el uso de Ketoconazol con o sin Hidrocortisona, si la enfermedad ha progresado con Abiraterona.

A continuación se describen la TDA según escenarios de la enfermedad ([Tabla N° 17](#)).

**Tabla N° 17: Terapia de deprivación androgénica, según escenarios clínicos**

<b>TDA para el manejo de la enfermedad regional, tratamiento adyuvante de metástasis ganglionar o para pacientes en observación que requieren tratamiento</b>	
<b>Orquiectomía</b>	
<b>Agonistas de la LHRH</b>	Goserelina Histrelina Leuprolide Triptorelina
<b>La terapia de deprivación androgénica para enfermedad localizada, tratamiento neoadyuvante, concurrente y/o adyuvante</b>	
Agonistas de LHRH	Goserelina Histrelina Leuprolide Triptorelina
Agonistas LHRH asociado a antiandrógenos de primera generación.	Agonista de LHRH más Nilutamida Agonistas de LHRH más Flutamida Agonistas de LHRH más Bicalutamida
<b>TDA para enfermedad no expuesta a castración M0 o M1</b>	
Orquiectomía (para M1)	
Agonistas de LHRH (Antiandrógenos de primera generación deben ser brindados por más de 7 días para prevenir la tormenta de testosterona, si la metástasis ósea es importante )	Goserelina Histrelina Leuprolide Triptorelina
Agonistas LHRH asociado a antiandrógenos de primera generación.	Agonista de LHRH más Nilutamida Agonistas de LHRH más Flutamida Agonistas de LHRH más Bicalutamida
Antagonistas de LHRH	Degarelix
Orquiectomía, agonista de LHRH o antagonista de la LHRH más Abiraterona y Prednisona.	
<b>La terapia de deprivación androgénica secundaria para cáncer de próstata recurrente a castración M0 o M1. Se debe continuar un agonista de la LHRH o antagonista para mantener los niveles de testosterona en niveles de castración (&lt; 50 ng/ml)</b>	
Antiandrógeno de primera generación	Nilutamida Flutamida Bicalutamida
Antiandrógeno de segunda generación (para enfermedad M1)	Enzalutamida
Inhibidor de la biosíntesis de andrógeno* (para enfermedad M1)	Abiraterona más Prednisona
Ketoconazol	-

Ketoconazol asociado a Hidrocortisona	-
Corticosteroides	Hidrocortisona Prednisona Dexametasona
DES u otro estrógeno	-
*Categoría 2A para el tratamiento inicial de enfermedad metastásica visceral o si fue previamente tratada con enzalutamida. DES: dietilestilbestrol, LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante.	
Fuente: GPC NCCN de cáncer de próstata v2.2017.	

La TDA continua e intermitente en enfermedad no metastásica recurrente, es un abordaje basado en la premisa que la administración de ciclos de deprivación androgénica seguido por exposición puede retrasar la resistencia al tratamiento, reducir la morbilidad al tratamiento y mejorar la calidad de vida(118,119).

El estudio fase III Canadian-led PR.7(120), evaluó TDA intermitente vs. TDA continua, en pacientes con CP no metastásico que experimentaron recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical. Un total de 1386 pacientes con PSA > 3 ng/ml después del RT fueron randomizados a ambos brazos de tratamiento. Después de un seguimiento de 6.9 años, el abordaje intermitente no fue inferior a la terapia continua con respecto a la supervivencia global (8.8 vs. 9.1 años, respectivamente. (HR 1.02, IC 95% 0.86-1.21). La mayoría de los pacientes que murieron pertenecieron al grupo de terapia intermitente, sin embargo esto fue balanceado por las muertes no relacionadas a la neoplasia en el grupo de terapia continua. La función física, fatiga, problemas urinarios, flushing, libido y disfunción eréctil mostraron discreta mejora en el grupo de tratamiento intermitente. La población fue heterogénea, así que no se esclareció si aquellos pacientes asintomáticos se beneficiaron del tratamiento.

Un subanálisis de este mismo ensayo(121), mostró que los varones con Gleason > 7 en el grupo de TDA continua tuvieron mejor supervivencia global (8 años) que fue 14 meses mayor que en aquellos con igual Gleason en el grupo de tratamiento intermitente (6.8 años). Por ello, los pacientes pueden ser manejados con TDA intermitente como una opción de manejo, sopesando los efectos de la TDA sobre la calidad de vida, en contra de su posible impacto en la supervivencia.

El estudio fase III ICELAND(122), aleatorizó 702 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o con recurrencia bioquímica a recibir TDA continua o intermitente. Los resultados clínicos, los cuales incluyeron el tiempo a la progresión de PSA, SLP PSA, SG, calidad de vida y los efectos adversos fueron similares en ambos brazos de tratamiento. Finalmente un metanálisis del 2015(122,123), identificó 6 estudios randomizados controlados que compararon TDA intermitente y continua en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y no encontró diferencia en la mortalidad y progresión, además encontró una ventaja de la TDA intermitente en términos de calidad de vida y efectos secundarios.

TDA continua e intermitente en enfermedad metastásica, el estudio fase III SWOG 9346(113), comparó TDA intermitente con TDA continua, en pacientes con cáncer próstata con enfermedad metastásica. Después de 7 meses de TDA de inducción, 1535 pacientes con PSA por debajo de 4 ng/ml fueron aleatorizados a ambos grupos de tratamiento. Con una mediana de 9.8 años, la mediana de SG fue 5.1 años en el grupo que recibió TDA intermitente y 5.8 años en el grupo de TDA continua. Además, el estudio mostró que los

pacientes del grupo de tratamiento intermitente presentaron mejor función eréctil y salud mental a los 3 meses, pero esta diferencia no fue significativa posteriormente, debido a que algunos pacientes en TDA intermitente pasaron a recibir tratamiento continuo. Algunos metanálisis de estudios randomizados, no han reportado diferencia en la sobrevida entre ambos abordajes de tratamiento; por lo que, la TDA intermitente es un abordaje recomendado en este escenario, principalmente por su efecto benéfico sobre la calidad de vida.

Una manera de determinar a qué grupo de pacientes podemos recomendar TDA intermitente, es estratificando según grupos de riesgo. Se consideran de bajo riesgo aquellos pacientes con PSA < 0.2 ng/ml (mediana de sobrevida de 75 meses), de riesgo intermedio aquellos con PSA entre 0.2 - 4 ng/ml (mediana de sobrevida de 44 meses) y de alto riesgo, aquellos con PSA mayor de 4 mg/ml (mediana de sobrevida de 13 meses). Los pacientes de alto riesgo con poco o sin síntomas relacionados a la TDA después de 7 meses de tratamiento podrían no beneficiarse del abordaje intermitente en términos de calidad de vida y aquellos de bajo o intermedio riesgo, que presenten efectos colaterales importantes de la TDA podría considerarse tratamiento intermitente, previa discusión de su repercusión sobre la sobrevida. Esta recomendación se apoya en el análisis de subgrupo del S9346(124), donde se sugirió que los pacientes con dolor importante tiene mejor sobrevida con el tratamiento continuo que con la terapia intermitente.

## ii. Quimioterapia

Para los hombres con cáncer de próstata metastásico, la TDA por lo general puede proporcionar control de la enfermedad durante un período de tiempo considerable. Sin embargo, la gran mayoría de los hombres eventualmente desarrollan una enfermedad progresiva que es resistente a un tratamiento hormonal adicional.

Antes del desarrollo de los taxanos, la quimioterapia citotóxica se consideraba relativamente ineficaz en los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración. En los ensayos iniciales, las tasas de respuesta objetiva fueron del 10 al 20%, y la supervivencia media generalmente no excedió los 12 meses(125).

La actividad de los taxanos en los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración fue sugerida inicialmente por múltiples estudios de fase II en los que Docetaxel, con o sin Prednisona, se administraba en un programa semanal o cada tres semanas. Estos ensayos llevaron a la evaluación de Docetaxel en una serie de combinaciones, incluida una comparación de fase III con Mitoxantrona, que estableció la combinación de Docetaxel más Prednisona como el estándar de atención para la quimioterapia inicial en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración(126).

Actualmente, los regímenes basados en taxanos se han asociado con mayores tasas de regresión objetiva del tumor y respuesta bioquímica, así como una mayor supervivencia general. Como se analizará en las recomendaciones, el Docetaxel tiene un papel establecido en pacientes que no habían recibido quimioterapia, y un taxano de segunda generación, Cabazitaxel, es activo en pacientes que recibieron Docetaxel previamente.

## D. Principios de estimación de la expectativa de vida

La estimación de la expectativa de vida (EEV) permite tomar una mejor decisión al momento de plantear las opciones de tratamiento al paciente como vigilancia activa vs. observación, esta estimación aplica para un grupo de varones siendo difícil extrapolar para un solo individuo. LA EEV puede ser calculado usando las tablas del Seguro de Vida de Minnesota,

de la Administración de Seguridad Social (ASS) o las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) según cada país. La EEV debe ser ajustada según corresponda, si se encuentra en el mejor cuartil de salud agregar 50%, peor cuartil restar el 50% y al medio de los cuartiles no ajustar(127). Ejemplo: La EEV para la ASS es varones de 65 años es de 17.7 años. Si se considera que está en el cuartil superior de salud, se asigna una EEV de 26.5 años. En cambio si se considera que está en el cuartil inferior de salud, se asigna una expectativa de vida de 8.8 años.

## 7.6.2 Tratamiento

### A. Cáncer de próstata localizado

Dentro del manejo de los pacientes con CP localizado debemos considerar la probabilidad de recurrencia o metástasis según la clasificación de riesgo (bajo, intermedio o alto), la edad y la expectativa de vida del paciente, la presencia y/o ausencia de comorbilidad así como las preferencias del paciente. Las opciones de manejo en este escenario son prostatectomía radical, radioterapia externa con o sin braquiterapia y en pacientes seleccionados observación.

En este apartado, abordaremos las recomendaciones generales del CP localizado.

#### Recomendaciones:

1. En pacientes con cáncer de próstata localizado, **se recomienda** prostatectomía radical o radioterapia como alternativas de manejo con intención curativa. **(Nivel de evidencia 2a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 1+, GPC-Colombia)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio observacional identificó 5845 pacientes con CP localizado/localmente avanzado según la base datos SEER, tras una mediana de seguimiento de 11 años se observó que la tasa de SG fue superior en los pacientes candidatos a PR (81.0%, IC 95% 79.4–82.4%) comparado con RT sola (60.5%; 58.3–62.6%)(128). Resultados similares se observaron en un estudio observacional prospectivo comparativo que evaluó la mortalidad específica ajustada por factor de riesgo de las modalidades de tratamiento con intención curativa; 7538 pacientes con CP localizado fueron analizados. El HR de la mortalidad específica por cáncer para PR comparado con RT fue de 2.21 (IC 95%, 1.50-3.24) y comparado con TDA fue de 3.22 (IC 95%, 2.16-4.81). Las diferencias absolutas entre PR y RT fue menor en CP de BR a diferencia de RI y AR(129). Sin embargo, un estudio retrospectivo observacional comparó la SLP bioquímica a 5 años con RT vs. PR en pacientes con CP localizado según estratificación de riesgos. Los pacientes con CP localizado de alto riesgo tuvieron una SLP bioquímica significativamente superior en el grupo RT vs. PR (79.7%, p=0.002). Con respecto a los eventos adversos, el grupo de PR obtuvo un mayor score en disfunción urinaria y sexual comparado con RT (p< 0.001 y p< 0.001, respectivamente)(130). Otro estudio observacional con 243,082 pacientes de la base de datos SEER, demostró un riesgo relativo superior de cáncer de vejiga y recto para RT independiente de la modalidad comparado con PR(131). Al momento no contamos con estudios randomizados siendo necesario tomar la decisión en conjunto con el paciente y según la capacidad técnica y profesional disponible.

2. En pacientes con cáncer próstata localizado que son elegidos para prostatectomía radical, **se recomienda** como primera alternativa la cirugía. **(Nivel de evidencia 2+, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Existen 3 modalidades de prostatectomía radical: abierta (PRA),

laparoscópica (PRL) y asistida por robot (PRAR). Una revisión sistemática basado en 37 estudios comparativos y uno randomizado no han demostrado diferencias significativas en desenlaces oncológicos (márgenes quirúrgicos libres) y funcionales entre las 3 modalidades. Además, el tiempo perioperatorio fue mayor en la PRL y PRAR, especialmente al inicio de la curva de aprendizaje. Sin embargo, la PRL y PRAR se han asociado a menor pérdida de sangre, tasas de transfusiones, menor tiempo de retiro de la sonda, menor estancia hospitalaria y todas las tasas de complicaciones favorecieron a la PRL. La evidencia al momento no es suficiente para demostrar superioridad de algunas de estas modalidades sobre la PRA; entonces se requiere la existencia de estudios prospectivos, de alta calidad, multicéntricos y comparativos(98).

3. En pacientes con cáncer próstata localizado en quienes se decida radioterapia externa como tratamiento con intención curativa, **se recomienda** la realización de radioterapia conformacional o de intensidad modulada garantizando una dosis de radiación que supere los 72 Gy. **(Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Una revisión sistemática más evaluación económica de costo efectividad sobre la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) comparado con la radioterapia ablativa (RTA) y radioterapia conformacional (RTC), evidenció 13 estudios no randomizados comparando RTIM vs. RTC. Con respecto a la sobrevida libre de recurrencia bioquímica (RB) no hubo diferencias, salvo cuando hay diferencias en las dosis entre grupos, en cuyo caso altas dosis de RTIM fueron favorables sobre bajas dosis de RTC. La mayoría de estudios reportó una ventaja con respecto a toxicidad GI tardía para RTIM vs. RTC, particularmente con respecto al volúmen de recto tratado. En relación a la evaluación económica, el costo adicional de la RTIM comparado con RTC fue estimado en 1100 euros, basado en un aumento en el tiempo laboral del médico, radiólogo y tecnólogo. Si se asume una diferencia en toxicidad GI tardía del 15%, la probabilidad de que la RTIM sea más rentable que la RTC es solo cierto para un incremento máximo de relación costo-efectividad de  $\geq 30,000$  euros(132). Los datos más completos sobre el impacto de las dosis provienen del ensayo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126, en el que 1499 pacientes elegibles con CP localizado fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con 79.2 Gy en 44 fracciones o 70.2 Gy en 39 fracciones. Con una mediana de seguimiento de siete años, las tasas de falla bioquímica a 10 años utilizando los criterios del Consenso Phoenix RTOG-ASTRO, fueron 26 y 43% para los regímenes de 79.2 Gy y 70.2 Gy, respectivamente. Las tasas de progresión local a 10 años fueron 4 vs. 8%, respectivamente y las tasas de metástasis a 10 años a distancia fueron 5 vs. 8%, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG a 10 años (67 vs. 66%). Las dosis más altas de RT se asociaron con una mayor incidencia de toxicidad tardía(133). La GPC-Colombia considera como dosis apropiada para las modalidades conformacional y de intensidad modulada dosis superiores a 72 Gy.

4. En pacientes con cáncer próstata localizado, **no se recomienda** la realización de radioterapia convencional como opción de manejo curativo. **(Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia)(Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** Dos ensayos clínicos randomizados evidencian una reducción significativa de la toxicidad genitourinaria(134) y gastrointestinal tardía así como progresión bioquímica en pacientes con RT conformacional en comparación con la RT convencional(135). Sin embargo, revisiones sistemáticas en su mayoría observacionales, no muestran diferencias en los desenlaces oncológicos entre las dos modalidades de tratamiento(132,136).

5. En pacientes con cáncer próstata localizado, **no se recomienda** el uso de agentes radioprotectores en los pacientes que van a ser sometidos a radioterapia externa. **(Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia)(Fuerte en contra)**



**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III randomizado evaluó el uso del agente radioprotector (AR) (SpaceOAR System), único aprobado por la FDA, el cual crea un espacio entre la próstata y el recto con el fin de reducir la toxicidad y disminuir el impacto en la calidad de vida en los pacientes con indicación de RT con escalamiento de dosis. Un total de 222 hombres fueron aleatorizados 2:1, con indicación de RT 79.2 Gy en fracciones de 1.8 Gy a la próstata con o sin las vesículas seminales. La incidencia a 3 años de toxicidad rectal grado 1 (9.2% vs. 2.0%,  $p=0.028$ ) y grado 2 (5.7% vs. 0%,  $p=0.012$ ) favoreció al AR. La incontinencia urinaria grado 1 también fue menor con el AR (15% vs. 4%;  $p=0.046$ ), sin diferencias en toxicidad urinaria de grado 2 (7% frente a 7%;  $p=0.7$ ). A partir de los 6 meses, la calidad de vida (CV) intestinal favoreció consistentemente al AR ( $p=0.002$ ), con una diferencia a los 3 años de 5.8 puntos ( $p<0.05$ ), con respecto a la CV urinaria el grupo control obtuvo 3.9 puntos menos que el grupo con AR ( $p<0.05$ ). Entonces, los resultados a 3 años, evidencian una disminución en la toxicidad GI y menor disfunción urinaria e intestinal comparado con el grupo control(137). Al momento ninguna de las Guías en mención considera o recomienda el uso de agentes radioprotectores.

6. En pacientes con cáncer próstata localizado elegibles para tratamiento curativo local y con corta expectativa de vida, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La racional de la observación es que el CP es una enfermedad con una tasa de replicación neoplásica lenta; la mortalidad de pacientes con CP no tratados pero con un Gleason 5 - 7 podría ser tan baja como del 7% tras un seguimiento de 15 años(138). Además el adulto mayor presenta un alto riesgo de comorbilidad y otras causas de mortalidad no relacionadas al CP per se (139). Entonces, la observación es una opción de manejo a considerar cuando la expectativa de vida es corta el cual limita un tratamiento con intención curativa.

7. En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica con  $\leq 2$  ganglios microscópicos, PSA  $< 0.1$  ng/ml y ausencia de extensión extraganglionar, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio PIVOT permite considerar la observación como una opción de manejo en pacientes con CP localizado durante 19.5 años de seguimiento (mediana 12.7 años); fallecieron 223 de 364 hombres (61.3%) asignados a cirugía y 245 de 367 (66.8%) asignados a observación (diferencia absoluta en riesgo, 5.5 puntos porcentuales, IC 95% -1.5 a 12.4, razón de riesgo, 0.84, IC 95%, 0.70 a 1.01,  $p=0.06$ ). La muerte atribuida al cáncer de próstata o al tratamiento se produjo en 27 hombres (7.4%) asignados a cirugía y en 42 hombres (11.4%) asignados a observación (diferencia absoluta en el riesgo, 4.0 puntos porcentuales, IC 95% -0.2 a 8.3, cociente de riesgo 0.63, IC 95% 0.39 a 1.02,  $p=0.06$ ). La cirugía puede haber estado asociada con una menor mortalidad por todas las causas que la observación entre hombres con enfermedad de riesgo intermedio (diferencia absoluta, 14.5 puntos porcentuales, IC 95% 2.8 a 25.6) pero no entre aquellos con enfermedad de bajo riesgo (diferencia absoluta, 0.7 puntos porcentuales, IC 95% -10.5 a 11.8) o enfermedad de alto riesgo (diferencia absoluta, 2.3 puntos porcentuales, IC 95% -11.5 a 16.1) ( $p=0.08$  para la interacción). El tratamiento para la progresión de la enfermedad fue menos frecuente con la cirugía que con la observación (diferencia absoluta, 26.2 puntos porcentuales, IC 95% 19.0 a 32.9); el tratamiento fue principalmente para la progresión asintomática, local o bioquímica (antígeno prostático específico). La incontinencia urinaria y la disfunción eréctil y sexual fueron cada vez mayores con la cirugía que con la observación durante 10 años. Las limitaciones relacionadas con la enfermedad o relacionadas con el tratamiento en las actividades de la vida diaria fueron mayores con la cirugía que con la observación hasta los 2 años (140).

8. En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica y no se detecta compromiso ganglionar patológico (pN0),

**no se recomienda** terapia adyuvante de deprivación androgénica. **(Nivel de evidencia 1a, EAU/ESTRO/SIOG) (Nivel de evidencia 1++, GPC- Colombia)(Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** Una revisión sistemática analizó estudios randomizados que evaluaron la efectividad de la HT adyuvante. Se realizó la búsqueda en MEDLINE, EMBASE, Cochrane, SCI, LILACS y SIGLE de estudios que compararon HT adyuvante más terapia primaria (RT o prostatectomía radical) vs. solo terapia primaria. Los datos sobre el diseño del estudio, las intervenciones de los participantes y los resultados se extrajeron de los estudios relevantes y, cuando fue posible, se agruparon para realizar el metanálisis. Solo 3 estudios con 4906 pacientes reportaron HT adyuvante seguida de PR. La mediana de edad fue de 64 a 66 años y los estadios fueron T3, T4, N0 o N1 con cualquier nivel de PSA y grado histológico. La HT adyuvante luego de PR no alcanzó significancia estadística en SG (OR 1.59, IC 95% 0.89 - 2.84) y solo un estudio reportó mejora significativa en sobrevida específica de enfermedad (HR 4.09, p=0.0004). La SLE también fue mejor con HT adyuvante (OR 3.73, IC 95% 2.3 - 6.03, p<0.00001). La HT adyuvante se asoció con toxicidades GI, hematológicas, ginecomastia e impotencia sexual (141).

9. En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica y se detecta compromiso ganglionar patológico (pN1), **se recomienda** terapia adyuvante de deprivación androgénica como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III multicéntrico donde 98 pacientes con CP clínicamente localizado sometidos a prostatectomía y linfadenectomía pélvica fueron asignados aleatoriamente a TDA inmediatamente después de la prostatectomía o a observación con indicación posterior de TDA si hay presencia de metástasis a distancia o recurrencia sintomática. Con una mediana de seguimiento de 12 años, los pacientes asignados a TDA inmediata tuvieron mejoras significativas en comparación con la TDA tardía en SG (HR 1.84, IC 95% 1.01–3.35, p=0.04), SEC (HR 4.09, IC 95% 1.76–9.49, p=0.0004) y SLP (HR 3.42, IC 95% 1.96–5.98], p<0.0001). Sin embargo, la aplicabilidad de estos resultados puede ser limitada ya que los pacientes en este ensayo podrían haber tenido una enfermedad ganglionar más extensa de lo que se ve comúnmente en la era de seguimiento con PSA y porque TDA no se utilizó en el brazo de observación hasta que los pacientes tenían metástasis a distancia o recurrencia (142).

10. En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica en quienes se detecta compromiso ganglionar, **se sugiere** terapia adyuvante de deprivación androgénica con radioterapia adicional como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** No hay grandes ensayos aleatorizados que evalúen el papel de la RT adyuvante después de la PR en hombres con ganglios linfáticos positivos. Sin embargo, los datos retrospectivos de grandes series sugieren que este enfoque puede mejorar los resultados en algunos pacientes. Un estudio de cohortes retrospectivo con 1338 hombres con afectación ganglionar post PR en tres centros durante los años 1988 y 2010, analizó la SG para aquellos cuyo tratamiento inicial fue la observación (n=387, 28%), TDA (n=676, 49%) o RT más TDA (n=325, 23%). Hubo diferencias sustanciales en la población de pacientes tratados, con un puntaje de Gleason patológico más alto, un estadio patológico más alto y un mayor número de ganglios linfáticos comprometidos en el grupo que recibió TDA con o sin RT. La combinación de TDA más RT se asoció con una SG significativamente mejor en comparación con la observación (HR 0.41, IC 95% 0.27 a 0.64) o con TDA sola (HR 0.46, IC 95% 0.32 a 0.66). Los pacientes de alto riesgo se beneficiaron más de TDA y RT que los pacientes de bajo riesgo. La mortalidad por cualquier causa a 10 años con TDA más RT varió de 12 a 31% según el grado patológico de Gleason, el estadio, el estado de los márgenes y el número de ganglios positivos. Para aquellos manejados solo con TDA, la mortalidad por todas las

causas a 10 años varió del 17 al 71% en función de los factores de riesgo asociados(143).

### **i. Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo**

El CP localizado de BR, basados en la clasificación de D'Amico (83), se define como pacientes con PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7 y cT1-2a.

Dentro de las opciones de manejo en este escenario consideramos la observación en casos seleccionados, vigilancia activa (VA), prostatectomía radical, radioterapia externa y braquiterapia.

La observación y la VA son decisiones que se toman de forma conjunta con el paciente, explicando los pro y contra de adoptar alguno de los seguimientos. La observación consiste en monitorear el curso del CP y ofrecer manejo paliativo ante la presencia de síntomas o cambios en el tacto rectal (TR) o valor del PSA que sugieran que los síntomas son inminentes. El objetivo es mantener una calidad de vida evitando tratamientos no curativos cuando el riesgo de morbilidad es baja por el riesgo que conllevan sus efectos adversos, sin embargo los pacientes pueden desarrollar retención urinaria o fractura patológica sin síntomas previos o incluso un incremento del nivel de PSA. La observación debe incluir PSA y TR cada 6 meses, sin el uso de biopsias seriadas.

La vigilancia activa es una opción de manejo inicial que debe llevarse a cabo en instituciones con capacidad de garantizar el estricto seguimiento así como un tratamiento oportuno ante la presencia de signos o síntomas que sugieran progresión. La vigilancia activa consta de medición sérica del PSA (trimestral/semestral), TR y biopsia guiada por ecografía (semestral/anual). A diferencia de la observación, la VA permite ofrecer un manejo con intención curativa debido a que estos pacientes tienen una expectativa de vida larga.

#### **Recomendaciones:**

11. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida < 10 años, **se recomienda** observación como una opción de manejo.(**Categoría 2A, NCCN**)(Fuerte a favor)

**Resumen de la evidencia:** La observación es una opción de manejo en pacientes de bajo riesgo, la guía de la Sociedad Americana Urología y la AUA/ASTRO/SUO también lo contempla como una opción, pero en aquellos con expectativa de vida menor de 5 años. Esto basado en que el tratamiento del cáncer de próstata no mejora la sobrevida en 5 años de seguimiento(144). En este escenario, los pacientes que desarrollen síntomas de progresión de enfermedad, se les puede ofrecer tratamiento para paliar sus síntomas. El estudio fase III PIVOT (145,146)), randomizó 731 pacientes con cáncer de próstata localizado T1-2, Nx, M0 con al menos 10 años de expectativa de vida a observación o prostatectomía radical, aunque el estudio no alcanzó el reclutamiento planeado, no se evidenció diferencia en sobrevida global entre ambos abordajes y los pacientes sometidos a cirugía tuvieron una sobrevida libre de metástasis ósea (10.6% vs. 4.7%, p<0.001); además la prostatectomía radical prolongó la sobrevida específica por cáncer de próstata en 251 pacientes con PSA >10 ng/ml (HR 0.36, IC 95% 15-89%), con una tendencia hacia los pacientes de alto riesgo (T2c o PSA< 20 ng/ml o Gleason mayor o igual a 8, HR 0.40, IC 95% 0.16-1.00) a diferencia de bajo riesgo.

12. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida > 10 años, **se recomienda** prostatectomía radical como una opción de manejo.(**Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG**)(Fuerte a favor)

**Resumen de la evidencia:** El estudio escandinavo fase III SPCG-4, randomizó pacientes con cáncer de próstata T1-2 a prostatectomía radical u observación, este estudio mostró que a 15 años, la prostatectomía radical disminuyó la mortalidad específica por cáncer de próstata (14.6% vs. 20.7%,  $p=0.01$ ) y la incidencia acumulada de metástasis ósea (21.7% vs. 33.4%,  $p<0.001$ ) en comparación a la observación(147). Un estudio randomizado asignó 695 hombres con CP localizado a PR u observación. Tras un seguimiento de 23.2 años, 200 de 347 hombres en el grupo de PR y 247 de 348 del grupo observación fallecieron, donde 63 y 99, respectivamente fue por CP. La incidencia acumulada de muerte por CP a los 18 años fue de 17.7% para PR y de 28.7% en el grupo observación (una diferencia de 11 puntos porcentuales, IC 95%, 4.5 a 17.5), correspondiente a un riesgo relativo de muerte para PR de 0.56 (IC 95%, 0.41 a 0.77,  $p=0.001$ ). La incidencia acumulada de metástasis a distancia a 18 años de seguimiento fue del 26.1% con PR y 38.3% en observación, con una diferencia de 12.2 puntos porcentuales (IC 95%, 5.1 a 19.3), que corresponde a un riesgo relativo de metástasis a distancia con PR de 0.57 (IC 95%, 0.44 a 0.75,  $p<0.001$ ). En el grupo de bajo riesgo, hay una reducción absoluta significativa en la tasa de muerte por cualquier causa de 15.6 puntos porcentuales y de 10.6 puntos porcentuales en el riesgo de metástasis; la reducción de 3.8 puntos porcentuales en la tasa de muerte por cáncer de próstata no fue significativa(147).

13. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con indicación de prostatectomía radical, **no se sugiere** la realización de linfadenectomía pélvica.(**Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG**)(**Nivel de evidencia 2-, GPC- Colombia**)(**Débil en contra**)

**Resumen de la evidencia:** La necesidad de disección de ganglios linfáticos (DGL) pélvicos junto con la prostatectomía radical está determinada por el riesgo de afectación de los ganglios linfáticos regionales, que se basa en la extensión del tumor local (estadio T), PSA sérico o el puntaje Gleason, criterios que son bajos en este escenario y por consiguiente no se recomienda(148). Se revisaron retrospectivamente los registros médicos de 1268 pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta entre enero de 2000 y diciembre de 2009 que no habían recibido tratamiento neoadyuvante. Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo ( $n=222$ , PSA < 10 ng/ml, Gleason  $\leq 6$ , T1c o T2a) se clasificaron según la realización de DGL pélvicos ( $n=147$ ) o no ( $n=75$ ). La DGL pélvicos se llevó a cabo de forma limitada, incluyendo la vena ilíaca externa y la fosa obturatriz. La invasión de los ganglios linfáticos en las enfermedades de bajo riesgo, intermedio y alto fue del 0.7% (1/147), 1.2% (7/595) y 6.1%, respectivamente(23/374). Las tasas de supervivencia bioquímica sin recurrencia a 5 años para pacientes con enfermedad de bajo riesgo fueron del 87.6% en el grupo DGL y del 87.1% en el grupo no DGL ( $p=0.65$ , log-rank). Ningún paciente en el grupo DGL pélvicos excedió el 2% del riesgo de invasión de los ganglios linfáticos con nomogramas japoneses y de Partin. Con el nomograma de Kattan, el 22.4% (33/147) del grupo de DGL pélvicos excedió el 2% del riesgo de invasión de los ganglios linfáticos, y un paciente había documentado la invasión de los ganglios linfáticos, pero ninguno superó el 2.5%(148).

14. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida  $\geq 10$  años, **se recomienda** prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica, si la probabilidad de metástasis ganglionar es  $\geq 2\%$  como una opción de manejo. (**Categoría 2A, NCCN**)(**Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO**)(**Fuerte a favor**)

**Resumen de la evidencia:** La guía NCCN utiliza la probabilidad del 2% de metástasis ganglionar para brindar una indicación de LP, ya que este punto de corte evita el 47.7% de LP innecesarias y se asocia a una falla de detección de compromiso ganglionar del 12.1%(149). Un análisis de la base de dato SEER con 26 713 pacientes tratados con PR y LP entre los años 2010 y 2013, encontró que el punto de corte de 2% en el nomograma evitaría el 22.3% de las LP a un costo de perder el 3.0% de los casos con compromiso ganglionar(150). Información basada en el nomograma desarrollado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, quienes utilizan PSA pretratamiento, estadio clínico y la

suma de Gleason para predecir el riesgo de metástasis ganglionar(149).

15. En pacientes con cáncer de próstata localizado con evaluación prequirúrgica de bajo riesgo para compromiso extracapsular (T1c, GS < 7 y PSA < 10 ng/mL o según nomogramas), **se recomienda** cirugía con preservación de nervios. **(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La función eréctil después de la prostatectomía radical depende de la preservación de los nervios cavernosos autónomos, localizados dentro de los paquetes neurovasculares. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para preservar los paquetes neurovasculares bilaterales siempre que el control del cáncer no se vea comprometido. La prostatectomía radical preservadora de nervios se puede realizar de forma segura en hombres con extensión extra-prostática patológica, siempre que los haces neurovasculares no estén involucrados. La decisión de realizar un abordaje de preservación de nervios se realiza durante la cirugía según la inspección visual y la palpación de la glándula así como su relación con el paquete nervioso. Si existe una sospecha clínica de extensión extra-prostática que involucre los haces neurovasculares, el análisis intraoperatorio de secciones congeladas puede ser útil. La resonancia magnética multiparamétrica (RNMmp) de la próstata también puede ser útil para guiar el abordaje quirúrgico(151).

16. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida  $\geq$  10 años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Las características adversas incluyen la invasión de la vesícula seminal, márgenes quirúrgicos positivos y la extensión extra-prostática, en este escenario la indicación de RT adyuvante está avalado en la mayoría de guías(152,153). Sin embargo, los pacientes con margen quirúrgico focalmente positivo y sin otro factor de riesgo presentan un riesgo de recurrencia bioquímica y/o clínica baja. Aunque no hay ensayos aleatorios con respecto a este subgrupo de pacientes, se sugiere una observación cuidadosa con RT de rescate inmediata cuando el PSA sea detectable, ya que la radiación adyuvante parece afectar adversamente la continencia urinaria. Este enfoque evita las complicaciones de RT en aquellos que nunca requerirán tratamiento adicional y puede minimizar la toxicidad de RT.

17. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida  $\geq$  10 años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los resultados del estudio SWOG 8794, donde se enrolaron 425 hombres con CP (T3N0M0) post PR, se asignaron a RT adyuvante u observación; tras un seguimiento de 12.6 años, la supervivencia libre de metástasis fue significativamente mayor con la radioterapia (93 de 214 eventos en el brazo de radioterapia vs. 114 de 211 eventos en observación; HR 0.71, IC 95% 0.54- 0.94, p=0.016). La supervivencia mejoró significativamente con RT adyuvante (88 muertes de 214 en el brazo de radioterapia frente a 110 muertes de 211 en observación (HR 0.72, IC 95% 0.55-0.96; p= 0.023)(169).

18. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida  $\geq$  10 años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** observación

como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La presencia de compromiso ganglionar no implica necesariamente un mal pronóstico, ya que algunos pacientes pueden permanecer libres de enfermedad durante períodos prolongados incluso sin ningún tratamiento adicional. Una cohorte consecutiva, retrospectiva, de una única institución analizó los resultados de 369 hombres con ganglios linfáticos positivos identificados después de la PR y DGL extendida, tratados entre 1988 y 2010. En esta serie, el 59% tenía solo un ganglio comprometido y solo el 22% tenía tres o más ganglios afectados. Ninguno de los pacientes recibió RT adyuvante; 40 recibieron TDA adyuvante y se excluyeron del análisis posterior. La tasa de SEC a 10 años, la ausencia de metástasis a distancia y la ausencia de recurrencia bioquímica fueron del 72, 65 y 28%, respectivamente. En el análisis multivariado, los factores principales asociados con la recurrencia bioquímica y el desarrollo de metástasis a distancia fueron un puntaje de Gleason patológico > 7 y la presencia de  $\geq 3$  ganglios positivos (154). Entonces, la observación expectante es una opción de manejo en pacientes seleccionados.

19. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con una expectativa de vida  $\geq 10$  años, **se recomienda** radioterapia externa o braquiterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El objetivo de la RT para los hombres con cáncer de próstata localizado es administrar una dosis terapéutica de radiación al tumor mientras se minimiza la radiación a los tejidos normales. Tanto la RT de haz externo como la braquiterapia se usan ampliamente como modalidad única para el cáncer de próstata de bajo riesgo clínicamente localizado. Cuando se usa como modalidad de tratamiento primario, el control de la enfermedad con RT es similar al de la prostatectomía radical. Los únicos datos a gran escala provienen del ensayo Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) que se realizó en el Reino Unido, en el que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a vigilancia activa, prostatectomía radical o RT definitiva. En el informe inicial de este ensayo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia específica del cáncer a 10 años o las tasas de supervivencia general entre las diferentes modalidades de tratamiento. Sin embargo, hubo una mayor frecuencia de enfermedad metastásica y progresión clínica con vigilancia activa, y hubo solo un número muy limitado de muertes relacionadas con el cáncer de próstata (104).

20. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, **se recomienda** una dosis de radioterapia externa a la próstata > 76 Gy en 38 fracciones. **(Punto de buena práctica)**

**Resumen de la evidencia:** El escalamiento de dosis según estratificación de riesgos es una modalidad de manejo aceptada, según la Sociedad Americana de Radiooncología (ASTRO). La evidencia que avala las dosis superiores a 76 Gy se basa en 3 estudios. Un estudio randomizado controlado, estratificó el manejo de RT según riesgo en 393 pacientes con CP, donde el 58% correspondía a CP de bajo riesgo, asignados aleatoriamente a dosis de 70.2 Gy vs. 79.2 Gy en modalidad 3D. Ningún paciente recibió TDA con radiación. Tras una mediana de seguimiento de 8.9 años, los hombres que recibieron dosis altas de radioterapia tuvieron una probabilidad significativamente menor de tener falla local, con una razón de riesgo de 0.57. Los porcentajes a 10 años de falla bioquímica fueron 32.4% para dosis convencionales y 16.7% para dosis altas de radioterapia ( $p < 0.0001$ ). Esta diferencia se mantuvo cuando solo se examinaron las personas con enfermedad de bajo riesgo ( $n = 227$ , 58% del total): 28.2% para dosis convencionales y 7.1% para dosis altas ( $p < 0.0001$ ). No existen diferencias en las tasas de SG entre los brazos de tratamiento (78.4% vs. 83.4%,  $p = 0.41$ ). El 2% de los pacientes en ambos brazos experimentaron toxicidad genitourinaria de grado tardío  $\geq 3$  y el 1% de los pacientes en el grupo de dosis altas experimentaron toxicidad GI tardía de grado  $\geq 3$  (155). Un estudio randomizado desarrollado por el Md Anderson

Cancer Center enroló un total de 301 pacientes con cáncer de próstata en estadio T1b a T3 donde el 20% era bajo riesgo y fueron asignados aleatoriamente a una dosis de 70 Gy frente a 78 Gy. Para todos los pacientes, la ausencia de falla bioquímica o clínica fue superior para el brazo de 78 Gy, 78%, en comparación con 59% para el brazo de 70 Gy ( $p=0.004$ ) y se observó un beneficio aún mayor en pacientes con PSA inicial  $> 10$  ng/ml (78% frente a 39%,  $p = 0.001$ ). La tasa de fracaso clínico también se redujo significativamente en el grupo de 78 Gy (7% frente a 15%,  $p=0,014$ ), ya que muchos pacientes murieron de cáncer de próstata o están vivos con cáncer en el brazo de 70 Gy. La toxicidad gastrointestinal de grado 2 o mayor ocurrió dos veces más en pacientes de dosis alta (26% vs. 13%), aunque la toxicidad genitourinaria de grado 2 o mayor fue menor (13% vs. 8%) y no estadísticamente significativamente diferente(156). Un ensayo Holandés incluyó un total de 669 pacientes con cáncer de próstata localizado donde el 18% tenía CP BR; asignados aleatoriamente para recibir 68 vs. 78 Gy. El objetivo primario fue la ausencia de falla (clínica o bioquímica). Se utilizaron dos definiciones de falla bioquímica: la definición de la Sociedad Estadounidense de Radiología Terapéutica y Oncología (tres aumentos consecutivos en el nivel de antígeno prostático específico) y la definición de Phoenix (nadir más 2 puntos de fracaso clínico, supervivencia general, toxicidad genitourinaria y gastrointestinal). Después de una mediana de seguimiento de 70 meses, la falla bioquímica usando la definición de Sociedad Americana de Radiología Terapéutica y Oncología fue significativamente mejor en el grupo de 78 Gy que en el brazo de 68 Gy (tasa a 7 años de 54% vs. 47%, respectivamente,  $p = 0.04$ ). Usando la definición de Phoenix también fue significativamente mejor en el brazo de 78 Gy que en el brazo de 68 Gy (tasa a 7 años, 56% frente al 45%, respectivamente,  $p=0,03$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias en la ausencia de fracaso clínico o SG. La incidencia de toxicidad genitourinaria tardía de grado 2 o superior fue similar en ambos grupos (40% y 41% a los 7 años,  $p=0.6$ ). Sin embargo, la incidencia acumulada de toxicidad gastrointestinal tardía de grado 2 o mayor, aumentó en el brazo de 78 Gy en comparación con el brazo de 68 Gy (35% frente a 25% a los 7 años,  $p=0.04$ )(157). Según consenso del Departamento de Radioterapia Oncosalud - Auna, se recomienda una dosis de RT externa  $> 76$  Gy en 38 fracciones que logra una dosis biológicamente efectiva (DBE) de 177.3.

21. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida  $\geq 10$  años, **se recomienda** braquiterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La evidencia científica que compara braquiterapia con prostatectomía, radioterapia externa y/o ningún tratamiento curativo se basa en revisiones sistemáticas(RS). Una RS incluyó un total de 75 estudios comparativos durante los periodos 2007 - 2011, donde solo un estudio prospectivo de cohortes evaluó BQ vs. RT, sin lograr demostrar diferencias en los desenlaces oncológicos de interés estudiados (sobrevida, recurrencia bioquímica, toxicidad genitourinaria y gastrointestinal)(158). Otra RS evaluó la eficacia y seguridad de BQ a dosis bajas comparado con otras modalidades de radiación, en base a una búsqueda con estudios publicados hasta el año 2010 pero con un alto riesgo de sesgo en los 31 estudios identificados(136,159). Solo un estudio no randomizado reportó una mejora en SG y SEC para pacientes con CP localizado expuestos a BQ vs. ningún tratamiento del primario(159). Con respecto a la toxicidad genitourinaria tardía grado 2 - 3 reportada por urólogos fue más frecuente con BQ vs. RT y según el reporte del paciente se obtuvieron mejores scores para función sexual e intestinal así como una menor incontinencia urinaria en el grupo que recibió BQ vs. RT(136,159). Según consenso del Departamento de Radioterapia Oncosalud - Auna, la dosis de Braquiterapia es de 20.5 Gy en 1 fracción asegurando una dosis biológicamente efectiva (DBE) de 300.7. En el caso se opte por la modalidad del hipofraccionamiento se brindará una dosis de 70 Gy en 28 fracciones con un DBE de 186.7 o una dosis de 69 Gy en 20 fracciones con un DBE de 180.

22. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo sin resección transuretral de próstata, buen score internacional de síntomas prostáticos ( $< 20$  puntos) y un volumen prostático  $< 50$  ml, **se recomienda** braquiterapia como una opción de manejo.**(Nivel de evidencia 2a, EUA/ESTRO/SIOG)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los resultados oncológicos con BQ han mejorado sustancialmente debido a una mejor selección de los pacientes gracias a la reclasificación de Gleason y mejoras en las técnicas de implantación(160–163). Varios ensayos han comparado retrospectivamente los resultados luego de braquiterapia vs. radioterapia de haz externo a dosis altas; estos resultados sugieren que la braquiterapia puede ser más efectiva(164–167). No hay estudios randomizados que comparen braquiterapia con otras modalidades de manejo inicial en pacientes con CP localizado. El estudio SPIRIT fue diseñado para comparar BQ con PR pero fue cerrado tempranamente por pobre reclutamiento. Con respecto al análisis de la calidad de vida en 168 hombres que completaron una encuesta de seguimiento durante cinco años, la braquiterapia fue significativamente mejor en términos de función urinaria y sexual(168). Entonces, la elección de BQ generalmente se basa en una combinación de factores, incluidas las complicaciones relacionadas con el tratamiento, así como las preferencias del médico y del paciente.

23. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, **no se recomienda** terapia de deprivación androgénica de inicio.(**Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia**)(**Fuerte en contra**)

**Resumen de la evidencia:** Según un estudio tipo cohorte con 66.717 hombres con tumores T1/T2 quienes no recibieron terapia local con intención curativa dentro de los 180 días del diagnóstico de CP, no se demostró beneficio en sobrevida a 15 años entre los pacientes con TDA comparado a solo observación. Los autores concluyeron que la TDA primaria no está asociada con una mejoría a largo plazo en sobrevida global o específica de enfermedad para hombres con cáncer de próstata localizado. Entonces, la TDA primaria debe ser utilizado solo para paliar los síntomas de la enfermedad o prevenir los síntomas inminentes asociados con enfermedad progresiva(170). De forma similar, otro estudio tipo cohorte con 15.170 hombres diagnosticados de CP localizado quienes no recibieron tratamiento con intención curativa, reportaron ningún beneficio en SG con TDA luego de ajustar las variables clínicas y demográficas(171).

24. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, **no se sugiere** adicionar terapia de deprivación androgénica a la radioterapia, excepto si se desea reducir el volumen de la próstata durante la braquiterapia.(**Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO**)(**Débil en contra**)

**Resumen de la evidencia:** El estudio RTOG 9408, aleatorizó 1979 pacientes a recibir radioterapia externa con 4 meses de TDA vs. RT sin TDA, después de una mediana de seguimiento de 9.1 años, la SG no fue superior con TDA en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo. No existen estudios randomizados que soporten el beneficio de añadir TDA a la radioterapia en cáncer de próstata de bajo riesgo. Sin embargo, la TDA puede ser usada para reducir el tamaño de la próstata y mejorar la dosimetría de la braquiterapia, con el riesgo de causar disfunción sexual a corto plazo y otros efectos colaterales asociados (85,172).

25. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida  $\geq$  10 años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se sugiere** terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. (**Categoría 1, NCCN**)(**Débil a favor**)

**Resumen de la evidencia:** El rol de la RT adyuvante post PR se limita a pacientes con compromiso ganglionar luego de la cirugía, aunque existen estudios contradictorios sobre el tiempo de inicio Un estudio randomizado asignó a pacientes con ganglios linfáticos positivos a TDA inmediata vs. observación. Tras una mediana de seguimiento de 11.9 años, el grupo con TDA inmediata obtuvo un beneficio significativo en SG (HR 1.84, IC 95% 1.01 - 3.35)(142). Sin embargo, un análisis tipo



cohorte no demostró un beneficio en SG con TDA inmediata comparado con observación(173).

26. En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida  $\geq$  10 años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se sugiere** terapia adyuvante de deprivación androgénica con radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La adición de TDA a la RT externa está bien definido en los pacientes con CP de riesgo intermedio y alto riesgo. En los pacientes con CP de BR que luego de la PR presentan compromiso ganglionar, aunque no es lo esperado, una opción de manejo es la combinación de RT y TDA; basado en estudios randomizados en el CP RI y AR. Se realizó un ensayo aleatorizado de RT primaria con o sin 6 meses de TDA (agonista de GnRH más un antiandrógeno) en pacientes con cáncer de próstata con enfermedad T1b-T2b, Gleason  $\geq$  7, evidencia de extensión extra-prostática o un nivel de PSA  $\geq$  10 ng/ml (n=206). La mayoría de los pacientes en este ensayo tenían una enfermedad de riesgo intermedio y aproximadamente un 15% con enfermedad de alto riesgo. Los pacientes asignados al azar al brazo de combinación tuvieron una supervivencia significativamente mayor (p=0.04), menor mortalidad específica de cáncer de próstata (p=0.02) y mayor supervivencia libre de TDA de rescate (p=0.002) después de una mediana de seguimiento de 4.5 años(174).

## ii. Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio

El CP localizado de RI se define como un PSA > 10 - 20 ng/ml o un Gleason de 7 o un cT2b, según la clasificación de D'Amico(83).

### Recomendaciones:

27. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $\geq$  10 años, **se recomienda** prostatectomía radical como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO)(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo observacional de la Clínica Mayo, se evaluaron 2795 pacientes de riesgo intermedio tratados con PR retropública durante los años 1987 y el 2003. El 50% de los casos correspondió a un EC T2b y el resto fue clasificado como RI basado en un PSA de 10 - 20 ng/ml o un Gleason de 7. Tras una mediana de seguimiento de 7.7 años, el 78% se encontró libre de recurrencia bioquímica a 5 años y 65% permaneció libre de recurrencia a 10 años. Incluso los pacientes que cursaron con recurrencia bioquímica, el pronóstico también fue favorable. Las tasas globales de ausencia de recidiva local fue de 96 y 92% a los 5 y 10 años, respectivamente, y la ausencia de progresión sistémica fue del 96 y 89% a los 5 y 10 años, respectivamente (175).

28. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio sometido a prostatectomía radical con riesgo de compromiso ganglionar > 5%, **se recomienda** linfadenectomía pélvica ampliada. **(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El riesgo de presentar ganglios positivos en cáncer de próstata de riesgo intermedio varía de 3.7%-20.1%, por lo que se aconseja, la linfadenectomía pélvica ampliada o extendida, la cual se recomienda indicar si el riesgo de compromiso ganglionar patológico excede el 5%(176). Un estudio prospectivo observacional, que tuvo por objetivo actualizar un nomograma que

predice la presencia de compromiso ganglionar en pacientes tratados con linfadenectomía pélvica ampliada en el momento de realizar la prostatectomía radical, encontró que la mediana del número de ganglios removidos y examinados fue 19 y la presencia de invasión linfática fue de 8.3%. Todas las características de la enfermedad difirieron significativamente entre aquellos con compromiso ganglionar positivo y negativo. La sensibilidad, especificidad y el valor predictivo negativo de este nomograma con un punto de corte de 5% fueron 87.8%, 70.3% y 98.4%, respectivamente(176).

29. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $\geq 10$  años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** observación como una opción de manejo.(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)

**Resumen de la evidencia:** Aunque la evidencia ha demostrado mejores resultados cuando se administra tratamiento adyuvante en pacientes con características de adversas, aún falta evidencia diseñada para evaluar el valor de la RT adyuvante en este grupo de pacientes, probablemente los próximos resultados del estudio RAVES puedan aclarar aún más el panorama. Un estudio retrospectivo(177), evaluó 411 pacientes tratados con prostatectomía radical sin RT adyuvante en quienes tuvieron PSA indetectable después de la cirugía pero con características adversas como: márgenes quirúrgicos positivos, extensión extra prostática y/o invasión de la vesícula seminal. Los hombres con Gleason 7 no presentaron mayor tasa de recurrencia bioquímica en forma significativa que aquellos con Gleason 6 ( $p=0.074$ ). Sin embargo; los varones con Gleason  $\geq 8$  y con compromiso de la vesícula seminal vs. los hombres sin estas características tuvieron mayor riesgo de recurrencia bioquímica a 3 años (50.4 % vs. 11.9 %,  $p < 0.001$ ); además otro estudio retrospectivo que evaluó 248 pacientes operados con alguna característica de riesgo (Gleason 8-10, invasión de la vesícula seminal, extravasación extracapsular, márgenes quirúrgicos positivos y/o T4), no evidenció alguna ventaja en la SG, la sobrevida libre de metástasis ósea, el inicio de TDA o RT de rescate(178). Finalmente, debe considerarse que ante el incremento de PSA mayor a 0.2 ng/ml debería instalarse RT de rescate, ya que mejora la sobrevida libre de metástasis a distancia(179).

30. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $\geq 10$  años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** radioterapia externa como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)

**Resumen de la evidencia:** Aunque la observación después de la prostatectomía radical es apropiada, la radioterapia adyuvante después de la recuperación quirúrgica es mejor que la observación en pT3b, márgenes positivos  $> 2$  mm, ganglios linfáticos positivos, PSA postoperatorio  $>0.05 - <0.1$  ng/dl (181,182). Los márgenes positivos son desfavorables especialmente si son difusos (mayor de 10 mm de extensión o mayor igual a 3 sitios positivos) o se asocia con niveles de PSA persistentes(183). El estudio fase III SPCG-A, sustenta tratamiento adicional a este grupo de pacientes; ya que, mostró que el compromiso extracapsular brinda 7 veces más riesgo de muerte en aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado que fueron sometidos a cirugía(146). Un estudio randomizado multi-institucional S8794(184) añadió en forma adyuvante radioterapia en pacientes con cáncer de próstata T1-2, que resultaron tener compromiso extra-prostático a nivel patológico(pT3) posterior a la prostatectomía radical. De 425 pacientes incluidos, 211 fueron observados y 214 recibieron radioterapia adyuvante a dosis de 60-64 Gy, 70 varones al inicio observados llegaron a recibir radioterapia. Luego de una mediana de seguimiento de 12.6 años, la sobrevida libre de metástasis fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron RT (HR 0.71, IC 95% 0.54-0.94,  $p=0.016$ ). La sobrevida global mejoró significativamente con aquellos que recibieron radioterapia adyuvante (HR 0.72, IC 95% 0.55-0.96.  $p=0.023$ ). Este estudio demostró que los pacientes pT3N0M0 que recibieron radioterapia adyuvante inmediatamente después de la prostatectomía redujeron significativamente el riesgo de metástasis e incrementó la sobrevida. El estudio fase III EORTC 22911, evaluó 1005 pacientes con pT2-3N0 con invasión de la vesícula

seminal, extensión extracapsular o márgenes positivos, que recibieron RT adyuvante, después de un seguimiento de 10.6 años se encontró una sobrevida libre de recurrencia bioquímica de 61.8% vs. 39.4% (HR 0.49), a favor de ofrecer RT adyuvante inmediata, sin embargo no se evidenció un beneficio en la sobrevida de forma significativa (185). Otro estudio fase III ARO 96-02/AUO AP 09/95(186), que evaluó el beneficio de administrar RT posterior a la prostatectomía radical en pacientes con pT3 y con niveles indetectables de PSA. Encontró una SLP a 5 años significativamente a favor de la radioterapia adyuvante (72% vs. 54%) que la observación posterior a cirugía; la tasa de eventos adversos tardíos grados 3-4 fue de 0.3%. Basado en estos tres estudios fase III, la RT adyuvante inmediata una alternativa de manejo en pacientes con cáncer de próstata operados con características de riesgo con nivel de PSA postoperatorio menor de 0.2 ng/ml.

31. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $\geq 10$  años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los pacientes que son sometidos a prostatectomía radical y presentan compromiso ganglionar patológico deben recibir como una opción de manejo, solo la observación; ello basado en datos retrospectivos (180). Un estudio retrospectivo (154) evaluó una cohorte de 369 varones con metastasis linfática a la prostatectomía radical y linfadenectomía extendida. La sobrevida global y la sobrevida específica por cáncer a 10 años fueron 60 % y 72 %, respectivamente. La probabilidad de ausencia de metástasis a distancia y la ausencia de recaída bioquímica a 10 años fueron 65 % y 28 %, respectivamente. Este estudio mostró que un grupo de varones con compromiso ganglionar permanece libre de enfermedad 10 años después de la prostatectomía radical y la disección linfática extendida, por lo que observar resulta una alternativa; sin embargo, se observó que los pacientes con Gleason mayor a 7 y 3 o más ganglios linfáticos comprometidos presentaron mayor riesgo de recurrencia bioquímica en el análisis multivariado.

32. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $\geq 10$  años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se sugiere** terapia adyuvante de deprivación androgénica durante 4-6 meses como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El rol de la TDA después de la prostatectomía radical, está restringido a los casos donde el compromiso ganglionar pélvico fue encontrado, aunque los reportes en esta área han mostrado resultados no concluyentes. Un estudio randomizado prospectivo(142), realizado en 36 institutos de EE.UU, aleatorizó pacientes a recibir TDA vs. observación en pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica que presentaron compromiso ganglionar. Después de un seguimiento de 11.9 años, los varones asignados a TDA tuvieron mayor SG (HR 1.84,  $p=0.04$ ), sobrevida específica por cáncer de próstata (HR 4.09,  $p=0.0004$ ) y sobrevida libre de progresión (HR 3.42,  $p<0.0001$ ). Este estudio concluyó que TDA iniciado en forma temprana en pacientes con compromiso ganglionar luego de la prostatectomía más linfadenectomía pélvica tienen mejor beneficio que administrarlo en forma diferida. Sin embargo, debido a los resultados de un metaanálisis, llevó a la guía del ASCO a no recomendar TDA en este grupo de pacientes(187). Por otro lado el análisis retrospectivo de una cohorte de 731 pacientes con ganglios positivos, falló en demostrar el beneficio de TDA iniciado dentro de los 4 meses de la prostatectomía radical comparado con la observación(173).

33. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $\geq 10$  años y compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se sugiere** terapia de deprivación androgénica durante 4-6 meses con radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Esta recomendación es basada en estudios retrospectivos y en el análisis de la base nacional de cáncer de los estados unidos, donde se observó que esta combinación mejoró la sobrevida libre de recurrencia bioquímica, la sobrevida específica por cáncer y la sobrevida por todas las causas, comparado con solo TDA adyuvante en pacientes con compromiso ganglionar luego de la cirugía(188–191). Unos de los estudios de más seguimiento, evaluó 250 pacientes en forma retrospectiva, todos presentaron compromiso ganglionar metastásico luego de la cirugía. Con una mediana de seguimiento de 95.9 meses, la sobrevida libre de recurrencia bioquímica y la sobrevida específica por cáncer a 5, 8 y 10 años fueron 72%, 61%, 53% y 89%, 83%, 80%, respectivamente. En el análisis multivariado, la RT adyuvante y el número de ganglios comprometidos fueron predictores independientes de sobrevida libre de recurrencia bioquímica así como de sobrevida específica por cáncer(189).

34. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $\geq$  10 años, **se sugiere** radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, CCO)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La radioterapia puede ser considerada como una opción de tratamiento apropiado en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, las opciones para administrar esta modalidad de tratamiento son radioterapia de intensidad modulada, radioterapia de haz externo, braquiterapia de bajas dosis y braquiterapia a altas dosis, así también, la terapia combinada de radioterapia externa con braquiterapia. La racional de la combinación, puede ser la mejor cobertura del espacio periprostatico y/o la región ganglionar pélvica en pacientes de riesgo intermedio desfavorable. Un estudio de cohortes retrospectivo(192), tuvo por objetivo evaluar la sobrevida global en 268 378 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio (T2b-T2c o Gleason 7 (Grado grupo 2 ó 3) o PSA 10-20 ng/mL), encontró que los varones sin tratamiento inicial tuvieron mayor riesgo de mortalidad que los varones que recibieron RT externa (HR 0.41, IC 95% 0.39-0.43,  $p < 0.001$ ), RT con TDA (HR 1.73, IC 95% 1.64-1.81,  $p < 0.001$ ) o cirugía (HR 4.18, IC 95% 3.94-4.43,  $p < 0.001$ ). Los hombres que fueron sometidos cirugía, tuvieron menor riesgo de mortalidad que los varones que recibieron radioterapia o RT con TDA. No se observaron diferencias entre los que recibieron RT o RT con TDA (HR 1.01, CI 95% 0.97-1.05,  $p = 0.624$ ). RT representa una alternativa de tratamiento curativo brindando menor riesgo de muerte que observación. Por otro lado, un metaanálisis(193) que tuvo por objetivo determinar la sobrevida global y la mortalidad específica por cáncer en pacientes tratados con prostatectomía radical o radioterapia para cancer de prostata localizado. Evaluó 19 estudios que incluyeron 118 830 pacientes, los criterios de inclusión variaron entre los estudios. La mayoría de estudios incluyeron pacientes tratados con radioterapia externa, algunos administraron solo braquiterapia o asociada a radioterapia externa. El riesgo de mortalidad global (HR 1.63, IC 95% 1.54-1.73,  $p < 0.00001$ ) y específica a cáncer de próstata (HR 2.08, IC 95% 1.76-2.47,  $p < 0.00001$ ) fue mayor para pacientes tratados con radioterapia comparado con los tratados con cirugía. El análisis por subgrupo, según el grupo de riesgo, el régimen de radiación, el periodo de seguimiento, no alteró la dirección de los resultados. Este meta-análisis concluyó, que la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata está asociado con un incremento de riesgo de mortalidad global y mortalidad específica por cáncer de próstata comparado con cirugía, considerando los sesgos bajos o moderados. La crítica posterior a este estudio fue que los estudios incluidos fueron observacionales de baja calidad, en la mayor parte, los pacientes más jóvenes fueron sometidos a cirugía mientras que los mayores a radioterapia y que solo se trabajó con riesgos relativos(193).

35. En pacientes con cáncer próstata localizado de riesgo intermedio favorable con indicación de radioterapia externa, **se recomienda** radioterapia externa a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones y radioterapia a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy. **(Punto de buena práctica)**

**Resumen de la evidencia:** La guía colombiana de cáncer de próstata menciona que la dosis mínima recomendada es 72 Gy y la dosis debe ser ajustada según el riesgo, siendo la dosis a administrar en riesgos intermedios de 72 - 78 Gy. Un estudio fase III elaborado por el M. D. Anderson(135), que tuvo por objetivo comparar la eficacia de 70 Gys vs. 78 Gy en pacientes con cáncer de próstata T1-3, 150 pacientes fueron asignados a 70 Gy y 151 a 78 Gy. Se encontró que la tasa de ausencia de recaída para 70 Gy y 80 Gy a 6 años fue 64% y 70%, respectivamente ( $p=0.03$ ). El escalamiento de dosis a 78 Gy beneficio especialmente a aquellos con PSA >10 ng/mL, con una tasa de ausencia de enfermedad a 6 años de 43% para los de 70 Gy y 62% para los de 78 Gy ( $p=0.01$ ). En pacientes con PSA menor de 10 no se encontraron diferencias. Aunque no se encontró diferencias en la sobrevida global, la tasa de ausencia de metástasis a distancia fue mayor en aquellos con PSA >10 ng/mL en quienes fueron tratados con 78 Gy (98% vs. 88% a 6 años,  $p=0.056$ ). Los efectos a nivel rectal fueron también significativamente mayores en el grupo de 78 Gy. La toxicidad rectal grado 2 o mayor a 6 años fueron 12% y 26% para 70 Gy y 78 Gy, respectivamente ( $p=0.001$ ). Para los pacientes con 78 Gy, la toxicidad rectal grado 2 o mayor, se correlacionó con una alta proporción de pacientes tratados a nivel rectal a dosis mayores de 70 Gy. Los datos más completos sobre el impacto de la dosis provienen del ensayo fase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126, en el que 1499 pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con 79.2 Gy en 44 fracciones o 70.2 Gy en 39 fracciones. Con una mediana de seguimiento de siete años, las tasas de fracaso bioquímico a 10 años utilizando los criterios de Phoenix fueron 26 y 43% para los regímenes de 79.2 Gy y 70.2 Gy, respectivamente. Las tasas de progresión local a 10 años fueron 4 vs. 8%, respectivamente, y las tasas de metástasis a 10 años a distancia fueron 5 vs. 8%, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (supervivencia general a 10 años 67 vs. 66 %). Sin embargo, las dosis más altas de RT se asociaron con una mayor incidencia de toxicidad tardía (194). Los expertos de Oncosalud-Auna en base a la evidencia recomiendan radioterapia externa a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones con una dosis biológica efectiva (DBE) mayor a 182 y radioterapia a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio.

36. En pacientes con cáncer próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable con indicación de radioterapia externa, **se recomienda** radioterapia a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones, a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy (dosis de 81 Gy de estar afectada) y a ganglios linfáticos a dosis de 45 - 50 Gy (dosis de 55 Gy de estar afectados). **(Punto de buena práctica)**

**Resumen de la evidencia:** Según consenso del Departamento de Radioterapia Oncosalud - Auna, para el grupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable, la dosis recomendadas son RT externa a dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones, a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy (dosis de 81 Gy de estar afectada) y a ganglios linfáticos a dosis de 45 - 50 Gy (dosis de 55 Gy de estar afectados), estas dosis son iguales a las recomendadas en el escenario de alto riesgo, esto basado en que el escalamiento de dosis en este escenario ha demostrado un beneficio en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica, evidenciado en el estudio fase III, EORTC 2299 (195). Además, los datos más completos sobre el impacto de la dosis provienen del estudio fase III RTOG 0126, en el que 1499 pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con 79.2 Gy en 44 fracciones ó 70.2 Gy en 39 fracciones. Con una mediana de seguimiento de siete años, las tasas de fracaso bioquímico a 10 años utilizando los criterios de Phoenix fueron 26 y 43% para los regímenes de 79.2 Gy y 70.2 Gy, respectivamente. Las tasas de progresión local a 10 años fueron 4 vs. 8%, respectivamente, y las tasas de metástasis a 10 años a distancia fueron 5 vs. 8%, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (supervivencia general a 10 años 67 vs. 66 %). Sin embargo, las dosis más altas de RT se asociaron con una mayor incidencia de toxicidad tardía(194).

37. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa

de vida < 10 años, **se sugiere** radioterapia externa con braquiterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo(196) evaluó 3546 pacientes no tratados previamente con hormonoterapia que recibieron un implante prostático retropúbico y después transperineal seguido de RT con braquiterapia, se definió recurrencia como el incremento del PSA mayor de 0.2 ng/ml o PSA nadir. Todos los varones presentaron una sobrevida libre de enfermedad a 10, 15, 20 y 25 años de 75%, 73%, 73% y 73%, respectivamente. El mayor tiempo a la recurrencia fue a los 15.5 años de seguimiento y los varones que se les colocó el implante con el método transperineal tuvieron una sobrevida libre de enfermedad a 15 años de 79%. Este estudio mostró una SLP sostenida con esta modalidad de tratamiento. Según consenso del Departamento de Radioterapia Oncosalud - Auna, la dosis recomendadas son RT externa a dosis de 46 Gy en 23 fracciones más braquiterapia (boost) a dosis de 15 Gy en 1 sola fracción asegurando una dosis biológicamente efectiva (DBE) de 272.3 o RT externa a dosis de 37.5 Gy en 15 fracciones más braquiterapia (boost) a dosis de 15 Gy en 1 sola fracción asegurando una dosis DBE de 265.

38. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, **se recomienda** radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica durante 4 a 6 meses como una opción de manejo.**(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1b, EUA/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La combinación de radioterapia con TDA con análogos de LHRH, ha probado su superioridad comparado con solo RT, seguido de TDA al relapso, en estudios fase III (197,198). Estos ensayos incluyeron principalmente paciente de alto riesgo y la mayor parte con CP localmente avanzado. El estudio fase III RTOG 9910(199,200), se estudiaron 1579 pacientes con cáncer de riesgo intermedio que fueron randomizados a antagonistas de LHRH 8 semanas antes de la RT seguido por 8 ó 28 semanas de tratamiento anti-hormonal. supresión hormonal extendida no mejoró significativamente la tasa de progresión bioquímica (ambos brazos 27 %), locorregional (6% vs. 4%) o a distancia (ambos brazos 6%), así como la sobrevida libre de enfermedad (96% vs. 95%) y la sobrevida global (66% vs. 67%) a 10 años. El estudio fase III MRC RT01(199), tenía el objetivo de comparar RT a dosis escalada (74 Gy) con RT dosis estándar (64 Gy en 32 fracciones) en 862 pacientes con T1b-3a N0 M0 con PSA menor de 50 ng/ml. Todos los pacientes recibieron TDA neoadyuvante por 3 a 6 meses antes de iniciar la RT y continuaron hasta terminar la RT. La SG a 10 años fue 71% en cada grupo, sin embargo se observó una diferencia significativa en la sobrevida libre de progresión bioquímica a favor del grupo de RT a dosis escalada (55% vs. 43%, HR 0.69, IC 95% 0.56-0.84, p=0.0003). Este último estudio avala combinación de dosis escalada de RT con TDA como un arma para el control de la progresión de enfermedad en cáncer de próstata de riesgo intermedio. Por otro lado, en la recomendación siguiente se profundiza más el uso de RT con TDA para este grupo de pacientes. La guía de la sociedad americana manda a que los clínicos deben informar a los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable pueden ser tratados solo con radioterapia y existe poca evidencia para añadir TDA a radioterapia. Dos estudios randomizados sustentan la adición de TDA a radioterapia en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio. El estudio fase III RTOG 94-08(172), tuvo por objetivo determinar si la TDA antes y durante la radioterapia mejora el control y la sobrevida global en 1979 pacientes con cáncer de próstata localizado T1b-1c y T2a-2b y PSA ≤ 20 aleatorizados a recibir solo RT o RT con 4 meses de TDA iniciado 2 meses antes de la RT (dosis total de RT 66 Gy), después de 9.1 años de seguimiento, se mostró una sobrevida global a 10 años de 62% entre los que recibieron la terapia combinada, significativamente mayor a 57% de los que solo recibieron RT (p=0.03). La adición de TDA de curso corto fue asociado con disminución a 10 años de la mortalidad específica por la enfermedad de 8% a 4% (HR 1.87, p=0.001). La RT asociado a TDA mejoró significativamente, la recaída bioquímica y la metástasis a distancia. La incidencia de efectos tóxicos grado 3 o mayores fueron menores del 5%. El análisis acorde al riesgo mostró una reducción en la mortalidad global y específica por enfermedad principalmente en pacientes de riesgo intermedio, sin reducción significativa en pacientes de bajo riesgo. Un estudio más pequeño fase III(201), comparó RT y TDA por 6 meses vs. solo RT en 206 pacientes con cáncer de próstata T1b a T2bN0M0 (dosis de RT 70

Gy), se evidenció un incremento significativo en el riesgo de muerte por todas las causas (HR 1.8, IC 95% 1.1-2.9;  $p=0.01$ ) en los varones que recibieron solo RT comparado con RT y TDA. Sin embargo, el incremento del riesgo de muerte por todas las causas fue solo en varones aleatorizados a RT con ninguna o mínima comorbilidad (31 vs. 11 muertes, HR 4.2, IC 95% 2.1-8.5,  $p<0.001$ ). Entre los varones con comorbilidad moderada o severa, no se evidenció un incremento en riesgo de muerte, según el tratamiento recibido(201). Una advertencia de estos estudios fue que el uso de bajas dosis de radiación, no son el estándar hoy en día. Al menos 4 estudios randomizados compararon la dosis bajas de radiación de 68-70 Gy con altas dosis de 74-80 Gy y todos demostraron que altas dosis de RT lograba el mejor control de la neoplasia(156,157,199,202). El estudio EORTC 22991(195), aleatorizó 819 pacientes (75% de riesgo intermedio) a RT (dosis entre 70-78 Gy) vs. RT asociado a TDA. La adición de TDA mejoró la SLP, inclusive en pacientes que recibieron 78 Gy de RT.

39. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $\geq 10$  años, **se sugiere** braquiterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El NCCN, recomienda braquiterapia como una opción de tratamiento en pacientes seleccionados con expectativa de vida mayor o igual a 10 años con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio de bajo volumen tumoral, similar recomendación a la guía ASCO sobre braquiterapia en cáncer de próstata localizado. El estudio fase III, NRG oncology/RTGO 0232(203), realizado en 68 centros de EE.UU y Canadá desde los años 2003-2012, evaluó 588 pacientes con diagnóstico de próstata de riesgo intermedio(T1c-T2b), estos pacientes fueron aleatorizados a recibir solo braquiterapia y otro a recibir radioterapia externa más braquiterapia (el tratamiento de braquiterapia pudo ser con Iodine-125 o Palladium-103), indicado a 110 Gy ó 100 Gy en pacientes que recibieron braquiterapia y radioterapia y una dosis de 145 Gy y 125 Gy para pacientes que recibieron solo braquiterapia. La mediana de la edad fue 67 años, 2/3 de los pacientes tuvieron T1 y 89% presentaron un Gleason 7 y PSA menor de 10. La SLP a 5 años postratamiento fue 85% en el grupo de RT más braquiterapia y 86% en el grupo de solo braquiterapia (HR 1.02,  $p=0.0006$ ). Respecto a los efectos colaterales, los efectos agudos fue similar en ambos grupos; sin embargo, los efectos tardías severos fueron más frecuentes en grupo de la radioterapia y braquiterapia comparado con el grupo de solo braquiterapia (12% vs. 7%), como los genitourinarios severos (7% vs. 3%) y los gastrointestinales (3% vs. 2%). Estos hallazgos sugieren que muchos hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio pueden ser manejados con solo braquiterapia y no requieren radioterapia adicional, aunque se ha mostrado mejores resultados con la modalidad combinada.

40. En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida  $< 10$  años, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo randomizado(145), tuvo por objetivo evaluar la efectividad de la cirugía vs. la observación en hombres con cáncer de próstata localizado detectado por el nivel de PSA. Se estudiaron 731 hombres con cáncer de próstata localizado, luego de una mediana de seguimiento de 10 años, 171 de 364 (47%) asignados a prostatectomía radical murieron y 183 de 367 (49.9%) asignados a observación (HR 0.88, IC 95% 0.71-1.08,  $p=0.22$ ). Entre los hombres asignados a cirugía, 21(5.8%) murieron por cáncer de próstata o tratamiento, comparado con 31 varones (8.4%) asignados a observación (HR 0.63, IC 95% 0.36-1.09,  $p=0.09$ ). El efecto del tratamiento sobre todas las causas de muerte y mortalidad por cáncer de próstata no difirieron según la edad, raza, condiciones coexistentes, estado funcional o características histológicas del tumor. La prostatectomía radical fue asociada con reducción de la mortalidad por todas las causas entre los hombres con PSA mayores de 10 ng/ml ( $p=0.04$ ) y no resultó significativa en pacientes de riesgo intermedio o tumores de alto riesgo ( $p=0.07$ ). Los eventos adversos dentro de los 30 días después de la cirugía se presentaron en 21.4% de los varones, incluyendo una muerte. Por lo que se puede

concluir que la prostatectomía radical no difiere en forma significativa de la observación en la reducción de todas las causas de mortalidad o de la mortalidad por cáncer de próstata, comparado con la observación, esto incluye a los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio. Debemos precisar que la Asociación Americana de Urología, recomienda la observación en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida menor o igual a 5 años(85), referenciado en la misma evidencia.

### iii. Cáncer de próstata localizado de alto riesgo

El CP localizado de AR se define como un PSA > 20 ng/ml o un Gleason > 7 o un cT2c, según la clasificación de D'Amico(83).

#### Recomendaciones:

41. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con una expectativa de vida > 5 años, **se recomienda** prostatectomía radical como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia 2a, EAU/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los varones con cáncer de próstata de alto riesgo tienen alta probabilidad de desarrollar metástasis a distancia. Existen dos estudios prospectivos randomizados que sustentan la prostatectomía radical como una opción de tratamiento. El estudio SPCG-4 fase III(146), evaluó 695 pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata localizado que fueron asignados a prostatectomía radical u observación, estos pacientes fueron menores de 75 años y tenían una expectativa de vida mayor de 10 años con tumores T1b, T1c y T2, acorde con los criterios de la unión internacional en contra del cáncer. La linfadenectomía fue realizada cuando en la congelación se evidenciaba compromiso ganglionar positivo. Después de un periodo de seguimiento de 12.8 años, 166 de 347 pacientes en el grupo de prostatectomía radical y 201 de 348 pacientes en observación murieron ( $p=0.007$ ). Los pacientes que murieron debido a cáncer de próstata fueron 55 y 81 en el grupo asignado a cirugía y a observación, respectivamente. Con estos datos se obtuvo una incidencia acumulada de muerte por cáncer de próstata a 15 años de 14.6% y 20.7%, respectivamente (diferencia de 6.1 %, IC 95% 0.44-0.87,  $p=0.01$ ). El beneficio en la sobrevida fue similar antes y después de los 9 años de seguimiento y también fue observada entre los varones con cáncer de próstata de bajo riesgo, siendo restringida a varones menores de 65 años donde el número necesario a tratar para evitar una muerte fue 15 y 7 para varones menores de 65 años. Entre los varones que fueron sometidos a prostatectomía radical, aquellos con compromiso tumoral extracapsular tuvieron 7 veces riesgo de muerte por cáncer de próstata que los varones sin compromiso extracapsular (RR 6.9, IC 95% 2.6-18.4). Este estudio concluye que la prostatectomía radical se asocia con una reducción en el riesgo de muerte por cáncer de próstata y en una actualización de este estudio con un seguimiento de más de 23 años, se encontró que la prostatectomía radical estuvo asociada con reducción significativa de riesgo de metástasis en varones ancianos (RR 0.68,  $p=0.04$ )(147). Por otro lado, el estudio PIVOT fase III(144), aunque no demostró una ventaja en la sobrevida global con la cirugía, se evidenció una ventaja significativa en la tasa de metástasis ósea a 10 y 12 años de seguimiento posterior a la prostatectomía radical. Además en pacientes de alto riesgo que fueron sometidos a cirugía, las tasas de muerte específica por cáncer de próstata fueron significativamente menores, 9.1 % comparado a 17.5 % para el brazo de observación.

42. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, **se recomienda** prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica ampliada como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2a, EAU/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 2-, GPC- Colombia)(Fuerte a favor)**



**Resumen de la evidencia:** Según la guía de la asociación europea de cáncer de próstata, los pacientes cáncer de próstata de alto riesgo, pueden ser manejados en forma apropiada con prostatectomía radical cuando el tumor no se encuentra fijo a la pared pélvica o no se evidencia compromiso del esfínter uretral; y cuando se estime un compromiso ganglionar del 15 a 40 %, debería realizarse la linfadenectomía pélvica extendida(176). En general, la disección ganglionar extendida provee información importante para el pronóstico, lo cual no se puede intercambiar con otro procedimiento. El riesgo individual de hallar ganglios positivos puede ser estimado usando nomogramas. El NCCN utiliza como punto de corte 2%, ya que en este punto, se evite el 47.7% de linfadenectomías a un costo de soslayar un 12.1% de ganglios linfáticos positivos(149). En un análisis del SEER, los pacientes tratados con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica entre los años 2010 y 2013 encontraron que con un punto de 2% puede evitarse 22.3% de las linfadenectomías pélvicas con un costo de soslayar 3% de ganglios linfáticos positivos(150). El panel del NCCN recomienda utilizar el nomograma desarrollado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center que utiliza los siguientes parámetros: el nivel de PSA pretratamiento, el estadio clínico y el Gleason para predecir el riesgo de metástasis ganglionar pélvica(149). La linfadenectomía pélvica debería realizarse usando una técnica extendida(204,205), esto incluye la remoción de todos los ganglios que encuentren en el área comprendida anteriormente por la vena iliaca externa, lateralmente por la pared pélvica, medialmente por la pared vesical, posteriormente por el piso de la pelvis y proximalmente por la arteria iliaca interna. La remoción de la mayor cantidad de ganglios linfáticos usando una técnica extendida ha sido asociado con incremento en la probabilidad de hallar mayor cantidad de ganglios metastásicos, brindando un mejor estadiaje(206–208). Por otro lado, se ha observado una ventaja en la sobrevida con la linfadenectomía extendida, ya que puede eliminar la metástasis microscópica, aunque está pendiente un beneficio oncológico probado(209).

43. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Las características adversas pueden ser clínico/laboratoriales como los márgenes positivos, invasión de la vesícula seminal, extensión extracapsular o PSA detectable (210). El estudio fase III SPCG-A mostró que los pacientes con cáncer de próstata localizado que fueron sometidos a cirugía y presentaron compromiso extracapsular tuvieron 7 veces más riesgo de muerte que los que no presentaban esta característica, concluyendo que estos hombres podrían beneficiarse de tratamiento adyuvante adicional a la cirugía(146). El estudio EORTC 22911 fase III, evaluó 1005 pacientes con pT3 y/o márgenes quirúrgicos positivos, los cuales fueron randomizados a observación o radioterapia adyuvante. El estado de compromiso del margen quirúrgico fue el predictor más fuerte de mejor sobrevida libre de enfermedad bioquímica en pacientes que recibieron radioterapia ( $p < 0.01$ ). A 5 años, la RT posquirúrgica inmediata pudo prevenir 291 eventos/1000 pacientes con márgenes positivos vs. 88 eventos/1000 pacientes con márgenes negativos. El HR fue 0.38 y 0.88 en el grupo con márgenes positivos y negativos, respectivamente (211). El estudio SWOG 8794(212), que evaluó 431 pacientes con enfermedad de alto riesgo (vesícula seminal con enfermedad positiva con o sin penetración capsular y/o márgenes positivos) a recibir radioterapia vs. observación después de la prostatectomía. Fueron 139 pacientes que tuvieron compromiso de la vesícula seminal con o sin penetración capsular y/o márgenes positivos y 286 pacientes con vesícula seminal sin evidencia de enfermedad; después de 12 años de seguimiento, se encontró una peor sobrevida libre de recurrencia bioquímica (33% para los pacientes con vesícula seminal negativa y 22% para aquellos con vesícula seminal positiva,  $p=0.04$ ), sobrevida libre de metástasis (70% y 56 %, respectivamente,  $p=0.005$ ) y una sobrevida global (SG a 10 años de 76% y 61%, respectivamente,  $p=0.02$ ). Los pacientes con vesícula seminal positiva que recibieron radioterapia adyuvante comparado con observación, mejoró su sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 10 años de 12% a 36% ( $p=0.001$ ), SG a 10 años de 51% a 71% ( $p=0.08$ ) y en sobrevida libre de metástasis de 47% a 66% ( $p=0.09$ ), respectivamente; para los dos últimos parámetros no resultó

significativo. Por otro lado, otros estudios como RTOG 9413 (213,214) y GETUG 01, mostró la falta de beneficio de la radioterapia pélvica sobre la sobrevida libre de progresión. Por lo que, la radioterapia debe ser administrado en forma adyuvante en pacientes seleccionados.

44. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** terapia adyuvante de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Múltiples opciones de manejo deberían ser considerados a la evidencia de compromiso ganglionar luego de la prostatectomía radical. La TDA durante 2 a 3 años es considerado como una opción de tratamiento categoría 1 por la NCCN. Un estudio prospectivo randomizado y comparativo(142) que tuvo por objetivo determinar si la TDA inmediata mejoraba la sobrevida en varones con cáncer de próstata con ganglio positivo después de la prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica comparado con aquellos que recibieron TDA a la progresión de enfermedad luego de la cirugía. Después de una mediana de seguimiento de 11.9 años, los varones asignados a TDA inmediata de la cirugía tuvieron una mejor sobrevida global (HR 1.84, IC 95% 1.01-3.35, p=0.04), sobrevida específica por cáncer de próstata (HR 4.09, IC 95% 1.76-9.49, p=0.0004) y sobrevida libre de progresión (HR 3.42, IC 95%1.96-5.98, p<0.0001); por lo que los pacientes con compromiso ganglionar evidenciado luego de la prostatectomía pueden beneficiarse de TDA.

45. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** terapia adyuvante de deprivación androgénica durante 2 a 3 años con radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo(215) que evaluó los resultados de 132 pacientes con cáncer de próstata con al menos un factor pronóstico adverso como: compromiso nodal pélvico, invasión linfovascular, alto grado tumoral y PSA elevado pre-operatorio; que recibieron combinación de radioterapia y TDA (agonistas de LHRH o Bicalutamida 150 mg día) comparado con solo radioterapia. Después de una mediana de seguimiento de 61 meses, la sobrevida libre de recurrencia a 5 y 7 años fue 90.5% y 81.7%, respectivamente. Durante el seguimiento, 7 pacientes murieron (2 por cáncer de próstata), resultando en una sobrevida específica por enfermedad y sobrevida global a 5 y 7 años en 100% - 94.7% y 90.6% - 81.5%, respectivamente. NCCN, considera una alternativa de manejo la adyuvancia con TDA y radioterapia en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo y compromiso ganglionar con categoría 2B.

46. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, **se recomienda** radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Para esta modalidad de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, hay dos estudios que han mostrado eficacia(216,217), el primero donde se combinó TDA con radioterapia y se comparó solo con radioterapia, siendo el tratamiento bimodal el que fue superior y la TDA prolongada superior al corto curso de TDA, aunque la duración de tratamiento prolongado permanece en investigación(119,218,219). El segundo, TDA y radioterapia es superior a solo TDA, esto sugiere que la terapia local tiene un rol importante en pacientes con alto riesgo de enfermedad metastásica(217,220). El estudio fase III EORTC (218), aleatorizó 415 pacientes a recibir solo radioterapia o RT con TDA. Los pacientes tuvieron un tamaño tumoral T1-2 de grado 3 ó T3-4 N0-1 M0. La mediana de edad de los participantes fue de 71 años. En ambos

grupos se administró RT a dosis de 50 Gy a nivel de la pelvis durante 5 semanas, y 20 Gy durante 2 semanas como boost a nivel de la próstata. Goserelina fue administrado en forma subcutánea a dosis de 3.6 mg cada 4 semanas y fue iniciado el primer día de la radioterapia y continuado por 3 años; Acetato de Ciproterona (150 mg oral) fue dado por 1 mes, una semana antes de la primera inyección de Goserelina. Después de una mediana de seguimiento de 66 meses. La sobrevida libre de enfermedad fue 40% en el grupo de solo RT y 74% en el grupo de tratamiento combinado ( $p=0.0001$ ). La sobrevida global a 5 años fue 62% y 78%, respectivamente ( $p=0.0002$ ) y una sobrevida específica a 5 años de 79% y 94%(218). Este estudio concluyó que la terapia de deprivación androgénica con un análogo de LHRH dado por 3 años después de la RT externa mejora la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes cáncer de próstata de alto riesgo y con enfermedad localmente avanzada. La guía colombiana recomienda que los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo que van a ser sometidos a radioterapia con intención de tratamiento curativo deberían recibir bloqueo hormonal adyuvante durante al menos 2 años; así también la guía de la Asociación Europea de Urología recomienda RT a dosis de 76 a 78 Gys asociado a TDA por 2 o 3 años.

47. En pacientes con cáncer próstata localizado de alto riesgo con indicación de radioterapia externa, **se recomienda** radioterapia a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones, a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy (dosis de 81 Gy de estar afectada) y a ganglios linfáticos a dosis de 45 - 50 Gy (dosis de 55 Gy de estar afectados). **(Punto de buena práctica)**

**Resumen de la evidencia:** El consenso del Departamento de Radioterapia Oncosalud - Auna, para el grupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, recomienda RT externa a dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones, a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy (dosis de 81 Gy de estar afectada) y a ganglios linfáticos a dosis de 45 - 50 Gy (dosis de 55 Gy de estar afectados), esto basado en que el escalamiento de dosis, también en este escenario ha demostrado, beneficio en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica, evidenciado en el estudio fase III, EORTC 2299(195). Además, los datos más completos sobre el impacto de la dosis provienen del estudio fase III RTOG 0126, en el que 1499 pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con 79.2 Gy en 44 fracciones ó 70.2 Gy en 39 fracciones. Con una mediana de seguimiento de siete años, las tasas de fracaso bioquímico a 10 años utilizando los criterios de Phoenix fueron 26 y 43% para los regímenes de 79.2 Gy y 70.2 Gy, respectivamente. Las tasas de progresión local a 10 años fueron 4 vs. 8%, respectivamente, y las tasas de metástasis a 10 años a distancia fueron 5 vs. 8 %, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (supervivencia general a 10 años 67 vs. 66%). Sin embargo, las dosis más altas de RT se asociaron con una mayor incidencia de toxicidad tardía(194).

48. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, **se recomienda** radioterapia externa con braquiterapia asociado o no a terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La radioterapia ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. Estudios han demostrado que reduce el riesgo de recurrencia cuando se añade braquiterapia a RT externa(221,222). Un estudio que analizó retrospectivamente una cohorte de 12 745 pacientes con enfermedad de alto riesgo tratados con RT (73.5%), braquiterapia (7.1%) y RT más braquiterapia (19.4%) encontró que el tratamiento con braquiterapia (HR 0.66, IC 95% 0.49-0.86) o braquiterapia con RT (HR 0.77, IC 95% 0.66-0.90) disminuyen la mortalidad específica por cáncer comparado a solo RT(223). El boost consiste en una dosis de 13-15 Gy por 1 fracción, 8-11.5 Gy por 2 fracciones, 5.5-6.5 Gy por 3 fracciones ó 4-6 Gy por 4 fracciones. La dosis comúnmente utilizada de altas dosis de braquiterapia cuando es administrado en monoterapia es 19 Gy en 1

fracción, 13.5 Gy en 2 fracciones, 10.5 Gy en 3 fracciones y 9.5 Gy en 4 fracciones . La combinación de RT (40-50 Gy) y altas dosis de braquiterapia permiten escalar la dosis mientras se minimiza la toxicidad aguda o tardía (224–227). La adición de TDA (2 ó 3 años) a braquiterapia y radioterapia es común en pacientes de alto riesgo de recurrencia. Los resultados de esta modalidad de tratamiento son alentadores, brindando una sobrevida libre de progresión y sobrevida específica por cáncer de 87% y 91%, respectivamente (228,229). Sin embargo, no está claro, si la TDA es un componente importante en estos resultados. D'Amico y colaboradores, estudiaron 1342 pacientes con PSA por encima de 20 ng/ml y los T3/4 y/o Gleason 8 a 10. La adición de RT externa o TDA a braquiterapia no confiere una ventaja sobre la braquiterapia sola(230). El uso de las 3 modalidades de tratamiento redujo la mortalidad específica por cáncer de próstata comparado a solo braquiterapia (HR ajustado 0.32, IC 95%, 0.14-0.73). Otros análisis no encontraron una mejora en la tasa de recaída cuando TDA fue añadido a braquiterapia y RT externa (231,232). Según consenso del Departamento de Radioterapia Oncosalud - Auna, la dosis recomendadas son RT externa a dosis de 46 Gy en 23 fracciones más Braquiterapia (boost) a dosis de 15 Gy en 1 sola fracción asegurando una dosis biológicamente efectiva (DBE) de 272.3 o RT externa a dosis de 37.5 Gy en 15 fracciones más Braquiterapia (boost) a dosis de 15 Gy en 1 sola fracción asegurando una dosis biológicamente efectiva (DBE) de 265.

49. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con solo síntomas locales y una expectativa de vida corta, **se sugiere** terapia de deprivación androgénica de inicio como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo randomizado doble ciego, que comparó el inhibidor de receptor de andrógeno Bicalutamida 150 mg con placebo, después de 14.6 años de seguimiento, no encontró diferencia en la sobrevida específica por cáncer de próstata y en la sobrevida global en varones con cáncer de próstata localizado (HR 1.19, IC 95% 1.00-1.43, p=0.056)(233). Otros estudios retrospectivos que han comparado TDA con no TDA han fallado en demostrar la mejora en la sobrevida específica por enfermedad y global a largo plazo(170,171,234). En un estudio, se observó una reducción ligera en todas las causas de muerte en el subgrupo de alto riesgo tratados con TDA como primer tratamiento(171), pero en otro estudio el pequeño beneficio fue limitado a la sobrevida específica por cáncer y no a sobrevida global en varones con cáncer de próstata pobremente diferenciado(234). Los riesgos de los eventos adversos serios asociados a TDA y su elevado costo sobrepasan los beneficios. En ese sentido, la TDA debería ser utilizado solo para paliar los síntomas o prevenir los síntomas inminentes asociados con progresión de enfermedad.

50. En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con expectativa de vida  $\leq 5$  años y asintomático, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia grado C, AUA/ASTRO/SUO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La guía de la Sociedad Americana de Urología menciona que la observación debería ser solo considerado en pacientes asintomáticos y con expectativa de vida menor o igual a 5 años. El estudio comparativo y randomizado PIVOT(145), que evaluó pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía u observación, donde el 21% de esta población fue de alto riesgo. A 4 años de seguimiento, no se encontró diferencia en la tasa de muerte por cáncer de próstata. La mortalidad por cáncer de próstata fue menor en los pacientes de alto riesgo sometidos a prostatectomía comparado con el de observación (9.1% vs. 17.5%, p=0.04). En el estudio SPCG-4 (25% de pacientes de alto riesgo)(235) la prostatectomía fue asociada con reducción en la mortalidad en todos los grupos, con mayor beneficio en el grupo de hombres jóvenes (<65 años, riesgo relativo 0.38). Mientras faltan datos randomizados que comparen la RT con la observación, en una cohorte de poblacional, la mortalidad específica por cáncer de próstata fue mayor con la observación comparado con RT en un subgrupo de pacientes de alto riesgo. Los datos disponibles soportan que la intervención activa en hombres con enfermedad de alto riesgo es lo

indicado a menos que se espere un fallecimiento por otras causas dentro de los 5 años.

## B. Cáncer de próstata localmente avanzado

No existe consenso universal sobre la definición de cáncer de próstata localmente avanzado, la guía de cáncer de próstata de la National Institute for health and Care Excellence (NICE) del 2014 considera en este grupo a los pacientes:

- Cáncer de próstata localizado de alto riesgo.
- T3b-T4, N0
- cualquier T, N1.

La Guía Europea de Cáncer de Próstata del 2016(17), considera que los pacientes con enfermedad localmente avanzada, tienen las siguientes características:

- cT3-4, cN+, con cualquier Gleason o nivel de PSA.

La guía de práctica clínica para el manejo de cáncer de próstata localmente avanzado o enfermedad metastásica de la Australian Cancer Network publicada en el 2010(236), clasifica a los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado en los siguientes grupos:

- Cáncer de próstata localmente avanzado/alto riesgo (T3-4, y/o enfermedad en estadio temprano con PSA >20).
- Enfermedad con ganglio positivo.

La guía NCCN del 2017(237) considera que el cáncer de próstata con enfermedad localmente avanzada son los pacientes de muy alto riesgo, es decir:

- T3b-T4
- Gleason 8-10.
- Enfermedad ganglionar regional.

Finalmente, podemos concluir que los pacientes con cT3-4 (donde el tumor se extiende fuera de la cápsula y puede invadir estructuras locales) y cualquier tumor que ha hecho metástasis a ganglio regionales y/o locales se consideran portadores de un cáncer de próstata localmente avanzado(238), definición que manejaremos en este apartado.

### Recomendaciones:

51. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, **se recomienda** prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica ampliada como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG) (Nivel de evidencia 2-, GPC- Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La prostatectomía radical asociado a linfadenectomía pélvica ampliada es una recomendación en pacientes con cáncer de próstata en jóvenes saludables sin fijación tumoral a la pared pélvica. Existe un número limitado de estudios que proveen datos del beneficio en la sobrevida después de la prostatectomía radical en pacientes cT3b-4 (239–241). Estos estudios han mostrado que la sobrevida específica por cáncer a 5 años fue 88-92% y 87-92% a 10 años, mientras que la sobrevida global a 5 años fue 73-88% y 65-71% a 10 años. La indicación de prostatectomía radical en todos los estudios previamente descritos, asumen la ausencia de

compromiso ganglionar clínicamente detectable. Existe evidencia limitada que sustenta prostatectomía radical en pacientes con cN+. En un estudio reciente de 50 pacientes con cN+ fueron comparados con 252 pacientes pN1, pero cN0 en el estadiaje preoperatorio(242). El compromiso ganglionar clínico no fue un predictor significativo de mortalidad específica por cáncer(p=0.6). Debido a la evidencia limitada de tratamiento local en pacientes con compromiso ganglionar clínico positivo, la decisión debe ser tomada en un entorno de manejo multidisciplinario y discutido con el paciente.

52. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se sugiere** radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los pacientes con invasión extracapsular, Gleason  $\geq 7$  y márgenes positivos están asociados con alto riesgo de recurrencia, el cual puede alcanzar hasta un riesgo 50% a los 5 años. Tres estudios prospectivos randomizados han evaluado el rol de RT postoperatoria inmediata. El estudio fase III EORTC 2291(185), evaluó 1005 pacientes, en quienes se comparó RT postoperatoria inmediata (60 Gy) con RT diferido hasta la recurrencia local (70 Gy) en pacientes clasificados con pT3 N0 con factores de riesgo como el compromiso de márgenes positivos y pT2 con compromiso de márgenes después de la cirugía. En pacientes menores de 70 años, la RT adyuvante mejora significativamente la SLP a 10 años a 60.6% vs. 41.1% en el grupo de observación. El control locoregional fue mejor a 10 años en aquellos que recibieron RT adyuvante (HR 0.45,  $p < 0.0001$ ). Sin embargo, RT adyuvante en pacientes con pT2-3 con márgenes positivos también mostraron mejora en la SLP a 10 años (HR 0.69,  $p = 0.008$ ). La SG no difirió significativamente entre los brazos de tratamiento. Después de la reevaluación por el comité central, el mayor impacto de la RT adyuvante fue sobre la tasa de progresión bioquímica (HR 0.3) observado en pacientes con márgenes positivos, pero también hubo un efecto positivo de 10% después de 5 años para aquellos con pT3 con márgenes negativos y otros factores de riesgo. Las conclusiones del estudio fase III ARO 96-02, que evaluó 385 pacientes parece sustentar los resultados del estudio EORTC. Después de una mediana de seguimiento de 112 meses, el grupo de RT demostró una mejora significativa en la tasa de recaída bioquímica de 56% vs. 35%, respectivamente ( $p = 0.0001$ ). Sin embargo, lo más interesante fue el nivel de PSA indetectable posterior a prostatectomía radical ( $< 0.1$  n/ml) y que solo fueron incluidos los pacientes con tumores pT3. Estos resultados indican que la radioterapia adyuvante es efectiva, inclusive en el escenario de PSA indetectable después de la cirugía y con factores de riesgo adicionales(243). En el estudio SWOG 8794 (184,244) de 12 años de seguimiento, evaluó 425 pacientes pT3, mostró que la RT adyuvante mejora significativamente la sobrevida libre de metástasis de 71% vs. 61% (mediana de 1.8 años de prolongación,  $p = 0.016$ ) y una SG a 10 años de 74% vs. 66% (mediana 1.9 años de prolongación,  $p = 0.023$ ). Así que, para los pacientes clasificados como pT3N0 con un alto riesgo de recaída local después de la cirugía debido a márgenes positivos (alto impacto), ruptura capsular, y/o invasión de vesículas seminales, que presentan PSA  $< 0.1$  ng/ml, dos opciones de manejo pueden ser ofrecidas, estas pueden ser RT adyuvante al lecho quirúrgico después de recuperación de la función urinaria o monitoreo clínico y biológico seguida de RT de rescate antes que los niveles de PSA excedan los 0.5 ng/ml(245,246). El estudio RAVES fase III en desarrollo ha incluido 470 pacientes para recibir RT adyuvante u observación e inicio de RT a la evidencia de recurrencia bioquímica (PSA  $> 0.2$  ng/ml), los pacientes elegibles fueron aquellos sometidos PR con al menos una característica de alto riesgo como la presencia de márgenes positivos, extensión extra-prostática; los resultados de este estudio nos ayudará a determinar el valor de la RT adyuvante en pacientes sometidos cirugía y con características de alto riesgo.

53. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La observación es una alternativa de manejo con menor nivel de

evidencia, además porque aún faltan estudios con diseños adecuados que nos ayuden a precisar el valor de la adyuvancia en pacientes con cáncer de próstata que son sometidos a cirugía con intención curativa, estamos en espera del estudio RAVES(247), que fue diseñado para evaluar el valor de la RT adyuvante inmediata en pacientes con características de riesgo postoperatorios.

54. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se recomienda** terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El rol de la TDA adyuvante después de la prostatectomía radical está restringido a casos donde se evidencie compromiso ganglionar positivo, aunque los reportes revelan hallazgos mixtos. Un estudio fase III(142), que incluyó pacientes de 36 instituciones con cáncer de próstata localizado (T1b-2) que presentaron compromiso ganglionar patológico, a recibir TDA inmediata (n=47) u observación (n=51). Después de un seguimiento de 11.9 años, los asignados a TDA inmediata tuvieron una mejora significativa en la sobrevida global (HR 1.84, p=0.04), una sobrevida específica por cáncer de próstata (HR 4.09, p=0.0004) y una sobrevida libre de progresión (HR 3.42, p<0.0001). Este estudio concluyó que la TDA temprana en pacientes con compromiso ganglionar que han sido sometidos a prostatectomía y linfadenectomía es mayor, comparado con aquellos que recibieron tratamiento diferido. Sin embargo, un meta-análisis resultó en una recomendación en contra de la TDA en pacientes con cáncer de próstata con compromiso linfático(187). Una cohorte de 731 pacientes con ganglios positivos fallaron en demostrar el beneficio en la sobrevida de TDA iniciada dentro de los 4 meses de la prostatectomía comparada con la observación(173). La monoterapia con un antiandrógeno (Bicalutamida) después de completado el tratamiento primario fue investigado como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, pero los resultados no sustentan su uso en este escenario(248,249).

55. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar luego de la cirugía, **se sugiere** terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años con radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN)(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Una opción de manejo es la adición de radioterapia externa a TDA, esto es basado en estudios retrospectivos y un análisis de la base datos nacional de los EE.UU, que demostraron una mejora en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica, sobrevida específica por cáncer y sobrevida por todas las causas con RT externa y TDA comparado a TDA adyuvante en pacientes con metástasis ganglionar(188,189,191,250). Un estudio randomizado fase III RTOG 85-31, tras una mediana de seguimiento de 6.5 años, demostró que 95 de los 173 pacientes con pN1 quienes recibieron RT pélvica asociado a TDA tuvieron tasas superiores de SLP a los 5 (54%) y 10 años (10%) vs. 33% y 4%, respectivamente, para el brazo de solo RT (p< 0.0001). Además, el análisis multivariado demostró que la combinación tenía significancia estadística en SG(251). Un estudio retrospectivo que evaluó 1107 pacientes con cáncer de próstata con pN1 tratados con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica entre 1988-2010 en 2 centros hospitalarios(188), donde el 35 % de estos pacientes recibió RT adyuvante. En el análisis multivariado, la RT fue asociada con una mejor tasa de mortalidad específica por cáncer (HR 0.37, p<0.001). Sin embargo, cuando los pacientes fueron estratificados dentro de los grupos de riesgo, solo dos grupos de pacientes se beneficiaron de RT adyuvante: pacientes con ganglios linfáticos ≤2, Gleason 7-10, pT3b/pT4 o márgenes quirúrgicos positivos (HR 0.30, p=0.002) y pacientes con ganglios linfáticos positivos 3-4 (HR 0.21, p=0.02), independiente de las otras características del tumor. El estudio concluyó que el impacto de la RT adyuvante sobre la sobrevida global en pacientes con cáncer de próstata es altamente influenciada por las características del tumor. Otro estudio retrospectivo de

largo seguimiento realizado en 250 pacientes con compromiso ganglionar patológico(189). Con una mediana de seguimiento de 95 meses, la sobrevida libre de recurrencia bioquímica y la sobrevida específica por cáncer a 5, 8 y 10 años fueron 72%, 61%, 53% y 89%, 83%, 80%, respectivamente. En el modelo de regresión de cox, la RT adyuvante y el número de nodos positivos fueron predictores independientes de sobrevida libre de recurrencia bioquímica ( $p=0.002$  y  $p=0.003$ , respectivamente), así como de SEC ( $p=0.009$  y  $p=0.01$ , respectivamente). Además, se observó una ganancia significativa en el valor predictivo, cuando la RT adyuvante fue incluida en el modelo de predicción de SLRB y SEC. Otro estudio retrospectivo(250) de 703 pacientes que fueron sometidos a PR y linfadenectomía pélvica seguido de tratamiento adyuvante en dos instituciones, 117 pacientes pT2-4 pN1 (68%) fueron tratados con RT y TDA adyuvante(grupo 1) fueron comparados con 247 pacientes pT2-4 pN1 de 532 (46.4%) recibieron HT solo adyuvante. Después de hacer una correlación entre los dos grupos de pacientes con similares características. Los pacientes tratados con RT y TDA adyuvante tuvieron mayor tasa de SEC y SG comparado con los pacientes tratados con solo TDA luego de 100 meses de seguimiento. Los pacientes que más se beneficiaron en forma significativa fueron aquellos con <3 ganglios comprometidos.

56. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con  $\leq 2$  ganglios microscópicos, PSA < 0.1 ng/ml y ausencia de extensión extranodal luego de la cirugía, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un meta-análisis(252) que tuvo por objetivo precisar la eficacia y eventos adversos de la terapia de deprivación hormonal iniciada tempranamente vs. diferida en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Cuatro ensayos clínicos incluyeron 2167 pacientes. Se encontró variabilidad entre los estudios. La sobrevida global a 1, 2, 5 y 10 años para el grupo de TDA temprano fueron 88%, 73%, 44% y 18%. Para el grupo de TDA diferido, la SG a 1, 2, 5 y 10 años fueron 86%, 71%, 37% y 12%. La diferencia estimada en la SG favoreció al grupo de TDA temprana, pero fue significativa solo a los 10 años, cuando pocos pacientes habían sobrevivido. La sobrevida específica por cáncer de próstata a 2, 5, y 10 años favoreció al grupo de TDA temprana. Aunque cada estudio usó una definición de sobrevida libre de progresión, todos los estudios encontraron la SLP consistentemente a favor de la TDA temprana a través del tiempo. Ya que, esta revisión sistemática, incluyó estudios con diseños heterogéneos, y al no mostrar una diferencia significativa en la sobrevida específica por cáncer de próstata con la TDA temprana; la observación es una alternativa de manejo.

57. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, **se recomienda** radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 2++, GPC- Colombia)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En pacientes con CP localmente avanzado (T3 - T4, N0) la combinación de RT y TDA han demostrado superioridad sobre RT sola, según estudios randomizados. El estudio randomizado del Medical Research Country (MRC) PR3/PR07, evaluó 1205 pacientes con CP T3 - T4 (n=1057), T2 con PSA > 40 ng/ml (n=119), T2 con PSA > 20 ng/ml y Gleason > 8 (n = 25) randomizados a TDA prolongada (orquiectomía bilateral o agonistas LHRH) con o sin RT (65 - 70 Gy a la próstata con o sin 45 Gy a los ganglios linfáticos pélvicos). Tras una mediana de 8 años de seguimiento, la SG fue superior en el brazo de combinación (HR 0.70, IC 95% 0.57 - 0.85,  $p<0.001$ ). Las muertes por CP se redujeron de forma significativa con la adición de TDA (HR 0.46, IC 95% 0.34 - 0.61,  $p< 0.001$ ). Por otro lado los pacientes con RT asociado a TDA reportaron una mayor frecuencia de eventos adversos relacionados a toxicidad intestinal, pero solo 589 pacientes tuvieron toxicidad gastrointestinal grado 3 o más 24 meses luego de RT(253). Otro estudio randomizado con un total de 273 pacientes con CP localmente avanzado T3-4 o pT3 N0 M0 fueron asignados aleatoriamente a 3 años de TDA con un agonista de LHRH (Leuprorelina) con o sin RT (70 Gy para



la próstata más  $48 \pm 2$  Gy a los ganglios linfáticos pélvicos). Después de una mediana de seguimiento de 67 meses, hubo una mejora significativa a los 5 años en SLE ( $p < 0.001$ ), supervivencia libre de enfermedad metastásica ( $p < 0.018$ ) y SLP locorregional ( $p < 0.0002$ ), pero el efecto en SG no fue reportado(254). Un estudio randomizado comparó TDA sola (es decir, 3 meses de bloqueo androgénico continuo seguido de tratamiento continuo con Flutamida ( $n=439$ ) vs. TDA más RT ( $n=436$ ). A los 10 y 15 años la mortalidad específica por cáncer de próstata (MECP) en el brazo TDA vs. TDA asociado a RT fue de 18.9% y 30.7% vs. 8.3% y 12.4%, respectivamente (HR 0.35,  $p < 4.1$ ), y la mortalidad global fue de 35.3% y 56.7% vs. 26.4% y 43.4%, respectivamente (HR 0.70,  $p = 0.0006$  para el análisis a 15 años)(255). Un estudio randomizado fase III, evaluó la TDA inmediata con un LHRH vs. RT sola en pacientes con CP de alto riesgo definidos como pacientes T1-2 con grado histológico 3 ó T3-4 con cualquier grado histológico, ambos con un estado funcional 0-2. La TDA consiste en un LHRH como Acetato de Goserelina (3.6 mg subcutáneo cada 4 semanas) durante 3 años y Ciproterona 50 mg/día una semana antes del LHRH durante un mes. Un total de 415 pacientes fueron incluidos en el análisis, 208 en el grupo RT y 207 en el tratamiento combinado. Tras una mediana de seguimiento de 9.1 años, la SLE clínica fue de 22.7% en el grupo RT vs. 47.7% en el grupo de la combinación (HR 0.42, IC 95% 0.33-0.55,  $p < 0.0001$ ). La SG fue de 39.8% y 58.1% a favor del grupo de la combinación (HR 0.60, IC 95% 0.45-0.80,  $p = 0.0004$ ) y la mortalidad por CP fue de 30.4% vs. 10.3%, respectivamente (HR 0.38, IC 95% 0.24-0.60,  $p < 0.0001$ ). No hubo diferencias significativas de toxicidad cardiovascular entre los grupos(197).

58. En pacientes con cáncer próstata localmente avanzado con indicación de radioterapia externa y TDA durante 2 a 3 años, **se recomienda** radioterapia a la próstata a una dosis de 78 Gy - 81 Gy en 39 - 41 fracciones, a la vesícula seminal a dosis de 54 Gy (dosis de 81 Gy de estar afectada) y a ganglios linfáticos a dosis de 45 - 50 Gy (dosis de 55 Gy de estar afectados). **(Punto de buena práctica)**

**Resumen de la evidencia:** En los últimos 15 años, el desarrollo de nuevas técnicas de RT ha permitido un aumento considerable de la dosis de RT con una morbilidad aceptable en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y/o localmente avanzado. El escalamiento de dosis de RT es el objetivo en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. El estudio fase III EORTC 22991 (195), demostró beneficio en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica del escalamiento de dosis de RT de 70 a 78 Gy, los resultados sobre la sobrevida global no se pudieron brindar por lo inmaduro de los datos. Los colaboradores expertos de Oncosalud-Auna consideran como punto de buena práctica las dosis de RT indicadas.

59. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, **se sugiere** radioterapia externa con braquiterapia asociado o no a terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio randomizado comparó la eficacia del implante de iridium seguido de RT vs. RT sola en pacientes con CP T2/T3. Los pacientes con CP localmente avanzado T3c (40%) fueron randomizados en dos grupos: (1) 51 pacientes a implante de iridium a 35 Gy durante 48 horas más RT externa 40 Gy a 2 Gy/fracción durante 4 semanas vs. (2) 54 pacientes a RT sola a 66 Gy en 33 fracciones. Luego de una mediana de seguimiento de 8.2 años, la tasa de falla bioquímica o clínica (FBC), definido como falla bioquímica, falla clínica o muerte, fue del 29% en el grupo de implante y RT vs. 61% en el grupo de RT sola (HR 0.42,  $p = 0.0024$ )(256). El seguimiento a 14 años, muestra que a pesar de la reducción dramática en la tasa de recurrencia bioquímica, no se alcanza un impacto en sobrevida global (SG 1.00, IC 95% 0.63-1.59), mortalidad específica de cáncer de próstata (HR 0.79, IC 95% 0.34-1.87) ni en el desarrollo de metástasis (HR 0.70, IC 95% 0.32 - 1.57)(257). Un análisis retrospectivo basado en 131 pacientes diagnosticados con CP fueron tratados con RT externa y altas dosis de braquiterapia. Además, 55% de los pacientes recibió TDA neoadyuvante, concurrente o adyuvante. Se estratificaron dos grupos: (1) 65 pacientes con Gleason 7, valor de PSA previo de 10 - 20 ng/ml y un EC T2b. (2) 66 pacientes con Gleason 8 y

10, valor de PSA previo > 20 ng/ml y un EC > T2b considerado como localmente avanzado. Tras una mediana de seguimiento de 62.8 meses, el control bioquímico (CB) a 5 años, según la Sociedad Americana de Radiología Terapéutica y el Consenso Phoenix de Oncología, fue de 81% y del 91% para SG. Según los grupos, el CB fue de 87% para el grupo 1 y de 71% para el grupo 2. El análisis univariado consideró la edad y el valor de PSA previo al tratamiento como predictores significativos de CB. Sin embargo, el análisis multivariado solo confirmó a la edad como significativo. Según el criterio del Grupo Oncológico de Radioterapia, hubieron 2 casos (1.5%) de toxicidad aguda urinaria grado 3 y 5 (4%) tuvieron toxicidad genitourinaria tardía grado 3 y ningún grado 4 de toxicidad tardía(258). Según consenso del Departamento de Radioterapia Oncosalud - Auna, la dosis recomendadas son RT externa a dosis de 46 Gy en 23 fracciones más braquiterapia (boost) a dosis de 15 Gy en 1 sola fracción asegurando una dosis biológicamente efectiva (DBE) de 272.3 o RT externa a dosis de 37.5 Gy en 15 fracciones más braquiterapia (boost) a dosis de 15 Gy en 1 sola fracción asegurando una dosis biológicamente efectiva (DBE) de 265.

60. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado sometidos a radioterapia asociado a terapia de privación androgénica con un riesgo > 15 % de compromiso ganglionar, **se recomienda** radioterapia pélvica. **(Recomendación, NICE)(Nivel de evidencia 2++, GPC- Colombia)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó el efecto de RT pélvica en pacientes con CP de alto riesgo (T3-T4, Gleason  $\geq$  7 y/o PSA  $\geq$  20 ng/ml) tratados con RT y TDA prolongada (> 1 año). Se excluyeron pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, divertículo colónico y diverticulitis para RT pélvica. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al riesgo de compromiso ganglionar basado en la fórmula de Roach usando como punto de corte 15%, 20%, 25% y 30%. Se analizó la sobrevida libre de enfermedad bioquímica (SLEB) de acuerdo así reciben RT pélvica o no. Un total de 358 pacientes fueron incluidos en el análisis (46.9% con RT pélvica y 53.1% con RT al lecho prostático). La mediana de duración de TDA fue de 24 meses (rango 12 - 38). Con una mediana de seguimiento de 52 meses (rango 20 - 150) la tasa de SLEB fue de 90.5%. La tasa de SLEB a los 4 años fue similar entre los pacientes con RT pélvica o no (90.4% vs. 90.5%, p=no significativo (NS)). Sin embargo, en el grupo de pacientes con el mayor riesgo de ganglios (> 30%), se registró una mejoría significativa en la SLEB para los pacientes sometidos a RT pélvica (p=0.03). No se observaron diferencias en la toxicidad aguda ni tardía entre los pacientes tratados con RT pélvica o no (p=NS)(259). Un estudio prospectivo fue conducido para evaluar la viabilidad de un nomograma para adaptar los volúmenes de RT en el tratamiento de pacientes con CP de alto riesgo. Veintisiete pacientes con CP de AR fueron tratados con una modalidad de RT levemente hipofraccionada utilizando la técnica de radioterapia con intensidad modulada (RTIM) entre Junio 2013 a Enero 2015. Se consideró un conjunto de factores pronósticos validados en el nomograma de cáncer de próstata del Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) para estimar el riesgo de diseminación locorregional. Las estimaciones de riesgo según nomograma para extensión extracapsular, afectación de vesículas seminales y afectación de los ganglios linfáticos pélvicos se utilizaron para adaptar los volúmenes de tratamiento de radioterapia en función de un umbral de riesgo  $\geq$ 15% en todos los casos. Se administraron hasta tres niveles de dosis en 28 fracciones; 70 Gy para la enfermedad macroscópica en la próstata +/- vesículas seminales (2.5Gy / fracción), 61.6Gy para la enfermedad peri-prostática subclínica (2.2Gy / fracción) y 50.4Gy para los ganglios pélvicos (1.8Gy / fracción). El 100% de los pacientes fueron tratados para extensión extracapsular, 88.9% para afectación de vesículas seminales y 70.4% para compromiso de ganglios linfáticos pélvicos. Las tres áreas con riesgo de compromiso locorregional fueron tratadas de manera apropiada según el protocolo de estudio en 98.8% de los casos. Las estimaciones del nomograma del MSKCC para compromiso locorregional difirieron significativamente entre el momento del reclutamiento y el análisis. El cumplimiento del protocolo de contorno de prueba hasta para siete volúmenes objetivos fue del 93.0% (159/171). El cumplimiento del protocolo para el modelado del intestino delgado fue deficiente (59.3%). El cumplimiento de las restricciones de dosis para los volúmenes objetivo fue de 97.4% (191/196) y el cumplimiento con las restricciones de dosis para órganos de riesgo fue del 88.2% (285/323). No se observaron toxicidades agudas de grado 3. Sin embargo, 20/27 (74.1%) y 6/27 (22.2%) de los pacientes experimentaron una toxicidad

genitourinaria y gastrointestinal de grado 2, respectivamente(260).

61. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar regional, **se recomienda** radioterapia externa con extensión pélvica asociado a terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo (**Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG**)(Fuerte a favor)

**Resumen de la evidencia:** Un estudio tipo cohorte no randomizado (UK STAMPEDE) sugiere que la RT con extensión pélvica podría beneficiar a los pacientes con compromiso ganglionar regional. Se incluyó en el análisis un total de 721 hombres, con una mediana de edad de 66 años y PSA de 42 ng/ml al diagnóstico. La mediana de seguimiento fue corta, pero la supervivencia global durante 2 años fue 95% (IC 95% 92 - 97) y la sobrevida libre de falla bioquímica a 2 años fue 79% (IC 95% 75 - 83). La mediana de sobrevida libre de falla bioquímica fue de 63 meses donde 79% (n = 94/119) informan fracaso de PSA como su primer evento. La sobrevida libre de falla bioquímica claramente favoreció al grupo de RT en pacientes con N0M0 (SLF 94% a 2 años ) y N+M0 (SLF 85% a 2 años). Pero el tiempo de sobrevida libre de falla bioquímica fue peor en los pacientes que informaron compromiso ganglionar clínico de inicio (HR 1.87, IC 95% 1.29-2.72) (261).

### C. Cáncer de próstata metastásico de novo

#### i. Cáncer de próstata metastásico no expuestos a castración

Los pacientes con CPm no expuestos a castración son aquellos que no han sido tratados con TDA en el momento de la progresión. Para efectos de esta guía el término también contempla cuando los pacientes han recibido TDA neoadyuvante, concurrente o adyuvante durante la radioterapia, siempre que hayan recuperado la función testicular.

#### Recomendaciones:

62. En pacientes con cáncer de próstata metastásico con o sin síntomas, **se recomienda** terapia de deprivación androgénica (agonistas/antagonistas LHRH) como una opción de manejo. (**Categoría 2A, NCCN**)(Recomendación, **NICE**)(Nivel de evidencia 1b, **EUA/ASTRO/SIOG**)(Nivel de evidencia 1++, **GPC- Colombia**) (**Fuerte a favor**) (**Preferido**)

**Resumen de la evidencia:** La orquiectomía bilateral o los agonistas de la LHRH son tratamientos iniciales de TDA. Siendo considerado el gold estándar en el tratamiento de los pacientes con CP metastásico(187). Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) compararon orquiectomía con placebo y diferentes dosis de DES con placebo(262,263). El primer estudio(262,263) no demostró que la orquiectomía fuera superior al estrógeno en el tratamiento del CP o que la combinación de orquiectomía más estrógeno tuviera mucho más que ofrecer que los beneficios del estrógeno solo. La preponderancia de la evidencia del segundo estudio(262,263) muestra que 1.0 mg de DES parece ser tan eficaz como la dosis de 5.0 mg en el tratamiento del CP, sin conllevar el exceso de riesgo de muerte cardiovascular. Un tercer ECA comparó el DES con la orquiectomía(264). Este estudio es el análisis final del ensayo EORTC Genito-Urinary Group Phase III (Protocolo 30805) que compara orquiectomía, orquiectomía más Acetato de Ciproterona 50 mg 3 veces al día y DES 1 mg al día. Trescientos veintiocho pacientes elegibles admitidos en el estudio fueron seguidos durante 4 años. No hubo diferencias en el tiempo hasta la progresión metastásica y la supervivencia general entre los brazos de tratamiento. La toxicidad cardiovascular de DES 1 mg al día resultó en más muertes cardiovasculares en comparación con el brazo de orquiectomía. Una revisión sistemática con meta-análisis de la literatura, abordó la efectividad de los agonistas LHRH(265). Si bien la orquiectomía es un procedimiento simple y rentable, no es reversible y conlleva una carga psicológica significativa

para algunos pacientes. Los agonistas de LHRH son igualmente efectivos, están disponibles en inyecciones depo y son potencialmente reversibles pero costosos. El DES es un medicamento oral de bajo costo que tiene una SG equivalente en comparación con la orquiectomía según un ECA pequeño, pero conlleva riesgos significativos de morbilidad cardiovascular y trombótica, incluso a 1 mg/día. El objetivo a alcanzar es un valor de PSA de 4 ng/ml o menos después de 7 meses de TDA ya que se asocia con una mejor supervivencia de los pacientes recién diagnosticados con CP metastásico.

63. En pacientes con cáncer de próstata metastásico sintomático, **se recomienda** terapia de deprivación androgénica y Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> con o sin Prednisona por 6 ciclos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Docetaxel se incluye como una opción inicial para hombres con cáncer de próstata andrógeno estimulado y metástasis a distancia según los resultados de 2 ensayos de fase III (ECOG 3805/CHAARTED y STAMPEDE). El estudio CHARTED, aleatorizó 790 hombres con CPm y andrógeno estimulado a Docetaxel más TDA o TDA solo(266). Los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una SG más larga que TDA solo (57.6 meses vs. 44.0 meses, HR 0.61, IC 95% 0.47-0.80, p<0.001). El análisis de subgrupos mostró que el beneficio de supervivencia fue más pronunciado en el 65% de los participantes con enfermedad de alto volumen, presencia de metástasis visceral o cuatro a más lesiones óseas con al menos uno más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis, (HR 0.60, IC del 95% 0.45-0.81, p<0,001). Los hombres con enfermedad de bajo volumen en CHARTED pudieron haber obtenido un beneficio de supervivencia con la inclusión de Docetaxel (HR 0.60, IC 95% 0.32-1.13, p=0.11), aunque no se alcanzó la mediana de SG para ninguno de los brazos y el número de pacientes en este grupo fue bajo. El ensayo STAMPEDE(267), un ensayo multicéntrico de múltiples etapas de fase III, incluyó pacientes con CP estimulado por andrógenos M0 y M1. Los resultados en la población M1 confirmaron esencialmente la ventaja de supervivencia de la adición de Docetaxel a TDA en el ensayo CHARTED. En STAMPEDE, la extensión de la enfermedad no se evaluó en los 1087 hombres con enfermedad metastásica, pero la mediana de SG para todos los pacientes con enfermedad M1 fue de 5.4 años en el brazo TDA más Docetaxel vs. 3.6 años en el brazo solo TDA (una diferencia de 1.8 años entre los grupos en comparación con una diferencia de 1.1 años en CHARTED).

64. En pacientes con cáncer de próstata metastásico asintomático, **se recomienda** terapia de deprivación androgénica más Abiraterona con o sin Prednisona como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Dos estudios randomizados controlados han demostrado que la combinación de Abiraterona más TDA prolonga la SG de forma significativa en pacientes con CP metastásico no expuestos a castración. El estudio LATITUDE, evaluó pacientes con CP metastásicos sensibles a castración, 1199 hombres fueron randomizados a TDA más Abiraterona/Prednisona vs. TDA más placebo. Se realizó un análisis interino luego de 206 muertes y se permitió el entrecruzamiento de los brazos. Tras una mediana de seguimiento de 30 meses, la SG fue significativamente superior en el brazo de Abiraterona/Prednisona comparado con el brazo de Prednisona (mediana de sobrevida no alcanzada vs. 34.7meses, HR 0.62, IC 95% 0.51-0.76). La sobrevida libre de progresión radiográfica (SLPR), mejoró con la adición de Abiraterona/Prednisona (mediana 33 meses vs. 14.8 meses, HR 0.47, IC 95% 0.39 - 0.55). Además todos los objetivos secundarios analizados como el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta el evento óseo relacionado (EOR) sintomático, el tiempo hasta el inicio de quimioterapia y el tiempo hasta la terapia subsiguiente fueron a favor de la combinación. Sin embargo, se asoció con un incremento significativo de hipertensión arterial grado  $\geq 3$  (22% vs. 10%) e hipokalemia (10% vs. 4%), respectivamente(268,269). El estudio STAMPEDE, randomizó 1917 hombres a un brazo con TDA/Abiraterona/Prednisona vs. TDA solo. Los pacientes recién

diagnosticados constituyeron el 94.9% de la población de estudio. Estos incluyeron CP de alto riesgo definido como estadio T3-T4 N0 M0 con PSA  $\geq 40$  ng/ml o Gleason 8 a 10 (26.6%), enfermedad no metastásica con ganglios positivos (19.2%) y enfermedad metastásica (49.1%). Además se incluyó pacientes con CP recurrente luego de PR o RT (5.1%), solo recurrencia bioquímica del PSA (1.9%) y enfermedad metastásica evidente (3.2%). Luego de una mediana de seguimiento de 14 meses, la SG a 3 años con la adición de Abiraterona fue de 83% vs. 76% para solo TDA (HR 0.63, IC 95% 0.52 - 0.76). Los resultados fueron similares en pacientes con o sin metástasis (HR 0.75 y 0.61). La sobrevida libre de fracaso a 3 años fue de 75% con Abiraterona/TDA vs. 45% con solo TDA (HR 0.29, IC 95% 0.25 - 0.34)(270).

65. En pacientes con cáncer de próstata metastásico con indicación de un agonista LHRH, **se recomienda** un antiandrógeno por corto tiempo para reducir el riesgo del fenómeno “*flare up*”. **(Nivel de evidencia 2a, EUA/ASTRO/SIOG)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** No existe una evidencia sólida acerca del tiempo de inicio y duración del antiandrógeno para prevenir el fenómeno “*flare up*”, incluso su verdadero impacto a lo largo del tiempo aún es desconocido(271). En un estudio fase III randomizado, 26 hombres con CP y niveles de PSA elevados fueron aleatorizados a 5 grupos. El grupo A (n=6) fue tratado con una inyección subcutánea de 3.75 mg de acetato de Leuprorelina inyectable y los grupos B, C, D y E (5 pacientes en cada grupo), recibieron Leuprorelina asociado a Flutamida 375 mg/diarios VO. El antiandrógeno fue iniciado el día de la inyección de Leuprorelina, 1, 2 y 4 semanas antes de la inyección, respectivamente. Los niveles de PSA y testosterona fueron medidos en cada paciente. En pacientes que habían sido tratados con Flutamida en combinación con Leuprorelina, el nivel promedio de PSA no excedió los niveles previos al tratamiento después de la administración de Leuprorelina. La tasa de disminución del PSA en el grupo que recibió administración simultánea de Flutamida con Leuprorelina mostró un descenso comparable al grupo que recibió Flutamida antes de Leuprorelina(272). Los expertos recomiendan iniciar el antiandrógeno para prevenir el fenómeno “*flare up*” el mismo día de la aplicación del análogo LHRH o 7 días antes del inicio del análogo, si el paciente se encuentra sintomático durante 4 semanas.

66. En pacientes con cáncer de próstata metastásico sin gran carga tumoral, **no se recomienda** bloqueo androgénico combinado como tratamiento de primera línea. **(Recomendación, NICE)(Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** El bloqueo androgénico combinado(BAC) consiste en utilizar un antiandrógeno asociado a castración química o quirúrgica con el objetivo de bloquear los efectos de la testosterona proveniente de la glándula adrenal(273). Un meta-análisis conducido por el Prostate Cancer Trialists Collaborative Group, evaluó 27 estudios randomizados que incluyeron 8275 hombres con CP (88% con CP metastásico). El BAC se asoció con una tendencia en reducir la tasa de mortalidad a 5 años (70.4 vs. 72.4%, HR 0.96, IC 95% 0.91-1.01). Cuando los estudios que utilizaron Ciproterona fueron excluidos, la reducción de la mortalidad fue estadísticamente significativa (72.4 vs 75.3%, HR 0.92)(274). La guía NICE, considera que el BAC no se recomienda debido a un beneficio modesto en sobrevida y su alto costo(275). Por otro lado, ASCO considera que el BAC con Bicalutamida es una opción(187). Los expertos no recomiendan el uso de BAC en pacientes con CPm sin gran carga tumoral definida como ausencia de metástasis visceral y/o  $< 4$  lesiones metastásicas.

67. En pacientes con cáncer de próstata metastásico, **no se recomienda** monoterapia con un antiandrógeno. **(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** La monoterapia con un antiandrógeno podría reducir los efectos adversos relacionados con la castración química o quirúrgica, como ha sido observado en dos estudios randomizados pequeños donde el uso de Bicalutamida aumentó la densidad ósea en múltiples áreas a diferencia de los análogos LHRH que disminuyeron la densidad mineral ósea(254,276). Sin embargo, esta indicación no es recomendada por la mayoría de guías ya que la monoterapia con un antiandrógeno se ha asociado con una disminución de la eficacia antitumoral. Una revisión sistemática y meta análisis en base a 8 estudios randomizados con 2717 pacientes compararon el uso de antiandrógenos de primera generación vs. antiandrógenos combinados con castración química o quirúrgica, se observó una tendencia no significativa de reducir la SG en el brazo de solo monoterapia (HR 1.22, IC 95% 0.99 - 1.40) (265).

68. En pacientes con cáncer de próstata metastásico que rechacen castración por mantener su función sexual, **se sugiere** monoterapia con Bicalutamida como una opción de manejo. **(Recomendación, NICE)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Una opción a la TDA, que ha demostrado reducir los efectos adversos en la esfera sexual, es el uso de un antiandrógeno. Un estudio randomizado evaluó el uso de Leuprorelina vs. Bicalutamida 150 mg diarios, demostrando una menor reducción del interés sexual en el grupo de Bicalutamida(277). Sin embargo, es necesario considerar su impacto en la eficacia según los expuesto previamente (Ver recomendación N° 67).

69. En pacientes con cáncer de próstata metastásico asintomáticos que luego de 6 a 7 meses de TDA logren un valor de PSA < 4 ng/ml, **se sugiere** continuar con TDA intermitente. **(Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La TDA no está indicada en pacientes con CP metastásico al menos que la sobrevida sea un objetivo secundario al compararlo con la calidad de vida. Sin embargo, un estudio intergrupar de fase III encontró que la TDA intermitente no podía considerarse no inferior comparada con la TDA continua en términos de sobrevida. Un total de 3040 hombres fueron enrolados y solo 1535 fueron incluidos al estudio. Los pacientes recibieron una análogo de LHRH y un antiandrógeno durante 7 meses; tras alcanzar un valor de PSA < 4 ng/ml se randomizaron a TDA intermitente (770) vs. continua (765). El objetivo del estudio fue evaluar no inferioridad. Tras una mediana de seguimiento de 9.8 años. La mediana de SG fue de 5.8 años con la TDA continua vs. 5.1 años con la TDA intermitente (HR 1.10. IC 90% 0.99 a 1.23). La terapia intermitente se asoció con una mejor función eréctil y salud mental a los 3 meses ( $p < 0.001$  y  $p = 0.003$ , respectivamente), pero no luego de ese periodo. No hubo diferencias entre los grupos en relación a los eventos adversos de alto grado relacionados al tratamiento(113). En el escenario de recurrencia bioquímica, la TDA intermitente podría ser una opción a considerar. Un reporte preliminar de un estudio randomizado de gran tamaño sugiere que la TDA intermitente fue no inferior en términos de SG, aunque se requiere información adicional para evaluar esta opción(278).

## D. Cáncer de próstata recurrente o con enfermedad en progresión

### i. Recurrencia post-prostatectomía radical

El criterio más utilizado para definir recurrencia post-prostatectomía es el empleado por la Sociedad Americana de Urología, una elevación de PSA  $\geq 2$  ng/ml confirmado por una segunda determinación del PSA.

Es necesario para abordar las opciones de manejo, determinar si la recurrencia está confinada a la pelvis o representa enfermedad metastásica. Si el nivel de PSA luego de la PR, no llega a caer a niveles indetectables o el PSA se eleva rápidamente, es probable que estemos frente a enfermedad sistémica, en cambio si la elevación del PSA es gradual luego de ser indetectable durante dos o más años, es probable que se trate de recurrencia local. En ambos casos, es necesario confirmar nuestras sospechas basados en imágenes. A continuación, abordaremos las recomendaciones según la recurrencia se asocie a metástasis a distancia o no.

### Recomendaciones:

70. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía sin metástasis a distancia, **se recomienda** radioterapia externa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, CCO)(Nivel de evidencia 1+, GPC-Colombia)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Estudios retrospectivos tipo cohorte avalan la RT externa en este escenario al estar asociado con una disminución de la causa específica de mortalidad y reducción de todas las causas de muerte. Un análisis retrospectivo con una cohorte de 635 hombres sometidos a prostatectomía, experimentaron recidiva bioquímica y/o local recibiendo tratamiento de rescate (n=397), radioterapia de rescate (n=160) o radioterapia de rescate combinada con terapia hormonal (n=78)(279). Con una mediana de seguimiento de 6 años después de la recidiva y 9 años después de la prostatectomía, 116 hombres (18%) murieron de CP, incluidos 89 (22%) que no recibieron tratamiento de rescate, 18 (11%) que recibieron solo RT de rescate y 9 (12%) que recibió radioterapia de rescate y terapia hormonal. La radioterapia de rescate se asoció con un aumento significativo de tres veces en la supervivencia específica del CP en comparación con los que no recibieron tratamiento de rescate (cociente de riesgos instantáneos (CRI) 0.32, IC del 95% 0.19-0.54, p=0.001). La adición de terapia hormonal a la radioterapia de rescate no se asoció con ningún aumento adicional en la supervivencia específica del CP (CRI 0.34, IC 95% 0.17 a 0.69, p=0.003). El aumento de la supervivencia específica del CP asociado con la radioterapia de rescate se limitó a los hombres con un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico < 6 meses y se mantuvo después del ajuste para el estadio patológico y otros factores pronósticos establecidos. La radioterapia de rescate iniciada más de 2 años después de la recidiva no proporcionó un aumento significativo en la supervivencia específica del CP. Los hombres cuyo nivel de antígeno prostático específico no llegaron a ser indetectable después de la radioterapia de rescate no experimentaron un aumento significativo en la supervivencia específica del CP. La radioterapia de rescate también se asoció con un aumento significativo en la SG.

71. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía sin metástasis a distancia, **se recomienda** radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Dos estudios randomizados controlados avalan el uso de TDA combinado con RT de rescate. El estudio fase III GETUG-AFU 16, evaluó 743 hombres con recidiva bioquímica al menos seis meses después de la prostatectomía radical (PSA > 0.1ng/ml). Los hombres fueron asignados aleatoriamente a RT de rescate con un ciclo de seis meses de TDA (Goserelina) o RT sola. En una mediana de seguimiento de 63 meses, la adición de TDA prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión a cinco años en comparación con la RT sola (80 vs. 62%, HR 0.50, IC 95% 0.38-0.66), pero no mejoró significativamente la supervivencia general

a cinco años (96 vs. 95%, HR 0.7, IC del 95%: 0.4 a 1.2). Se esperan datos de supervivencia a largo plazo (10 años)(280). El estudio fase III RTOG 9601, incluyó 760 hombres con un PSA detectable (0.2 a 4.0 ng/ml) después de una prostatectomía radical y los asignó aleatoriamente a RT más placebo o RT con terapia antiandrogénica durante 24 meses (Bicalutamida 150 mg/día). La mediana de seguimiento fue de 13 años. La SG a los 12 años fue del 76% en el grupo de Bicalutamida y del 71% en el grupo de placebo (HR 0.77; IC del 95%: 0.59 a 0.99). La mortalidad por CP a los 12 años se redujo de 13.4% en el grupo de placebo a 5.8% en el grupo de Bicalutamida ( $p < 0.001$ ). La ginecomastia fue más común en el grupo de Bicalutamida en comparación con el grupo de placebo (70 vs. 11%). Hubo una fuerte evidencia de heterogeneidad, y el efecto beneficioso de la Bicalutamida fue más evidente en pacientes con un PSA pre-RT  $\geq 0,7$  ng/ml. La interpretación del ensayo es difícil ya que la población de pacientes incluyó tanto a los pacientes con una elevación residual de PSA sérico después de una prostatectomía radical como a aquellos con un PSA que posteriormente aumentó. Además, el ensayo utilizó una dosis de Bicalutamida de 150 mg/día, que es más que la dosis aprobada en los Estados Unidos y podría explicar la diferencia en la incidencia de ginecomastia(281).

72. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía sin metástasis a distancia, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La observación es una opción en pacientes con un TD - PSA prolongado según un estudio prospectivo con 1011 hombres con CP local observados tras prostatectomía radical. Demostrando que 7 años luego de la falla del PSA, las estimaciones de mortalidad específica del CP y mortalidad por todas las causas fueron 32% (IC 95%, 5% a 60%) y 41% (IC 95%, 12% a 71%) para pacientes con un TD - PSA postoperatorio  $< 3$  meses y de solo 4% (95% IC, 1% a 7%) y 8% (IC 95%, 4% a 12%) en pacientes con un TD - PSA  $> 3$  meses (282). La observación consiste en vigilar el curso de la enfermedad con la expectativa de administrar TDA en caso el paciente desarrolle síntomas y/o ante la elevación del PSA que sugieran que los síntomas son inminentes.

73. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía con metástasis a distancia, **se sugiere** terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En hombres con CP metastásico post prostatectomía, la TDA con un agonista o antagonista de la GnRH sola o asociada a Docetaxel es el estándar. Este manejo permite paliar los síntomas de forma efectiva en el 80 a 90% de los hombres y puede retrasar la progresión de enfermedad prolongando la sobrevida. Esta terapia es beneficiosa pero no es curativa. La mayoría de los hombres progresan y desarrollan resistencia a la castración dentro de los dos a cinco años y requerirá terapia adicional. La eficacia de la TDA inicial se observa en el brazo control del estudio fase III STAMPEDE, donde 8000 hombres fueron randomizados a TDA (orquiectomía médica o quirúrgica) o a uno de los varios brazos experimentales como terapia sistémica inicial. Un análisis incluyó data de 917 hombres con metástasis (incluyendo 88% con metástasis ósea u ósea y partes blandas) manejado con TDA sola tras una mediana de seguimiento de 20 meses. La mediana de duración de sobrevida libre de fracaso con TDA fue 20 meses y la mediana de sobrevida fue de 42 meses(283).

74. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía con metástasis a distancia, **se recomienda** terapia de deprivación androgénica con radioterapia externa en el sitio de la metástasis si hay síntomas o en estructuras óseas que soportan peso como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**



**Resumen de la evidencia:** Existe evidencia sólida del beneficio de TDA en este escenario, según lo descrito en la recomendación N° 73. Con respecto al beneficio de RT existen estudios recientes que han confirmado la eficacia de RT externa de curso corto 8 Gy en 1 fracción comparado con 30 Gy en 10 fracciones así como ser costo efectivo, en la enfermedad ósea metastásica localizada sintomática. En un estudio randomizado con 898 pacientes con enfermedad ósea, la toxicidad aguda grado 2 - 4 fue observado en menor proporción tras el curso corto (10% vs. 17%,  $p=0.002$ ). Sin embargo, el retratamiento fue más alto en los pacientes con curso corto (18% vs. 9%,  $p<0.001$ )(284,285). Otro estudio con 425 pacientes con metástasis ósea sintomática, encontró que la dosis de RT a 8 Gy en una sola fracción era no inferior a 20 Gy en fracciones múltiples para el control del dolor(285). Según las guías del Colegio Americano de Radiólogos la mayoría de los pacientes deberían ser tratados con una dosis de RT única en metástasis óseas no vertebrales(286).

75. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía con metástasis a distancia, **se sugiere** observación como una opción de manejo.  
**(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La mediana de tiempo para el desarrollo de metástasis desde la recurrencia bioquímica (RB) post PR es de 8 años y tras el desarrollo de enfermedad metastásica, la mediana del tiempo actuarial hasta la muerte es de 5 años(287). Entonces la observación sigue siendo aceptable para pacientes con características de bajo riesgo como un TD - PSA > 12 meses, RB > 3 años, Gleason < 7 y  $\leq T3a$ (17); con la opción de brindar TDA cuando el paciente curse con síntomas o los niveles de PSA sugieran que los síntomas son inminentes.

## ii. Recurrencia post-radioterapia

Con respecto a la recurrencia post-radioterapia, el criterio más utilizado y que será empleado en esta guía es el criterio Phoenix, basado en el consenso ASTRO del año 2005, definido como una elevación del PSA > 2 ng/ml o más por encima del nadir del PSA, independientemente si el paciente recibe TDA o no.

### Recomendaciones:

76. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por ultrasonido transrectal (UTR) y sin metástasis a distancia, **se sugiere** observación expectante como una opción de manejo.  
**(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2+, GPC- Colombia)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La observación consiste en vigilar el curso de la enfermedad con la expectativa de administrar las terapias de rescate en caso el paciente desarrolle síntomas y/o elevación del PSA que sugieran que los síntomas son inminentes. En el escenario de recurrencia local post radioterapia, las terapias de rescate están asociadas a un alto riesgo de toxicidad por lo que deben ser consideradas, siempre y cuando se cuente con una biopsia confirmatoria. No hay a la fecha estudios randomizados que comparen las diferentes opciones terapéuticas como prostatectomía radical, braquiterapia, etcétera con la observación. Una revisión sistemática evaluó las tasas de respuestas bioquímicas de las diferentes modalidades, no encontrando diferencias significativas pero sí diferencias en los perfiles de toxicidad(288).

77. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por UTR y sin metástasis a distancia, **se sugiere** prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica como una opción de manejo.  
**(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En la era pre PSA, la cirugía de rescate no ha sido ampliamente utilizada debido al alto riesgo de morbilidad operatoria y el desarrollo de metástasis posterior al procedimiento. La experiencia actual y la mejora en las técnicas operatorias han hecho que la PR juegue un rol importante en pacientes seleccionados, particularmente en aquellos con una expectativa de vida de más de 10 a 15 años. Una revisión sistemática de la literatura, seleccionó 40 artículos entre 1980 - 2011. La probabilidad de recurrencia bioquímica luego de PR varía entre 47 a 82% a los 5 años y de 28 a 53% a 10 años. La sobrevida específica por cáncer (SEC) y la SG varía entre 47 a 82% y 54 a 89% a los 10 años, respectivamente. El valor del PSA antes de la PR y el Gleason fueron factores pronósticos de SLP, SEC y enfermedad patológica confinada al órgano. La estrechez de la anastomosis (7 - 41%) seguido de la lesión rectal (0 - 28%) fueron las complicaciones más frecuentes. La mayoría de los pacientes presentaron disfunción eréctil previa (50 - 91%) y luego de la PR (80 - 100%). La incontinencia urinaria luego de la cirugía fue de 21% a 90%. Las limitaciones del estudio fueron la falta de estudios prospectivos así como comparativos(289). La evidencia más actual sobre la eficacia de la PR de rescate proviene de una serie de estudios multi - institucionales en base a 404 hombres con CP recurrente luego de RT. Tras una mediana de seguimiento de 4.4 años, la tasa libre de recurrencia, la tasa libre de metástasis y la sobrevida específica del cáncer a 10 años fue de 48, 83 y 92%, respectivamente. Los factores asociados a un buen pronóstico fue un nivel de PSA inicial bajo pre PR y un Gleason bajo en la biopsia post RT. La evidencia acerca de técnicas invasivas es más limitada; aunque los resultados parecieran ser similares se requiere más experiencia y mayor seguimiento(290). Las series más antiguas de pacientes tratados con prostatectomía de rescate informaron complicaciones mayores en un tercio y hasta en la mitad de todos los hombres(291-293). Estos incluyeron lesión rectal, estrechez del cuello de la vejiga, hemorragia, lesión ureteral, fístulas vesico-perineales, tromboembolismo venoso e incontinencia urinaria crónica.

78. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por UTR y sin metástasis a distancia, **se recomienda** braquiterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** No existen estudios randomizados que comparen el uso de BQ con otras modalidades de tratamiento. La evidencia se basa en observaciones retrospectivas. Una serie grande con 49 hombres con diagnóstico de CP recurrente post RT recibieron BQ de rescate a dosis baja. Durante un seguimiento de 62 meses, la tasa de sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 3 y 5 años fue de 48 y 34%, respectivamente. Los hombres con un nadir del PSA <0.5 ng/ml luego de BQ obtuvieron mejores resultados que los hombres con un valor más alto (SLRB a 5 años de 56 vs. 15%, respectivamente)(294). En otra serie con mayor seguimiento, 37 hombres con recurrencia post RT recibieron tratamiento con BQ a dosis baja. Con una mediana de 7 años, la tasa libre de falla bioquímica y la SEC fueron de 54 y 96%, respectivamente (295). Con respecto a la BQ de altas dosis, una serie con 21 hombres con CP recurrente post RT recibieron BQ a altas dosis. Tras una mediana de 60 meses, la tasa de control bioquímica a 5 años fue del 51%(296).

79. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia negativa por UTR y sin metástasis a distancia, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Aunque se han visto mejores resultados con el tratamiento temprano ante la recurrencia del PSA, estos resultados podrían reflejar sólo la historia natural de la enfermedad y no necesariamente el beneficio de la terapia, ya que la recurrencia del PSA no necesariamente predice el desarrollo de metástasis o muerte. Un análisis retrospectivo, observó la historia natural de 2694 hombres con CP localizado tratados con RT externa. Con una mediana de seguimiento de 83 meses, 609 hombres experimentaron falla bioquímica según el criterio de Phoenix. Tras el seguimiento de la falla bioquímica, la mediana de tiempo desde la recurrencia

bioquímica hasta el desarrollo de metástasis fue de 5.4 años y la mediana de mortalidad por cáncer de próstata específica fue de 10.5 años. Los factores asociados a un peor pronóstico son un EC alto, un tiempo de duplicación del PSA corto, un Gleason alto y un intervalo corto desde el tratamiento inicial(297). La falta de estudios randomizados entre las modalidades de terapias de rescate vs. observación limitan alguna preferencia entre ellas.

80. En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia no candidatos a terapia local, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La observación es una opción de manejo en pacientes no candidatos a terapia local de rescate como cirugía, debido a la falta de correlación entre recurrencia bioquímica y sobrevida. Ver evidencia en recomendación N° 79.

### E. Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)

El Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) definió CPRC como una elevación del PSA > 2 ng/ml, esta elevación debe ser superior al 25% del nadir y se debe confirmar con un segundo valor de PSA a las 3 semanas. Además, el paciente debe mantener niveles de castración, testosterona < 50 ng/ml (< 1.7 nmol/l) debido a una orquiectomía quirúrgica o bloqueo médico(298).

#### i. Cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis

Estos pacientes representan la manifestación más temprana de resistencia a la castración, por lo que no hay a la fecha estudios randomizados que demuestren algún impacto en SG para alguna de las opciones de tratamiento. Es por ello que en pacientes con CPRC y sin signos de metástasis a distancia (M0), participar en ensayos clínicos es la opción preferida en la mayoría de guías.

#### Recomendaciones:

81. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis con un tiempo de duplicación PSA  $\geq$  10 meses, **se recomienda** continuar con la terapia de deprivación androgénica instalada como una opción de manejo.**(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado C, AUA)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Ninguna de las opciones de tratamiento fuera del contexto de ensayos clínicos que incluyan citotóxicos son superiores a observación en este escenario, debido a que no hay ensayos aleatorizados que demuestren beneficio en SG con otras terapias(299). Por ejemplo, la guía NCCN recomienda ensayos clínicos como una opción preferida y la observación como otra opción en hombres con CPRC M0(300). La guía AUA también recomienda la observación con TDA continua, aunque la evidencia de mantener la TDA es débil (grado C) ya que no hay estudios randomizados que directamente evalúen la utilidad de continuar TDA en hombres con CPRC(301). Sin embargo, un análisis multivariado retrospectivo se realizó en 341 hombres con CPHR evaluando factores relacionados a sobrevida como la edad, estado funcional, sitio de enfermedad (partes blandas y óseas), radioterapia previa así como continuar con supresión androgénica vs. discontinuar el tratamiento exógeno. Se observó que continuar con la TDA fue un factor predictivo de sobrevida en todos los escenarios con una mediana de sobrevida de 2 a 6 meses(302).

82. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis con un tiempo de duplicación PSA  $\leq$  10 meses, **se recomienda** Enzalutamida como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Fuerte a favor)(Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III doble ciego randomizó en un ratio 2:1 a recibir Enzalutamida 160 mg vs. placebo en pacientes con CPRC no metastásico con una velocidad de duplicación del PSA de 10 meses o menos. El objetivo primario fue supervivencia libre de metástasis, definido como el tiempo desde la randomización hasta la progresión radiográfica o muerte sin progresión radiográfica. Un total de 1401 pacientes con una mediana de duplicación del PSA de 3.7 meses fueron randomizados. Al 28 de junio de 2017, un total de 219 de 933 pacientes (23%) en el grupo de Enzalutamida tenían metástasis o habían muerto, en comparación con 228 de 468 (49%) en el grupo de placebo. La mediana de supervivencia libre de metástasis fue de 36.6 meses en el grupo de Enzalutamida vs. 14.7 meses en el grupo de placebo (índice de riesgo de metástasis o muerte, 0.29, IC 95% 0.24 a 0.35,  $p < 0.001$ ). El tiempo hasta la indicación de una terapia antineoplásica fue más prolongado con Enzalutamida que con placebo (39.6 vs. 17.7 meses, índice de riesgo 0.21,  $p < 0.001$ , dicha terapia se usó en 15% vs. 48% de los pacientes) así como el tiempo a la progresión del PSA (37.2 vs. 3.9 meses, índice de riesgo 0.07,  $p < 0.001$ , la progresión se produjo en el 22% frente al 69% de los pacientes). En el primer análisis intermedio de supervivencia global, 103 pacientes (11%) que recibieron Enzalutamida y 62 (13%) que recibieron placebo habían muerto. Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 31% de los pacientes que recibieron Enzalutamida, en comparación con el 23% de los que recibieron placebo(303).

83. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis con un tiempo de duplicación PSA  $\leq$  10 meses, **se sugiere** antiandrógenos o inhibidores de la síntesis de andrógenos de primera generación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado C, AUA)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El uso de agentes antiandrogenos, como Bicalutamida, Nilutamida o Flutamida pueden solamente ser considerados como una opción en este escenario, cuando los pacientes rechacen o no puedan recibir una terapia estándar o una opción menos tóxica. La evidencia soporta el uso de algunas opciones de antiandrógenos en pacientes asintomáticos o mínimamente asintomáticos. El estudio fase III CALGB 9583 (304), evaluó pacientes con CPRC, que fueron aleatorizados a solo retiro de antiandrógeno o combinado con Ketoconazol (400 mg tres veces al día e Hidrocortisona), además los pacientes que desarrollaron enfermedad progresiva después del retiro del antiandrógeno, fueron elegidos para el tratamiento diferido con Ketoconazol. Once pacientes de los que tuvieron solo retiro de antiandrógeno presentaron respuesta con el nivel de PSA, comparado con el 27 % de los pacientes que fueron sometidos a retiro de antiandrógeno y simultáneamente recibieron Ketoconazol ( $p=0.0002$ ). La tasa de respuesta objetiva fue de 2 % en los pacientes que se les retiró el antiandrógeno comparado con el 20% de los pacientes tratados en forma simultánea ( $p=0.02$ ). No se encontró diferencia en la sobrevida. El nivel de PSA y la tasa de respuesta objetiva fue de 32% y 7%, respectivamente. El tratamiento con Ketoconazol fue bien tolerado y logró una disminución en los niveles de andrógenos adrenales, el cual aumentó tras la progresión.

**ii. Cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral**

84. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis ósea, **se recomienda** Ácido Zoledrónico o Denosumab como opciones de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado C, AUA)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio randomizado doble ciego, evaluó el efecto del Ácido Zoledrónico (AZ) vs. placebo en reducir el número de eventos óseos relacionados en pacientes con cáncer de próstata hormono refractario (CPHR) y metástasis ósea. La administración de AZ fue de 4 mg (n=214) u 8 mg con una reducción secuencial a 4 mg (n=221) vs. placebo (n=208), cada 3 semanas por 15 meses. Solo 38, 28 y 31% de los pacientes completaron el tratamiento, respectivamente. El grupo de pacientes con placebo vs. AZ a 4 mg, obtuvo la mayor proporción de EOR 44.2% vs. 33.2% (IC 95% = -20.3% a -1.8%; p=.021), a diferencia de la dosis de 8 mg que no alcanzó significancia estadística. La mediana para el primer EOR fue de 321 días en el grupo placebo y no fue alcanzado en el grupo AZ 4 mg (P =.011 vs. placebo). La puntuación del dolor y uso de analgésicos fue mayor en los pacientes que recibieron placebo vs. AZ, pero no hubo diferencias en la progresión de la enfermedad, el estado de rendimiento o las puntuaciones de calidad de vida entre los grupos(305). Otro estudio fase III multicéntrico, comparó AZ vs. Denosumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al RANK ligando, en pacientes con CPRC y metástasis ósea (n=1904). Los pacientes fueron asignados con un sistema interactivo de respuesta de voz a Denosumab 120 mg SC más placebo EV vs. AZ 4 mg EV más placebo SC cada 4 semanas, ambos asociados a suplementos de calcio y vitamina D. La mediana de tiempo al primer EOR fue de 20.7 m (IC 95%, 18.8 - 24.9) con Denosumab y de 17.1 meses (IC 95%, 15 - 19.4) con AZ (HR 0.82, IC 95% 0.71 - 0.95; p = 0.0002 para el análisis de no inferioridad y p = 0.008 para el análisis de superioridad). Los eventos adversos serios se registraron en 594 pacientes (63%) del grupo Denosumab y en 568 pacientes (60%) del grupo AZ. La hipocalcemia y la osteonecrosis de mandíbula ocurrió con mayor frecuencia en el grupo Denosumab, p<0.0001 y p=0.09, respectivamente(306).

85. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral mínimamente sintomático o asintomático, **se recomienda** Abiraterona con Prednisona como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, ASCO)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado A, AUA) (Fuerte a favor)(Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio randomizado fase III COU-AA-302, evaluó Abiraterona y Prednisona (n=546) vs. solo Prednisona (n=542) en pacientes varones asintomáticos o mínimamente sintomáticos con CPRC metastásico(307). La mayoría sin tratamiento narcótico para dolor óseo, exposición previa a Ketoconazol o metástasis visceral. Los objetivos co-primarios fueron la SLP radiográfica (SLPR) y la SG. La SLPR mejoró con el tratamiento de 8.3 a 16.5 meses (HR, 0.53; p<0.001) y obtuvo una SG tras un seguimiento de 49.2 meses de 32.7 meses vs. 30.3 meses (HR, 0.81; IC 95%, 0.70 - 0.93; p=0.003)(308). Los objetivos secundarios como el tiempo al deterioro sintomático, tiempo al inicio de quimioterapia, tiempo a la progresión asociado a dolor y la SLP del PSA fue superior con Abiraterona. La respuesta del PSA (disminución > 50%) es del 62% vs. 24% y la respuesta radiográfica 36% vs. 16% según RECIST.

86. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral, **se recomienda** Docetaxel con Prednisona como una opción de manejo solo si tienen un buen estado funcional. **(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, NICE)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de**

**evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado B, AUA)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio TAX 327 comparó Docetaxel cada 3 semanas (D3), semanal (D1) y Mitoxantrona (M) cada uno asociado a Prednisona (P) en 1006 hombres con CPHR. El primer análisis tras 557 decesos, mostró una mejor sobrevida y una mejor tasa de respuesta al dolor, PSA y calidad de vida en el brazo de D3 + P vs. M + P. En marzo del 2007, un análisis con 310 decesos adicionales (total = 867) evidenció un persistente beneficio en sobrevida con D3 + P vs. M + P ( $p = 0.004$ ), con una mediana de sobrevida de 19.2 meses (IC 95% 17.5 a 21.3 m) en el brazo D3, 17.8 meses (IC 95% 16.2 a 19.2 m) en el brazo D1 y de 16.3 meses (IC 95% 14.3 a 17.9 m) en el brazo M + P. Un similar beneficio en sobrevida fue evidenciado en pacientes con una edad  $> \text{ó} < \text{a}$  65 años, con o sin dolor al diagnóstico e independiente del valor del PSA inicial. Una neutropenia grado 3 ó 4 fue más común con Docetaxel cada tres semanas en comparación con Docetaxel y Mitoxantrona semanales (32%, 2% y 22%, respectivamente). La neutropenia febril fue poco común en los tres regímenes (3, 0 y 2%, respectivamente). La interrupción del tratamiento debido a los efectos adversos fue poco común con los tres regímenes (11, 16 y 10%, respectivamente)(309).

87. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral mínimamente sintomático o asintomático, **se recomienda** Enzalutamida como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, ASCO)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado A, AUA)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio PREVAIL, fase III asignó 1717 pacientes con CPRC vírgenes de tratamiento a Enzalutamida diaria vs. placebo. Debido a la superioridad de Enzalutamida el estudio fue cerrado, ya que demostró una mejora en el tiempo de progresión radiográfica de 20 m vs. 5.4 m (HR 0.32, IC 95%, 0.28-0.36) y una mediana de SG en 35.3 vs. 31.3 meses (HR 0.77, IC 95% 0.67-0.88). Los objetivos secundarios como el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto fue significativamente más prolongado en los tratados con Enzalutamida (mediana de 31 meses para ambos grupos, HR 0.72, IC del 95% 0.61 a 0.84). En base a las respuestas de los pacientes al cuestionario FACT-P, la calidad de vida fue significativamente mejor con Enzalutamida, con un tiempo más prolongado al deterioro en los asignados a Enzalutamida en comparación con placebo (mediana de 11.3 vs. 5.6 meses, HR 0.62, IC 95% 0.54-0.72)(310,311). Dos estudios randomizados compararon Enzalutamida vs. Bicalutamida en pacientes con CPRC vírgenes de tratamiento. El estudio fase III TERRAIN, randomizó 375 hombres con CPRC vírgenes de tratamiento asintomáticos o mínimamente sintomáticos a Enzalutamida 160 mg/día o Bicalutamida 50 mg/día en una razón 1:1(312). El grupo Enzalutamida obtuvo una mejor SLP en relación al PSA, progresión a tejidos blandos o en el desarrollo de metástasis óseas, comparado con Bicalutamida (mediana a la progresión, 15.7 vs. 5.8 m; HR 0.44, IC 95% 0.34 - 0.57). En el estudio fase III STRIVE, se randomizó 1:1 a 396 hombres con CPRC vírgenes de tratamiento(312,313). La SLP, el objetivo primario del estudio, fue significativamente más prolongada con Enzalutamida en comparación con Bicalutamida (19.4 frente a 5.7 meses, HR 0.24, IC 95% 0.18-0.32).

**iii. Cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral**

88. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, **se recomienda** Docetaxel con Prednisona como una opción de manejo solo si tienen un buen estado funcional. **(Categoría 1, NCCN)(Recomendación,NICE)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado B, AUA)(Nivel de evidencia 1++, GPC-Colombia)(Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Dos estudios randomizados fase III, evaluaron los regímenes basados en enfermedad sintomática o rápidamente progresiva. El estudio TAX 223(309) comparó Docetaxel (cada 3 semanas o semanal) más Prednisona vs. Mitoxantrona y Prednisona en 1006 hombres. Docetaxel cada 3 semanas brindó una mediana de SG mayor (19.2 meses vs. 16.3 meses,  $p=0.004$ ). Este beneficio en la SG fue mantenido durante todo el seguimiento extendido, además este beneficio se observó en forma independiente a la edad mayor o menor de 65 años, la presencia o ausencia de dolor o el nivel de PSA mayor o menor a 115 ng/ml. El estudio SWOG 9916 (118,254), también mostró beneficio en la sobrevida con Docetaxel y Estramustina comparado con Mitoxantrona y Prednisona (17.5 meses vs. 15.6 meses,  $p=0.02$ ); sin embargo, el grupo de Docetaxel y Estramustina mostraron mayor toxicidad grado 3/4 en forma significativa como neutropenia febril ( $p=0.01$ ), náusea/vómito ( $p<0.001$ ) y eventos cardiovasculares ( $p=0.001$ ). Docetaxel se encuentra aprobado por la FDA en pacientes con CPRCm, el régimen estándar es su aplicación cada 3 semanas, una alternativa es su administración cada 2 semanas a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>. Este último esquema es basado en un estudio fase II(314), en el cual se evaluaron 346 pacientes con CPRCm y los aleatorizó a recibir Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas o Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, cada grupo mantuvo la terapia de deprivación hormonal instalada y Prednisona. El tiempo a la recaída fue mayor con el esquema de cada 2 semanas (5.6 meses vs. 4.9 meses,  $p=0.014$ ) y además presentaron una mayor mediana de SG, 19.5 meses comparado a 17 meses con el régimen de cada 3 semanas ( $p=0.015$ ). La tolerabilidad fue mejor con el régimen de cada 2 semanas, la tasa de neutropenia febril fue 4% vs. 14%, respectivamente; otras toxicidades y la calidad de vida global fueron similares con ambos esquemas de tratamiento. Finalmente, la guía NICE de cáncer próstata del 2014 recomienda que Docetaxel/Prednisona debe ser administrado hasta por 10 ciclos de tratamiento o detenerlo si se presenta algún evento adverso severo o tras la progresión de la enfermedad evaluada en forma clínica, laboratorial o por imágenes.

89. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, **se recomienda** Enzalutamida como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia grado A, AUA)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III, PREVAIL (315) aleatorizó pacientes con CPRCm (10% de los pacientes incluidos presentó metástasis visceral) sin exposición previa a quimioterapia, progresión radiográfica o bioquímica, asintomáticos o con mínimos síntomas a recibir Enzalutamida o placebo. Se encontró una mediana de SG significativamente mayor en aquellos que recibieron Enzalutamida, 35.3 meses vs. 31.3 meses ( $p<0.001$ ) y una mayor sobrevida libre de progresión radiográfica, 20 meses vs. 5.4 meses (HR 0.186,  $p<0.0001$ ). Los principales eventos adversos fueron fatiga, dolor lumbar, constipación y artralgia y los eventos adversos grado 3/4 fueron hipertensión (7%), fatiga (2%) y flushing facial (<1%).

90. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, **se sugiere** Abiraterona con Prednisona como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado A, AUA)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III COU-AA-302 (307,308), evaluó 1088 pacientes con CPRC metastásico no expuesto previamente a quimioterapia; los pacientes fueron aleatorizados a recibir Abiraterona o placebo, ambos combinados con Prednisona. La principal estratificación fue realizada según el estado funcional, ECOG 0-1 y según la ausencia de síntomas o la presencia de síntomas mínimos. La SG y la SLP radiográfica fueron los objetivos primarios. Después de una mediana de seguimiento de 22.2 meses, se halló una diferencia significativa en la SLP radiográfica a favor de Abiraterona (16.5 meses vs. 8.2 meses,  $p<0.001$ ). En el análisis final después de una mediana seguimiento de 49.2 meses, la SG fue significativamente mejor con Abiraterona (34.7 meses vs. 30.3 meses,  $p=0.0033$ ). Además, se encontró una mejor SLP bioquímica (disminución del

PSA, 62% vs. 24%, con > 50% de disminución), tiempo a la progresión del dolor, tiempo al inicio de la quimioterapia, tiempo al deterioro clínico y mayor tasa de respuesta radiológica (36% vs. 16%). Los eventos adversos relacionados al exceso de mineralocorticoides y anomalías de la función hepática fueron más frecuentes con Abiraterona, pero la mayoría de grado 1/2.

91. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, **se sugiere** Mitoxantrona con Prednisona como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado B, AUA)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III (316), con 161 pacientes con CPRCm sintomáticos donde 8% de la población presentó compromiso visceral, aleatorizó a recibir Mitoxantrona y Prednisona o solo Prednisona a dosis de 10 mg diarios. El objetivo de este estudio fue evaluar la disminución del dolor. El efecto paliativo fue observado en 29% de los pacientes que recibieron la terapia combinada y 12% en el grupo de solo Prednisona (p=0.01). La duración del efecto paliativo fue más prolongado en pacientes que recibieron quimioterapia (43 y 18 meses, p<0.0001). No se encontró diferencias en la SG. El tratamiento fue bien tolerado, excepto por 5 episodios de toxicidad cardíaca en 130 pacientes que recibieron Mitoxantrona. Los pacientes que más respondieron tuvieron una mejor calidad de vida y disminución de los niveles de PSA.

## F. Tratamiento sistémico subsiguiente en pacientes con CPRC

### i. Con exposición previa a Abiraterona/Enzalutamida

92. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y exposición previa a Abiraterona, **se recomienda** Docetaxel con Prednisona como una opción de manejo solo si tienen un buen estado funcional. **(Categoría 1, NCCN)(Fuerte a favor)(Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Un análisis post hoc del estudio COU-AA-302 (pacientes con CPRCm no expuestos a quimioterapia), investigó la respuesta clínica a Docetaxel en pacientes que habían progresado a Abiraterona. El 67% de los pacientes que recibió Abiraterona en el estudio original recibieron tratamiento subsiguiente con uno o más agentes para CPRCm. La mediana de duración del tratamiento con Docetaxel fue 4.2 meses. Docetaxel fue la línea más común, posterior a Abiraterona en pacientes ancianos o jóvenes. El nivel del PSA basal y al menos un valor posterior al PSA de base estuvo disponible en 100 pacientes que recibió Docetaxel; el 40% de estos pacientes presentó disminución no confirmada de PSA mayor o igual al 50% con Docetaxel y el 27% presentó una disminución mayor o igual al 50%(317).

93. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Enzalutamida, **se sugiere** Abiraterona con Prednisona como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo(318), evaluó pacientes con CPRCm con progresión luego del tratamiento con Enzalutamida en 5 instituciones, no expuestos previamente a quimioterapia. En 14 pacientes, se encontró una disminución del PSA a cualquier nivel o una disminución mayor del 50% en 36% y 7%, respectivamente. La mediana de SLP con Enzalutamida fue 5 meses (IC 95%, 3.7 meses - 6.4 meses) y el tratamiento subsecuente con Abiraterona presentó una SLP de 3.4 meses (IC 95%, 0.8 meses - 6 meses). La mediana de SG con Abiraterona fue 9.1 meses (IC 95%, 5.6 meses - 12.5 meses). No se encontró correlaciones significativas entre la respuesta del PSA y la duración de la SLP.



94. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral y exposición previa a Abiraterona, **se recomienda** Enzalutamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)(Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo(319), basado en un registro de cáncer de la agencia británica de Columbia, evaluó pacientes con CPRCm que recibieron Enzalutamida posterior a progresión con Abiraterona. Los resultados fueron comparados entre los pacientes que fueron expuestos a Docetaxel previamente de los que no. De un total de 115 pacientes que recibieron Enzalutamida después de Abiraterona. Sesenta y ocho habían recibido previamente Docetaxel y 47 no tuvieron exposición a Docetaxel. La mediana de tiempo con Enzalutamida fue 4.1 meses. Las tasas de respuesta con PSA fue 22% vs. 26% (p=0.8), la mediana de tiempo de progresión radiológica o clínica fue 4.6 meses vs. 6.6 meses (p=0.6) y la mediana de SG fue 10.6 meses vs. 8.6 meses (p=0.2) que no difirió en forma significativa respecto a la exposición a Docetaxel. No se encontraron variables asociadas en forma significativa con la respuesta bioquímica a Enzalutamida.

## ii. Con exposición previa a Docetaxel

95. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y exposición previa a Docetaxel, **se recomienda** Enzalutamida como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado A, AUA)(Fuerte a favor)(Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III AFFIRM(320), enroló 1199 pacientes con CPRCm expuestos previamente a quimioterapia; estos pacientes fueron estratificados acorde a su estado funcional, a recibir Enzalutamida 160 mg diarios o placebo. Este estudio fue detenido después de un análisis interino que mostró 520 muertes. La mediana de SG fue 18.4 meses en el grupo de Enzalutamida y 13.6 meses en el grupo de placebo (HR 0.63, p<0.001). La superioridad de Enzalutamida sobre placebo, se evidenció en la proporción de paciente que tuvieron reducción en el nivel de PSA > 50% (54% vs. 2%, p<0.001), la tasa de respuesta en tejido blando (29% vs. 4%, p<0.001), la tasa de calidad de vida (43% vs. 18%, p<0.001), el tiempo a la progresión (8.3 vs. 3 meses, HR 0.25, p<0.001), SLP radiográfica (8.3 vs. 2.9 meses, HR 0.40, p<0.001) y el tiempo al primer evento óseo (16.7 vs. 13.3 meses, HR 0.69, p<0.001). La tasa de fatiga, diarrea y flushing fueron mayores en el grupo de Enzalutamida. Se reportó 5 pacientes que presentaron convulsiones en el grupo de Enzalutamida.

96. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral y exposición previa a Docetaxel, **se recomienda** Abiraterona con Prednisona como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado A, AUA)(Fuerte a favor)(Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III COU-AA-301(321), enroló 1195 pacientes de 13 países con CPRCm que progresaron a Docetaxel. Los pacientes fueron estratificados según su estado funcional y fueron randomizados a recibir Abiraterona 1000 mg diarios y Prednisona 5 mg dos veces al día o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 20.2 meses, la mediana de SG para el grupo de Abiraterona fue mayor al del grupo placebo (15.8 vs. 11.2 meses, HR 0.74, p<0.0001). La mediana de tiempo a la progresión del PSA (8.5 vs. 6.6 meses, p<0.0001), progresión radiológica (5.6 vs 3.6 meses, p<0.0001) y la proporción de pacientes que tuvieron reducción del

PSA (29.5% vs. 5.5%,  $p < 0.0001$ ) fue comparativamente mejor en el grupo que recibió Abiraterona. Los eventos adversos grado 3/4 más frecuentes fueron la fatiga (9% vs. 10%), anemia (8% vs. 8%), dolor dorsal (7% vs. 10%) y dolor óseo (6% vs. 8%). Este estudio confirma que Abiraterona prolonga de forma significativa la SG en pacientes con CPRC que han progresado a Docetaxel.

97. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Docetaxel, **se sugiere** re-exposición a Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado C, AUA)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Todos los pacientes que reciben quimioterapia basada en Docetaxel en el escenario de CPRCm, pueden eventualmente progresar. El retratamiento con Docetaxel, en pacientes que tuvieron respuesta clara a una primera línea con Docetaxel, ha demostrado una respuesta en los niveles del PSA cerca del 60% con una mediana de tiempo de aproximadamente 6 meses y una toxicidad mínima o similar a lo presentado con la primera línea de Docetaxel(18). En un estudio prospectivo(322) con 25 pacientes que cursaron con elevación progresiva del PSA después de una quimioterapia basada en Docetaxel, recibieron nuevamente Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> los días 2, 9 y 16 en ciclos de cada 4 semanas por 3 ciclos de tratamiento. El tratamiento fue detenido en pacientes con enfermedad estable o respuesta bioquímica ( $\geq 50\%$  de disminución del PSA basal, confirmado después de 4 semanas). Setenta y dos por ciento de los pacientes alcanzaron respuesta en los niveles de PSA. La mediana de duración de la respuesta fue 5.8 meses (rango, 3-10 meses). Cinco pacientes recibieron una segunda secuencia de tratamiento con Docetaxel por 12 semanas. La toxicidad hematológica fue aceptable en 5 pacientes (20%) y 3 pacientes (12%) tuvieron anemia y leucopenia grado 3-4, respectivamente. Estos resultados sugieren que la exposición a bajas dosis de Docetaxel en forma intermitente, puede ser efectivo y bien tolerado en pacientes con CPRC y con PSA en progresión.

98. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Docetaxel, **se sugiere** Mitoxantrona con Prednisona como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo(323) de 68 pacientes que fallaron a la terapia de deprivación androgénica, recibieron Docetaxel y Mitoxantrona en cualquier secuencia. El objetivo del estudio fue determinar la actividad y la tolerabilidad de la segunda línea con Docetaxel o Mitoxantrona en pacientes con CPRC. Treinta y cinco pacientes recibieron Docetaxel seguido de Mitoxantrona y 33 recibieron Mitoxantrona seguido de Docetaxel. Ambos grupos fueron comparables para los factores pronósticos pretratamiento. Los pacientes que recibieron Docetaxel en primera línea tuvieron una tendencia a mejorar la mediana de SG comparado con los pacientes de Docetaxel en segunda línea después del fallo a Mitoxantrona (22 meses vs. 15 meses). La mediana del número de ciclos de segunda línea fue 3 y la mediana de SLP fue 2 a 3 meses en ambos grupos. La segunda línea con Docetaxel produjo un alto nivel de respuesta de PSA comparado con Mitoxantrona (38 % vs. 12 %,  $p=0.012$ ), sin embargo esto no se trasladó en SG. Ambas drogas (Docetaxel y Mitoxantrona) en segunda línea se asociaron a mayor frecuencia de eventos adversos, que resultaron en la reducción de dosis, en demora o discontinuación (64% vs. 46%, respectivamente). Por otro lado, el estudio fase III (324), comparó la administración de Cabazitaxel con Mitoxantrona en 775 pacientes con CPRCm que progresaron luego de Docetaxel. La mediana de SG en el grupo de Cabazitaxel fue 15.1 meses y 12.7 meses en el grupo de Mitoxantrona. La mediana de SLP fue 2.8 meses y 1.4 meses en el grupo de Cabazitaxel y Mitoxantrona, respectivamente. Los efectos adversos clínicamente significativos fueron más frecuentes en el grupo de Cabazitaxel; neutropenia grado 3 o 4 (82% vs. 58%) y diarrea (6% vs. 1%). Con estos resultados Mitoxantrona puede considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con CPRCm expuestos previamente a Docetaxel con un perfil toxicidad menor a otras alternativas de quimioterapia.

99. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Enzalutamida/Abiraterona/ Docetaxel, **se sugiere** Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los tratamientos aprobados para el tratamiento del CPRC, como Enzalutamida o Docetaxel pueden incrementar la expresión de PD-L1 y facilitar la liberación de neo-antígenos. En estudios fase 1b y 1-2, Pembrolizumab un anticuerpo PD-1, produjo respuesta antitumoral en pacientes con CPRCm dado como monoterapia o en combinación con Enzalutamida. El estudio fase 1b no randomizado KEYNOTE-028 (325), tuvo por objetivo evaluar la seguridad y eficacia de Pembrolizumab en 20 tumores sólidos. Los criterios de inclusión para los pacientes con cáncer de próstata que fallaron a terapias previas fueron enfermedad medible, expresión de PDL1  $\geq 1\%$  en el tumor o en las células estromales. Se administró Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta por 24 meses o hasta progresión de enfermedad, toxicidad o muerte. De 23 pacientes enrolados, la mediana de edad fue 65 años y 74% tuvo ECOG 1. Luego una mediana de 33 semanas, 14 (61%) pacientes presentaron eventos adversos y 3 (13%) grado 3-4. Ningún paciente murió o discontinuó tratamiento por toxicidad a Pembrolizumab. Tres pacientes lograron respuesta parcial, la tasa de respuesta global fue 13% y la mediana de duración de la respuesta fue de 59 semanas. La tasa de enfermedad estable fue de 39%. La mediana de supervivencia global fue de 8 meses y la SLP a 6 meses fue de 39%. La conclusión de este estudio fue que Pembrolizumab produce respuestas durables en los pacientes con cáncer de próstata avanzado con expresión de PD-L1 previamente tratados. Un estudio fase II(326) en pacientes con CPRCm que presentaron progresión durante el tratamiento con Enzalutamida, fueron tratados con Pembrolizumab 200 mg EV cada 3 semanas por 4 dosis. Tres de los primeros 10 pacientes enrolados, presentaron una rápida disminución de los niveles de PSA a niveles  $< 0.2\text{ng/ml}$ . Dos de estos tres pacientes tenían enfermedad medible al entrar al estudio y ambos alcanzaron respuesta parcial. Tres pacientes presentaron eventos adversos inmunes relacionados con el tratamiento de forma importante. Un paciente desarrolló miositis, otro desarrollo hipotiroidismo grado 2 y el tercero presentó hipotiroidismo grado 3. El análisis genético mostró que dos pacientes respondedores presentaron marcadores de inestabilidad microsatelital. Por otro lado, el estudio KEYNOTE-365 (327) en reclutamiento, tiene por objetivo evaluar la seguridad y eficacia de Pembrolizumab con Olaparib (Cohorte A), Docetaxel y Prednisona (Cohorte B) o Enzalutamida (Cohorte C) en pacientes con CPRC. Los pacientes de la cohorte A deben tener tratamiento previo con Docetaxel, los de la cohorte C requieren tratamiento previo con Abiraterona o Enzalutamida y la cohorte C requiere tratamiento previo con Abiraterona, este estudio tiene por objetivo principal evaluar la seguridad y la tasa de respuesta del PSA. Los resultados de este estudio nos ayudarán a determinar el rol de Pembrolizumab en pacientes previamente expuestos a quimioterapia.

### G. Opciones de terapia hormonal secundaria en pacientes con CPRC

100. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, **se recomienda** un antiandrógeno como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO - CCO)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Dentro de los antiandrógenos consideramos la Flutamida, Bicalutamida y Nilutamida. Estudios pequeños no randomizados sugieren un beneficio relativo del PSA(328–333). Un estudio(328) con 44 pacientes con cáncer de próstata hormono refractario (CPHR) evaluó el efecto de adicionar Bicalutamida 80 mg diarios. El CPHR se definió bioquímicamente como tres aumentos consecutivos en el nivel de PSA durante la TDA. La respuesta al tratamiento se definió como una disminución  $\geq 50\%$  en los niveles de PSA. De los 44 pacientes, 29 (66%) tuvieron una respuesta del PSA y la supervivencia media libre de falla bioquímica del PSA fue de 9.2 meses. El Gleason fue la única variable predictiva de pretratamiento que logró una respuesta del PSA (Gleason de 7.9 en respondedores y 8.7 en pacientes que no respondieron). En el análisis multivariado el

tiempo de duplicación del PSA (TD - PSA) fue la única variable estadísticamente significativa de supervivencia libre de fracaso del PSA. Las tasas de supervivencia libre de fracaso de PSA de 1 y 2 años fueron del 43% y 31% en pacientes con un TD-PSA > 4 meses, mientras que fue del 21% y 0% en aquellos con un TD-PSA < 4 meses. En otro estudio (329) 124 pacientes con CP fueron diagnosticados y seguidos en el Hospital General de la ciudad de Kobe entre 1995 y 1997. Veintidós de estos casos desarrollaron recurrencia durante la terapia hormonal de primera línea, 6 de los 9 casos cuyos niveles de PSA nadir, después del tratamiento hormonal inicial, estuvieron dentro del límite normal (< 4 ng / ml) lograron remisión completa (RC) con Flutamida, pero ningún paciente cuyo nivel de PSA posterior al tratamiento continuaba elevado logro RC. El PSA al momento del diagnóstico y el PSA al inicio del uso de Flutamida fueron significativamente más bajos en los pacientes con RC. Sin embargo, los resultados del análisis de regresión logística multivariada demostraron que solo el nadir del PSA posterior al tratamiento se correlacionó significativamente con el pronóstico del uso de Flutamida. Entonces, es una opción de manejo de especialmente si el tiempo de doblaje del PSA es < 10 meses.

101. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, **se sugiere** corticoides como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, NICE)(Recomendación, ASCO-CCO)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio fase III (334) se comparó la adición inmediata de DES vs. Dexametasona vs. Dexametasona y DES de forma diferida, en 270 pacientes con CPRC no expuestos a quimioterapia. Los pacientes que fueron tratados inmediatamente con DES y Dexametasona no alcanzaron una mayor tasa de respuesta bioquímica ni SLP comparado con el tratamiento de DES diferido. Tampoco se observó una mejora en SG o en calidad de vida. Los autores concluyeron diferir el tratamiento de DES luego de la progresión a Dexametasona. En un estudio fase III (307), se administró Prednisona 10 mg diarios en el brazo control y se observó una tasa de respuesta bioquímica del 25 %. En otro ensayo clínico el brazo control logró una tasa de respuesta al dolor del 28.8% (335). Un estudio fase III de la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del grupo de cáncer genitourinario comparó Flutamida con Prednisona en pacientes con CPRC (336). La respuesta subjetiva fue evaluada basado en el estado funcional, el uso de analgésicos y la necesidad de aplicar un tratamiento paliativo. No se encontró diferencia en la mediana del tiempo a la progresión (3.4 meses para Prednisona y 2.3 meses para Flutamida) o en la SG (10.6 vs. 11.2 meses). En el grupo de Prednisona, 56% de los pacientes experimentaron una respuesta subjetiva, comparado con el grupo de Flutamida (p=0.18). La toxicidad gastrointestinal fue la principal razón para discontinuar el tratamiento en 7 pacientes del grupo de Flutamida y 2 pacientes en el grupo de Prednisona. La calidad de vida fue mejor en el grupo de Prednisona en forma estadísticamente significativa. Por lo que en pacientes sintomáticos podemos considerar tratamiento con Prednisona en lugar de un antiandrógeno, ya que ha mostrado una ventaja en la calidad de vida.

102. En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, **se sugiere** DES u otro estrógeno como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Dietilestilbestrol (DES) puede producir en forma segura castración química en muchos varones. Sin embargo, los efectos cardiovasculares y la ginecomastia pueden ocurrir en forma considerable con el incremento de dosis. El mecanismo por el cual DES produce castración es por la supresión de la LHRH a nivel del hipotálamo (337). Este efecto ha sido mostrado en el CP no resistente a la castración, aunque también en pacientes resistentes a la castración, este último basado en su efecto a nivel de la glándula adrenal. En un estudio fase II (338) se evaluó la dosis de 1 mg día en pacientes con CPRC; se observó una tasa de respuesta bioquímica de 43% y una SG de 63%. Solo 5% de los pacientes experimentaron trombosis venosa profunda, sin eventos fatales. Un estudio fase III (334), realizado en 270 pacientes con CPRC no expuestos a quimioterapia

comparó la adición inmediata de DES/Dexametasona y DES en forma diferida. Los pacientes que fueron tratados inmediatamente con DES/Dexametasona no alcanzaron una mayor tasa de respuesta bioquímica ni SLP comparado con el tratamiento diferido de DES. Tampoco se observó una mejora en la SG o la calidad de vida. Los autores concluyeron diferir el tratamiento de DES hasta la progresión de Dexametasona.

## H. Cáncer de próstata con histología de células pequeñas

103. En pacientes con cáncer de próstata que progresan durante la terapia de privación androgénica con evidencia de metástasis de histología de células pequeñas, **se recomienda** Cisplatino/Etopósido como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio fase II (339), tuvo por objetivo determinar la eficacia de la quimioterapia basada en platino en pacientes que reunieron al menos uno de los siete criterios para definir anaplásico. Setenta de 113 (65.4%) pacientes y 24 de 71 (33.8%) estuvieron libres de progresión después de 4 ciclos de Carboplatino/Docetaxel y Cisplatino/Etopósido, respectivamente. La mediana de SG fue 16 meses. Por otro lado, el nivel de lactato deshidrogenasa se asoció fuertemente con SG y a una rápida progresión. Los marcadores neuroendocrinos no predijeron respuesta a la terapia.

104. En pacientes con cáncer de próstata que progresan durante la terapia de privación androgénica con evidencia de metástasis de histología de células pequeñas, **se recomienda** Carboplatino/Etopósido como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II GETUG P01 (340), evaluó la administración de Carboplatino/Etopósido en 60 pacientes con CPRCm con o sin metástasis visceral. La tasa de respuesta objetiva fue 8.9% en 46 pacientes con enfermedad medible y la tasa de respuesta del nivel de PSA fue 8%. La toxicidad grado 3-4 más frecuente, fue neutropenia (65.5%), trombocitopenia (32.7%) y anemia (27.3%). Se presentó neutropenia febril en 7.2% de los pacientes con una muerte relacionada a toxicidad. La mediana de seguimiento fue 9.3 meses y la mediana de SG fue 9.6 meses. El estudio concluyó que el riesgo/beneficio de este esquema es desfavorable, debido a su pobre respuesta y alta toxicidad. Por otro lado, un estudio retrospectivo(341) tuvo por objetivo, evaluar la eficacia y seguridad de Carboplatino/Etopósido en pacientes con CPRCm. Participaron un total de 27 pacientes tratados con Carboplatino 5 AUC día 1 y Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1-3. La mediana de SLP fue 3.3 meses y la SG fue 8.1 meses. La principal toxicidad grado 3-4 fue la hematológica cursando con anemia (33.3%), neutropenia (25.9%) y trombocitopenia (22.2%); mientras que la toxicidad no hematológica más frecuente fue la astenia (22.2%). La eficacia y el perfil de seguridad fueron similares entre los grupos que recibieron Etopósido endovenoso y vía oral. Por lo tanto, los pacientes con CPRCm pretratados pueden beneficiarse de Carboplatino/Etopósido en términos de SG.

105. En pacientes con cáncer de próstata que progresan durante la terapia de privación androgénica con evidencia de metástasis de histología de células pequeñas, **se recomienda** Docetaxel/Carboplatino como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se diseñó un ensayo fase II con 120 pacientes expuestos a Docetaxel/Carboplatino en primera línea seguido de Cisplatino/Etopósido como segunda línea. La mediana del número de ciclos de Docetaxel/Carboplatino administrados fue 4 (rango, 1-12 ciclos). En el momento de la recolección de datos, la mediana de seguimiento fue de 39.1 meses (rango, 1.07-62.47 meses) y 105 pacientes (92.9%) experimentaron progresión de enfermedad después de Docetaxel/Carboplatino, con una mediana de tiempo a la progresión de 5.1 meses (IC 95%: 4.2-6.0 meses). Setenta y cuatro de 113 (65,4%) y 24 de 71 (33,8%) estaban libres de progresión después de 4 ciclos de Docetaxel/Carboplatino y Cisplatino/Etopósido, respectivamente. La mediana de SG fue de 16 meses (IC 95%, 13.6-19.0 meses)(339). Un estudio de series de casos (342), reportó 4 pacientes tratados con Docetaxel/Carboplatino en pacientes que habían progresado a un taxano. Los niveles de PSA disminuyeron en más de 50% en los 4 pacientes y fueron asociados con la mejora de los síntomas en 3 de los 4 pacientes. El tratamiento fue bien tolerado, la fatiga fue el efecto adverso más frecuente. Los pacientes recibieron entre 4 a 11 ciclos de tratamiento y después de iniciado el tratamiento, la SG fue de 4.5 a 12 meses. Aunque no es el standard es una opción a considerar en pacientes con evidencia de metástasis de histología de células pequeñas.

### 7.6.3 Esquemas de tratamiento

A continuación se describen los esquemas de tratamiento utilizados en los diferentes escenarios del cáncer de próstata ([Tabla N° 18](#)).

**Tabla N° 18: Esquemas de tratamiento sistémico en CPm**

Escenario	Rango de dosis	AUNA (Grade)
<b>CPm no expuestos a castración</b>	Triptorelina 11.25 mg una vez cada 12 semanas Triptorelina 22.5 mg una vez cada 24 semanas	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Degarelix 240 mg (dos inyecciones de 120 mg/3ml) como dosis de carga Degarelix 80 mg cada 28 días (iniciar a los 28 días de la dosis de carga)	
	TDA + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1+ Prednisona 5 mg VO BID diarios Repetir el ciclo cada 21 días hasta un total de 10 ciclos según tolerancia	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	TDA + Abiraterona 1000 mg VO diarios + Prednisona 5 mg VO BID diarios	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Bicalutamida 50 mg diarios	<b>Débil a favor</b>
<b>CPRC M0</b>	Enzalutamida 160 mg (4 cápsulas de 40 mg) VO diarias	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<b>CPRC M1</b>	Abiraterona 1000 mg VO diarios + Prednisona 5 mg VO BID diarios	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>

<b>sin compromiso visceral</b>		
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1+ Prednisona 5 mg VO BID diarios Repetir el ciclo cada 21 días hasta un total de 10 ciclos según tolerancia	<b>Fuerte a favor</b>
	Enzalutamida 160 mg (4 cápsulas de 40 mg) VO diarias	<b>Fuerte a favor</b>
<b>CPRC M1 con compromiso visceral</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1+ Prednisona 5 mg VO BID diarios Repetir el ciclo cada 21 días hasta un total de 10 ciclos según tolerancia	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Enzalutamida 160 mg (4 cápsulas de 40 mg) VO diarias	<b>Fuerte a favor</b>
	Abiraterona 1000 mg VO diarios + Prednisona 5 mg VO BID diarios	<b>Fuerte a favor</b>
	Mitoxantrona 12 - 14 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Prednisona 10 mg diarios o 5 mg VO BID diarios Repetir el ciclo cada 21 días hasta un total de 10 ciclos según tolerancia	<b>Débil a favor</b>
<b>Con exposición previa a Enzalutamida/ Abiraterona</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1+ Prednisona 5 mg VO BID diarios Repetir el ciclo cada 21 días hasta un total de 10 ciclos según tolerancia	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Abiraterona 1000 mg VO diarios + Prednisona 5 mg VO BID diarios	<b>Fuerte a favor</b>
	Enzalutamida 160 mg (4 cápsulas de 40 mg) VO diarias	<b>Fuerte a favor</b>
<b>Con exposición previa a Docetaxel</b>	Enzalutamida 160 mg (4 cápsulas de 40 mg) VO diarias	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Abiraterona 1000 mg VO diarios + Prednisona 5 mg VO BID diarios	<b>Fuerte a favor</b>
	Mitoxantrona + 12 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Prednisona 10 mg diarios o 5 mg VO BID diarios Repetir el ciclo cada 21 días hasta un total de 10 ciclos según tolerancia	<b>Débil a favor</b>
<b>Con exposición previa a Enzalutamida/ Abiraterona y Docetaxel</b>	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	<b>Débil a favor</b>
<b>CP histología células pequeñas</b>	Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Etopósido 80 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3	<b>Fuerte a favor</b>

	Repetir el ciclo cada 21 días	
	Carboplatino 6 AUC EV día 1 Etopósido 80 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Carboplatino 6 AUC EV día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
<p>BID: Dos veces al día</p>		

#### 7.6.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento

A continuación los eventos adversos o colaterales de TDA ([Tabla N° 19](#)), quimioterapia ([Tabla N° 20](#)) e inmunoterapia ([Tabla N° 21](#)).

**Tabla N° 19: Eventos adversos o colaterales de TDA**

Tipo	Evento adverso	Manejo
Terapia de privación hormonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bochornos (50-80%).</li> <li>- Pérdida de la libido (91%).</li> <li>- Disfunción eréctil.</li> <li>- Contracción de pene y testículos.</li> <li>- Pérdida de la masa y fuerza muscular.</li> <li>- Fatiga (43%).</li> <li>- Alteraciones cognitivas (47%)</li> <li>- Ginecomastia (12-28%)</li> <li>- Depresión.</li> <li>- Caída del cabello.</li> <li>- Osteoporosis (5-40%).</li> <li>- Fractura ósea.</li> <li>- Obesidad.</li> <li>- Resistencia a la insulina</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Diabetes mellitus.</li> <li>- Enfermedad cardiovascular.</li> </ul>	<p>Tamizaje y tratamiento de la osteoporosis. The National Osteoporosis Foundation Guidelines recomienda:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suplemento de calcio 1200 mg diario y vitamina D3 (800-1000 UI diario) para todos los varones &gt;50 años.</li> <li>2. Tratamiento adicional para los hombres cuando la probabilidad de a 10 años de fractura de cadera es <math>\geq 3\%</math> o la probabilidad a 10 años de una fractura mayor es <math>\geq 20\%</math>.</li> <li>3. Denosumab (60 mg SC cada 6 meses), ácido zoledrónico (5 mg EV anual) y alendronato (70 mg VO semanal) incrementan la densidad mineral ósea, disminuyen el riesgo de fractura, durante la TDA.</li> </ol> <p>Tamizaje de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular es recomendado en pacientes que están recibiendo TDA. Estas condiciones son comunes en varones ancianos y no está claro si las estrategias para el</p>



		tamizaje, prevención y tratamiento de la diabetes y enfermedad cardiovascular debe diferir de la población general.
--	--	---

**Tabla N° 20: Eventos adversos o colaterales de QT**

Tipo	Evento adverso
Docetaxel(126)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema nervioso central: toxicidad del sistema nervioso central (20% a 58%; grave: ≤6%; incluida la neuropatía)</li> <li>- Dermatológico: alopecia (56% a 76%), reacción dermatológica (20% a 48%; grave: ≤5%), enfermedad de las uñas (11% a 41%)</li> <li>- Endocrino y metabólico: retención de líquidos (incluye edema y derrame, 13% a 60%; grave: 7% a 9%; dependiente de la dosis)</li> <li>- Gastrointestinal: Estomatitis (19% a 53%; grave 1% a 8%), diarrea (23% a 43%; grave: 5% a 6%), náuseas (34% a 42%), vómitos (22% a 23 %)</li> <li>- Hematológico y oncológico: Neutropenia (84% a 99%; grado 4: 75% a 86%; nadir (mediana): 7 días, duración (neutropenia grave): 7 días; dependiente de la dosis), leucopenia (84% a 99%; grado 4: 32% a 44%), anemia (65% a 97%; dependiente de la dosis; grados 3/4: 8% a 9%), trombocitopenia (8% a 14%; grado 4: 1%; dependiente de la dosis) , neutropenia febril (≤14%; dependiente de la dosis)</li> <li>- Hepático: aumento de las transaminasas séricas (4% a 19%)</li> <li>- Hipersensibilidad: hipersensibilidad (1% a 21%; con premedicación 15%)</li> <li>- Infección: Infección (1% a 34%; dosis dependiente)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: debilidad (53% a 66%; grave: ≤18%), mialgia (3% a 23%), reacción neuromuscular (16%)</li> <li>- Respiratorio: reacción pulmonar (41%)</li> <li>- Varios: Fiebre (31% a 35%)</li> </ul>
Mitoxantrona(118)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema (10% a 30%), enfermedad cardíaca (≤18%), arritmia cardíaca (3% a 18%), cambios en el ECG (≤11%)</li> <li>- Sistema nervioso central: dolor (8% a 41%), fatiga (≤39%), dolor de cabeza (6% a 13%)</li> <li>- Dermatológicas: alopecia (20% a 61%), cambios en el lecho ungueal (≤11%)</li> <li>- Endocrino y metabólico: enfermedad menstrual (26% a 61%), amenorrea (28% a 53%), hiperglucemia (10% a 31%), aumento de peso (≤17%), pérdida de peso (≤17%), aumento de la gamma -glutamil</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>transferasa (3% a 15%)</li> <li>- Gastrointestinal: náuseas (26% a 76%), vómitos (6% a 72%), diarrea (14% a 47%), mucositis (10% a 29%; inicio: ≤1 semana), estomatitis (8% a 29 %; inicio: ≤1 semana), anorexia (22% a 25%), estreñimiento (10% a 16%), hemorragia gastrointestinal (2% a 16%), dolor abdominal (9% a 15%), dispepsia (5 % a 14%)</li> <li>- Genitourinario: infección del tracto urinario (7% a 32%), hematuria (≤11%), anomalía de la orina (5% a 11%)</li> <li>- Hematológico y oncológico: neutropenia (79% a 100%; inicio: ≤3 semanas; grado 4: 23% a 54%), leucopenia (9% a 100%), linfocitopenia (72% a 95%), anemia (≤ 75 %), disminución de la hemoglobina (≤75%), trombocitopenia (33% a 39%; grados 3/4: 3% a 4%), hematoma (≤11%), neutropenia febril (≤11%), petechia (≤11 %)</li> <li>- Hepático: aumento de la fosfatasa alcalina sérica (≤37%), aumento de las transaminasas séricas (5% a 20%)</li> <li>- Infección: infección (4% a 60%), sepsis (≤34%), infección micótica (9% a 15%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (≤24%)</li> <li>- Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre (≤22%), aumento de la creatinina sérica (≤13%)</li> <li>- Respiratorio: Infección del tracto respiratorio superior (7% a 53%), faringitis (≤19%), disnea (6% a 18%), tos (5% a 13%)</li> <li>- Varios: Fiebre (6% a 78%)</li> </ul>
--	--

**Tabla Nº 21: Eventos adversos o colaterales de inmunoterapia**

Tipo	Evento adverso
Pembrolizumab(343)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: edema periférico (14%)</li> <li>- Sistema nervioso central: fatiga (26% a 43%), cefalea (11%)</li> <li>- Dermatológico: prurito (11% a 28%), erupción cutánea (20% a 24%, inmunomediada: 1%)</li> <li>- Endocrino y metabólico: hiperglucemia (49%), hipoalbuminemia (37%), hiponatremia (10% a 37%), hipertrigliceridemia (33%), disminución del fosfato sérico (29%), aumento del potasio sérico (28%), disminución del bicarbonato sérico (22%), hipocalcemia (21%), hipotiroidismo (inmunomediado, 9% a 14%)</li> <li>- Gastrointestinal: disminución del apetito (20% a 22%), estreñimiento (19% a 22%), náuseas (13% a 22%), diarrea (18% a 20%), dolor abdominal (13% a 18%), vómitos (12% a 15%)</li> <li>- Genitourinario: infección del tracto urinario (15% a 19%), hematuria (12% a 13%)</li> <li>- Hematológico y oncológico: anemia (17% a 44%, grados 3/4: 6% a 10%), linfocitopenia (40%; grados 3/4: 9%), trombocitopenia (27%; grados 3/4: 4% ), neutropenia (24%; grados 3/4: 7%)</li> <li>- Hepático: Aumento de la fosfatasa alcalina sérica (17% a 37%), aumento de la AST sérica (24% a 28%), aumento de la ALT sérica (21%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: dolor musculoesquelético (21% a 32%), artralgia (10% a 14%)</li> <li>- Renal: aumento de la creatinina sérica (11% a 35%)</li> <li>- Respiratorio: Tos (14% a 24%), disnea (11% a 14%), infección del tracto respiratorio superior (13%)</li> <li>- Varios: Fiebre (11% a 24%)</li> </ul>

### 7.6.5 Signos de alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de cáncer de próstata están relacionados a los eventos adversos secundarios Ver [apartado N° 7.6.4](#) de eventos adversos o colaterales del tratamiento.

### 7.6.6 Criterios alta y seguimiento

No hay ensayos aleatorizados que hayan definido la estrategia de seguimiento óptima después del tratamiento inicial del cáncer de próstata localizado. El seguimiento regular del PSA sérico está indicado después del tratamiento definitivo, con posible intervención temprana si se detecta una recidiva, ya que muchas recurrencias después del tratamiento inicial pueden tratarse con éxito. La historia natural de muchos cánceres de próstata desde el momento de la recurrencia bioquímica hasta la enfermedad sintomática o la muerte a menudo se prolonga. Como tal, no todas las fallas bioquímicas requieren un tratamiento agresivo.

Al considerar estrategias de vigilancia para el cáncer de próstata, el impacto del tratamiento de la enfermedad recurrente tanto en la supervivencia general como en la calidad de vida (debe discutirse con el paciente. Las preferencias individuales del paciente y el estado general de salud son de importancia primordial para elegir una estrategia de vigilancia después del tratamiento del cáncer de próstata localizado. Si un hombre no desea tratamiento adicional o si su expectativa de vida es limitada debido a condiciones comórbidas, la detección temprana de la enfermedad recurrente solo causaría angustia psicológica y podría disminuir la calidad de vida sin afectar la supervivencia general.

Para los hombres con cáncer de próstata metastásico, la vigilancia debe estar orientada a identificar los signos y síntomas de la progresión de la enfermedad como una indicación de fracaso del tratamiento. Si bien no hay datos que guíen la frecuencia de las visitas al médico, es una práctica clínica común examinar a los hombres en intervalos de tres a seis meses, que a menudo coinciden con el momento de la administración del tratamiento con agonistas de gonadotropinas de acción prolongada. El seguimiento de los hombres que reciben quimioterapia (Docetaxel, Cabazitaxel) es más frecuente.

La medición del PSA sérico en hombres con enfermedad metastásica cada tres a seis meses es razonable; una evaluación más frecuente, que incluye estudios de imágenes, está indicada si el PSA sérico comienza a aumentar o si el paciente se queja de los síntomas.

Un componente importante del seguimiento en hombres con cáncer de próstata avanzado es la monitorización de los efectos adversos de la ablación androgénica, incluida la ginecomastia, la pérdida de ósea y la pérdida de masa muscular. Los bisfosfonatos como el Ácido Zoledrónico pueden prevenir la pérdida ósea relacionada con el tratamiento en hombres que están recibiendo terapia de privación de andrógenos, y pueden reducir el número de eventos óseos y la necesidad de radioterapia en hombres con metástasis óseas.

### 7.6.7 Pronóstico

Para la determinación del pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata, se recogen diferentes variables clínicas y patológicas, como el nivel basal de PSA, la estadificación clínica, y el puntaje de Gleason en la biopsia; sin embargo, aún se encuentran limitaciones en los diferentes sistemas de clasificación, debido a que hasta el 30 % de los pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a tratamiento curativo presentan recurrencia bioquímica(83,211,254,344).

Se han desarrollado marcadores genéticos que pretenden determinar un pronóstico mucho más preciso(344)([Tabla N° 22](#)).

**Tabla N° 22: Biomarcadores de recurrencia bioquímica asociados con el puntaje de Gleason en pacientes con cáncer de próstata localizado.**

Biomarcador	Función normal	Función aberrante en cáncer
Integrina alfa 3	Interacción entre la célula con la matriz extracelular, adhesión celular	Metástasis
Integrina b1	Interacción entre la célula con la matriz extracelular, adhesión celular	Metástasis
DAB2IP	Inhibe transición epitelial-mesenquimal, induce apoptosis	Crecimiento celular y supervivencia.
TMPRSS2-ERG	Fusión génica ausente en células normales	Desarrollo y progresión de cáncer de próstata.
NUCB2	Mantenimiento de niveles de calcio, homeóstasis energética y control del apetito en el hipotálamo	Secreción gástrica en Ca. Gástrico. Metástasis ganglionar en Ca. mama ER+
SPOP	Regula expresión génica por ubiquitinación	
HMGB1	Regulación de transcripción génica, inflamación, diferenciación celular	Proliferación, angiogénesis, metástasis.
ARSB	Regula expresión de proteoglicanos de la matriz extracelular	Proliferación celular
EZH2	Remodelamiento de cromatina y silenciamiento de genes	Proliferación, invasión, formación tumoral y metástasis.
CNR1	Modula liberación de neurotransmisores	Proliferación celular
APN	Procesamiento post-secretorio de neuropéptidos y su acceso a los receptores en la célula	Invasión, metástasis, angiogénesis
MAP3K7	Controla crecimiento celular, diferenciación y apoptosis	Desregulación de crecimiento celular y apoptosis
PTEN	Supresor tumoral, regula proliferación, supervivencia celular, estabilidad genómica,	Regula el microambiente tumoral

	migración celular, auto-renovación de células madre	
Cbx3	Reparación del DNA, empaquetamiento de cromatina, regulación génica	Regulación génica alterada
Cyr61	Adhesión, migración, proliferación, diferenciación, supervivencia celular	Migración, invasión y proliferación
SOX9	Proliferación, diferenciación celular en embriogénesis	Proliferación
SOX7	Regulación de la transcripción, degradación de B-catenina	Proliferación
TMPRSS2-ERG	Fusión génica ausente en células normales	Desarrollo y progresión de cáncer de próstata
hTERT	En células germinales mantiene la longitud telomérica y actividad basal en células somáticas normales	Síntesis de DNA telomérico para el mantenimiento de la longitud telomérica y capacidad proliferativa de células tumorales
SPINK1	Inhibición de proteasas serina, como la tripsina, para prevención prematura de zimógenos	Estimula crecimiento celular
mir-26a	Regulación de expresión génica	Expresión reducida en carcinoma hepatocelular, de tiroides, rhabdomyosarcoma y carcinoma renal de células claras. Expresión aumentada en gliomas
Biomarcadores de pronóstico en cáncer de próstata localizado, identificados en tejidos de la prostatectomía radical, células tumorales circulantes, orina, plasma y suero.		
Fuente: Natalia Acosta y cols (344).		

**- Riesgo genético en cáncer de próstata localizado.**

Actualmente existen firmas genéticas que permiten estratificar el riesgo pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata, las pruebas disponibles en el mercado son Oncotype y Polaris.

OncotypeDX Prostate cancer Assay (Genomic Health, Redwood, California, Estados Unidos) es una clasificación genómica que incluye 17 genes, 12 relacionados al cáncer y 5 genes de referencia, involucrados en las vías de señalización de andrógenos, de respuesta estromal, de organización celular y de proliferación. La medición de la actividad de estos genes brinda un resultado personalizado, denominado Genomic Prostate Score, relacionado directamente

con el grado de agresividad de la enfermedad y se puede utilizar en la clínica para determinar qué grupo de pacientes pueden ir a vigilancia activa o a tratamiento curativo. Predice la recurrencia bioquímica temprana y tardía, patología adversa y tiempo hasta la metástasis en muestras de biopsias (344–346).

Polaris, incluye 31 genes relacionado con el ciclo celular, realizado en muestras de tejido obtenido mediante resección transuretral o PR. Tiene la capacidad de predecir tanto la recurrencia bioquímica a 10 años, como la muerte posterior a la progresión en pacientes manejados con vigilancia activa(344,347).

### **7.7 Complicaciones**

A continuación se describe las complicaciones de la cirugía ([Tabla N° 23](#)) y de Radioterapia ([Tabla N° 24](#)).

**Tabla N° 23: Complicaciones de la cirugía**

Tipo	Complicación	Manejo
Prostatectomía radical	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incontinencia urinaria.</li> <li>- Disfunción eréctil.</li> </ul>	<p><b>Incontinencia urinaria :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La incontinencia urinaria puede ser reducida por la preservación de la longitud uretral más allá del ápex de la próstata y evitando el daño del esfínter distal.</li> <li>- Se recomienda ejercicios de Kegel.</li> <li>- Tratamiento de rehabilitación del piso pélvico con electroestimulación.</li> <li>- Colocación de un esfínter artificial.</li> </ul> <p><b>Disfunción eréctil.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicación con Sildenafil, Vardenafilo, Tadalafilo.</li> <li>- Inyecciones intracavernosas en el Pene.</li> <li>- Uso de Vacuum.</li> <li>- Colocación de prótesis.</li> </ul>

**Tabla N° 24: Complicaciones de la radioterapia**

Tipo	Complicación	Manejo
Radioterapia externa (348)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción sexual.</li> <li>- incontinencia urinaria.</li> <li>- Hematuria.</li> <li>- Enteropatía.</li> </ul>	<p><b>Disfunción sexual:</b> Asegurar que los varones tengan en forma temprana acceso a un especialista de en disfunción eréctil. Ofrecer inhibidores de la prostaglandina para mejorar la posibilidad de erección espontánea. Si los inhibidores de prostaglandina caen en restablecer la función eréctil o están contraindicados, dispositivos intrauretrales o inyecciones al pene o prótesis de pene como una alternativa.</p> <p><b>Incontinencia urinaria:</b> Asegurar que los varones con síntomas urinarios severos después del tratamiento tengan acceso al especialista para la evaluación, diagnóstico y tratamiento conservador. Esto puede incluir estrategias como reeducación del piso pélvico, reeducación vesical y farmacoterapia. Referir a los pacientes con incontinencia intratable a un cirujano especialista para considerar la colocación de un esfínter urinario artificial.</p> <p><b>Enteropatía:</b> Llevar investigaciones, que incluyan sigmoidoscopia flexible en varones que tienen síntomas de enteropatía inducida por radiación que excluyan enfermedad intestinal inflamatoria o neoplasia y evaluar la naturaleza de la injuria por radioterapia. Tener precaución cuando se realiza una biopsia de</p>

		la pared rectal después de la braquiterapia por el riesgo de fistulación.
--	--	---

### 7.8 Criterios de referencia y contrareferencia

El Sistema de Referencia y Contrarreferencia (SRC) es el conjunto ordenado de procedimientos asistenciales y administrativos, a través del cual se asegura la continuidad de la atención de las necesidades de salud de los usuarios, con la debida oportunidad, eficacia y eficiencia; transfiriendo de la comunidad o establecimiento de salud de menor capacidad resolutive a otro de mayor capacidad resolutive(349).

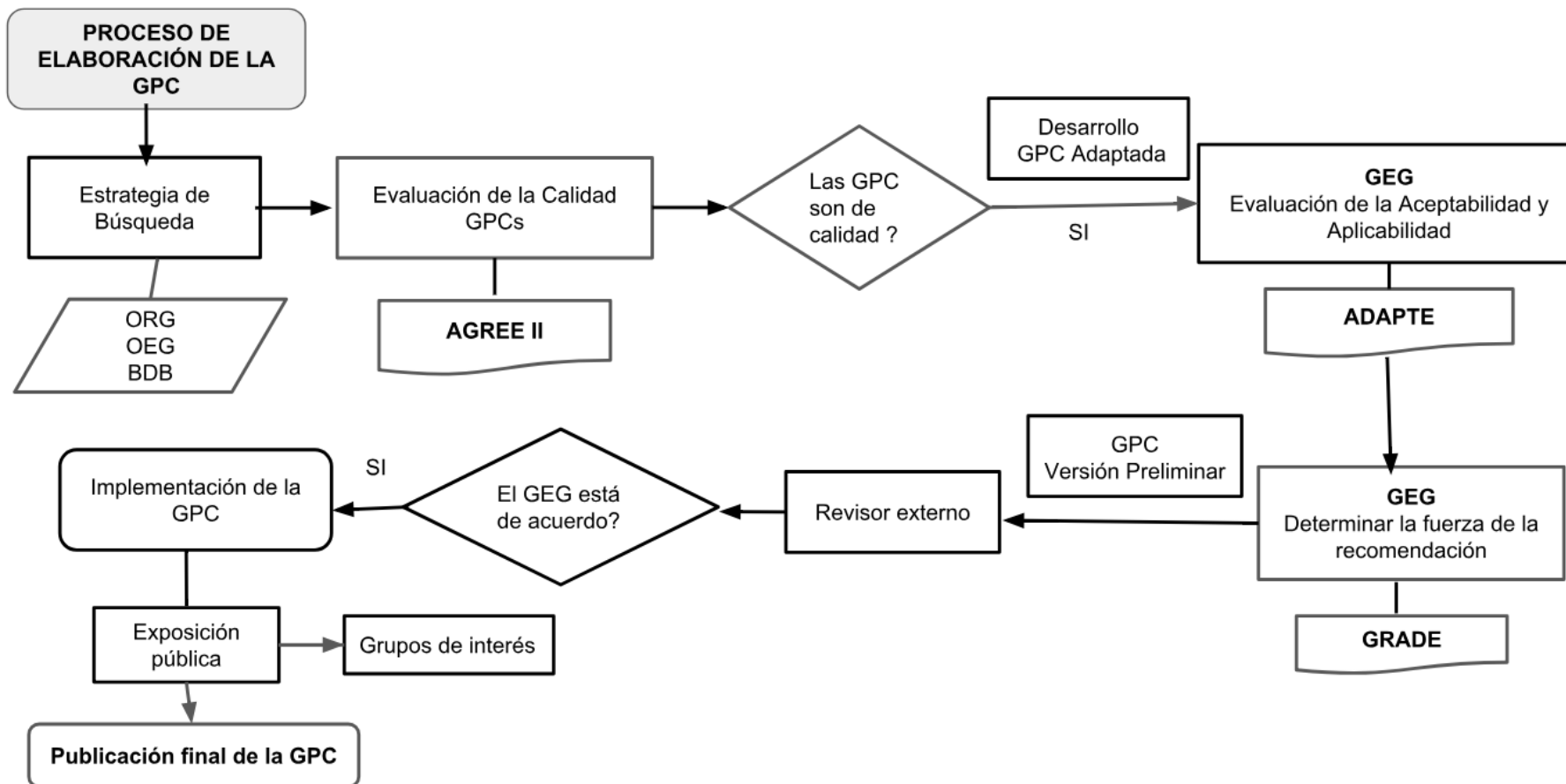
Oncosalud es una clínica de alta especialidad oncológica en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación así como una gran capacidad resolutive por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; es considerada como parte del tercer nivel de atención (III E) dentro del Sistema de Salud. Al ser una entidad privada no adopta las indicaciones de referencia y contrareferencia del Ministerio de Salud.



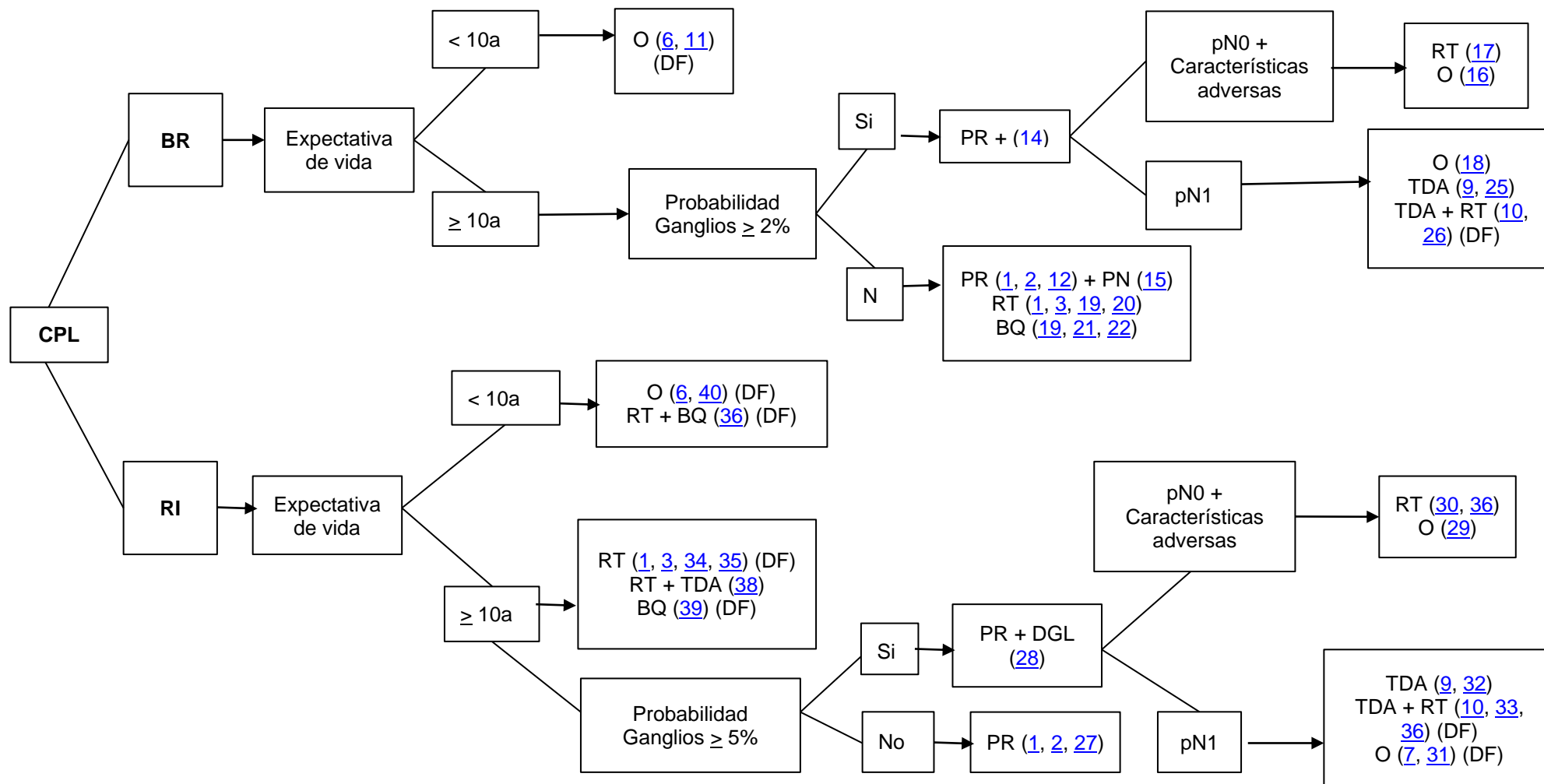


7.9 Flujoograma y/o algoritmos de manejo

Flujoograma Nº 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - AUNA

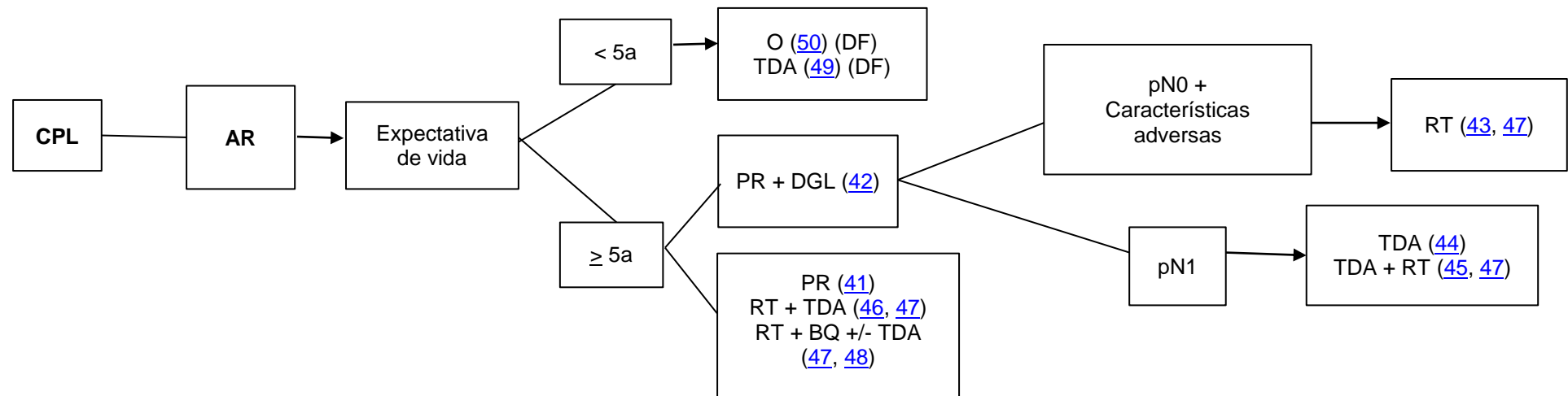


GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de la guía, ORG: Organismos recopiladores de Guía, OEG: Organismos elaboradores, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

**Algoritmo N° 2: Cáncer de próstata localizado**


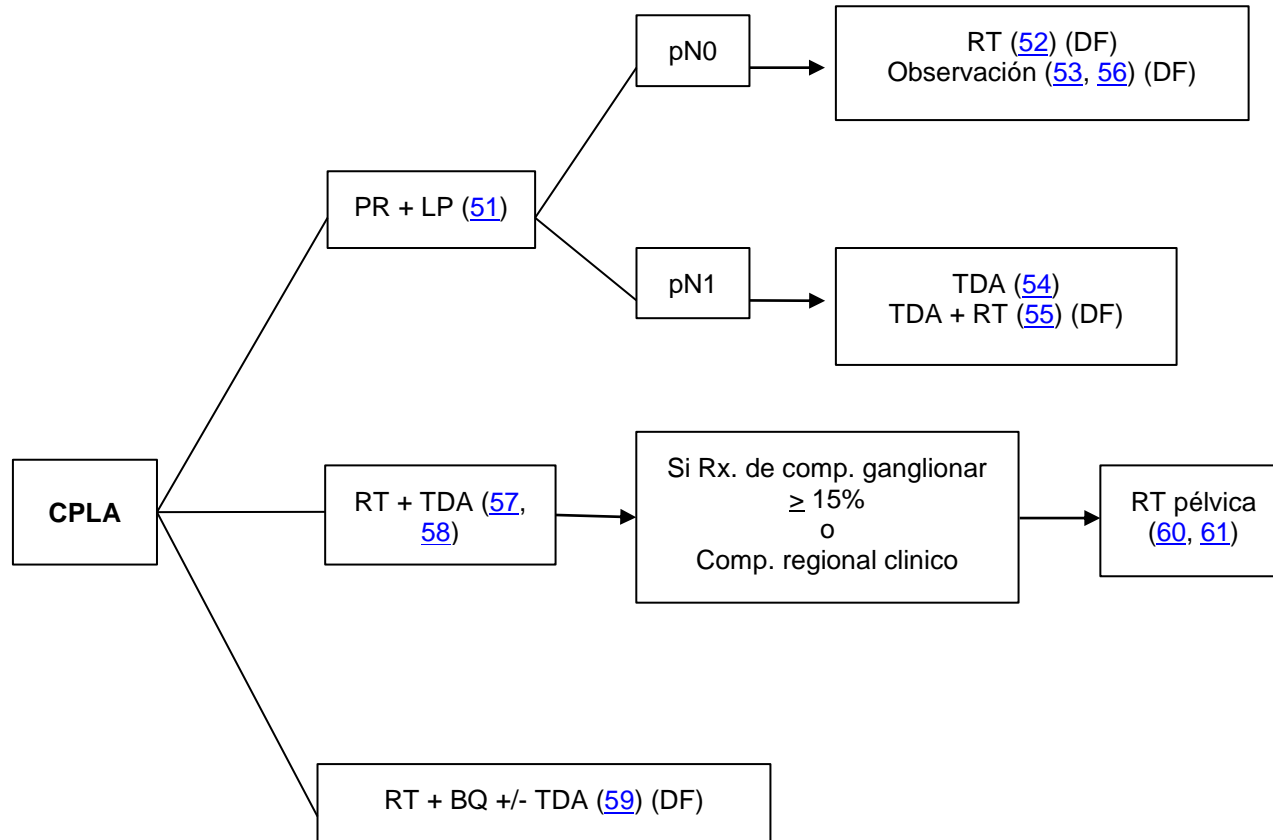
CPL: Cáncer de próstata localizado, BR: Bajo riesgo, RI: Riesgo intermedio, AR: Alto riesgo, O: Observación, RT: Radioterapia, BQ: Braquiterapia, TDA: Terapia de deprivación androgénica, DGL: Disección ganglionar linfática, PR: Prostatectomía radical, PN: Preservación nerviosa. DF: Débil a favor. **Las recomendaciones se abordan en el apartado N° 7.6.2 sección A (páginas 24- 40).** Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**.

Algoritmo N° 2: Cáncer de próstata localizado

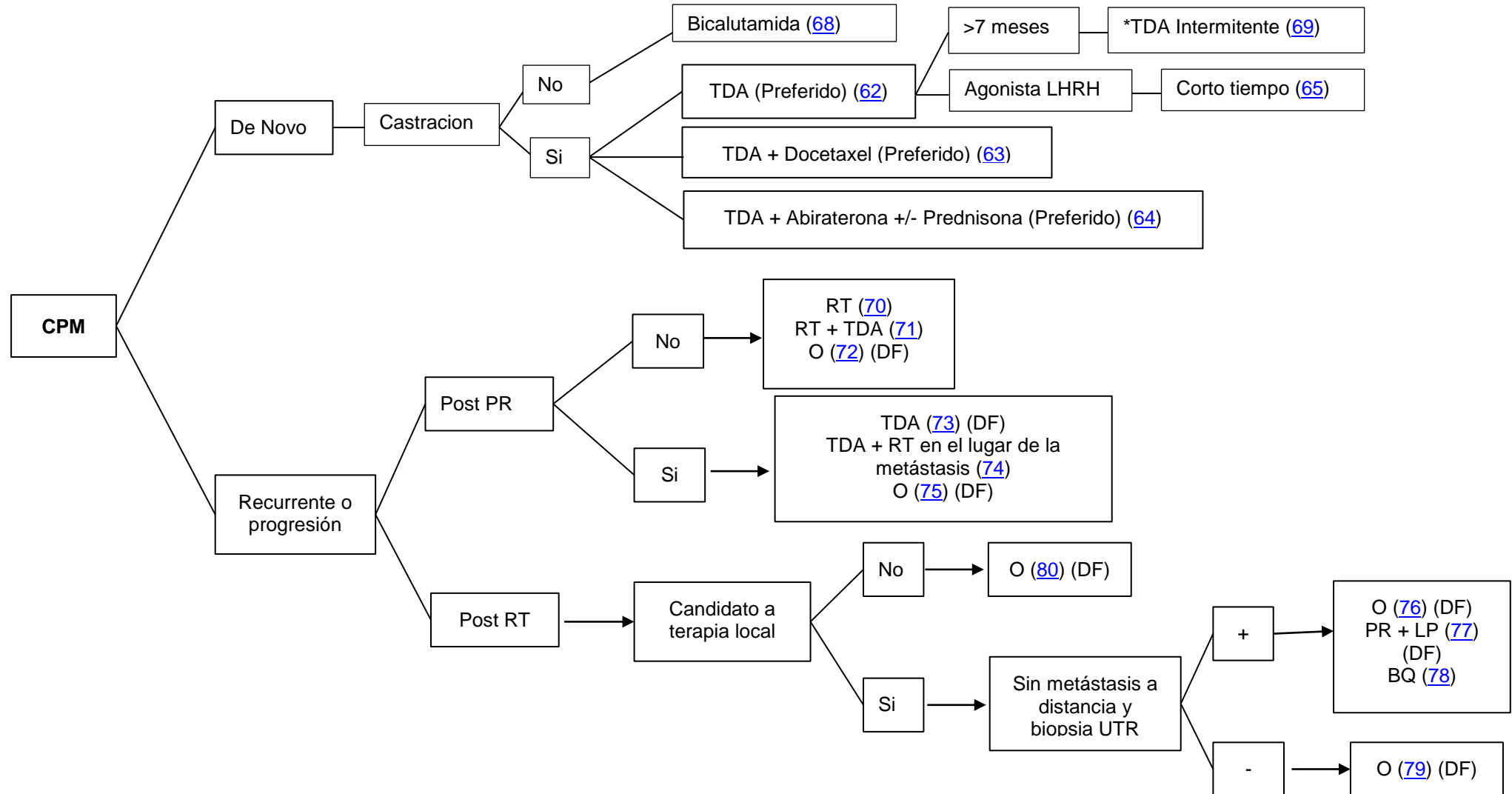


CPL: Cáncer de próstata localizado, BR: Bajo riesgo, RI: Riesgo intermedio, AR: Alto riesgo, O: Observación, RT: Radioterapia, BQ: Braquiterapia, TDA: Terapia de deprivación androgénica, DGL: Disección ganglionar linfática, PR: Prostatectomía radical, DF: Débil a favor. **Las recomendaciones se abordan en el apartado N° 7.6.2 sección A (página 40 - 45).** Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**.

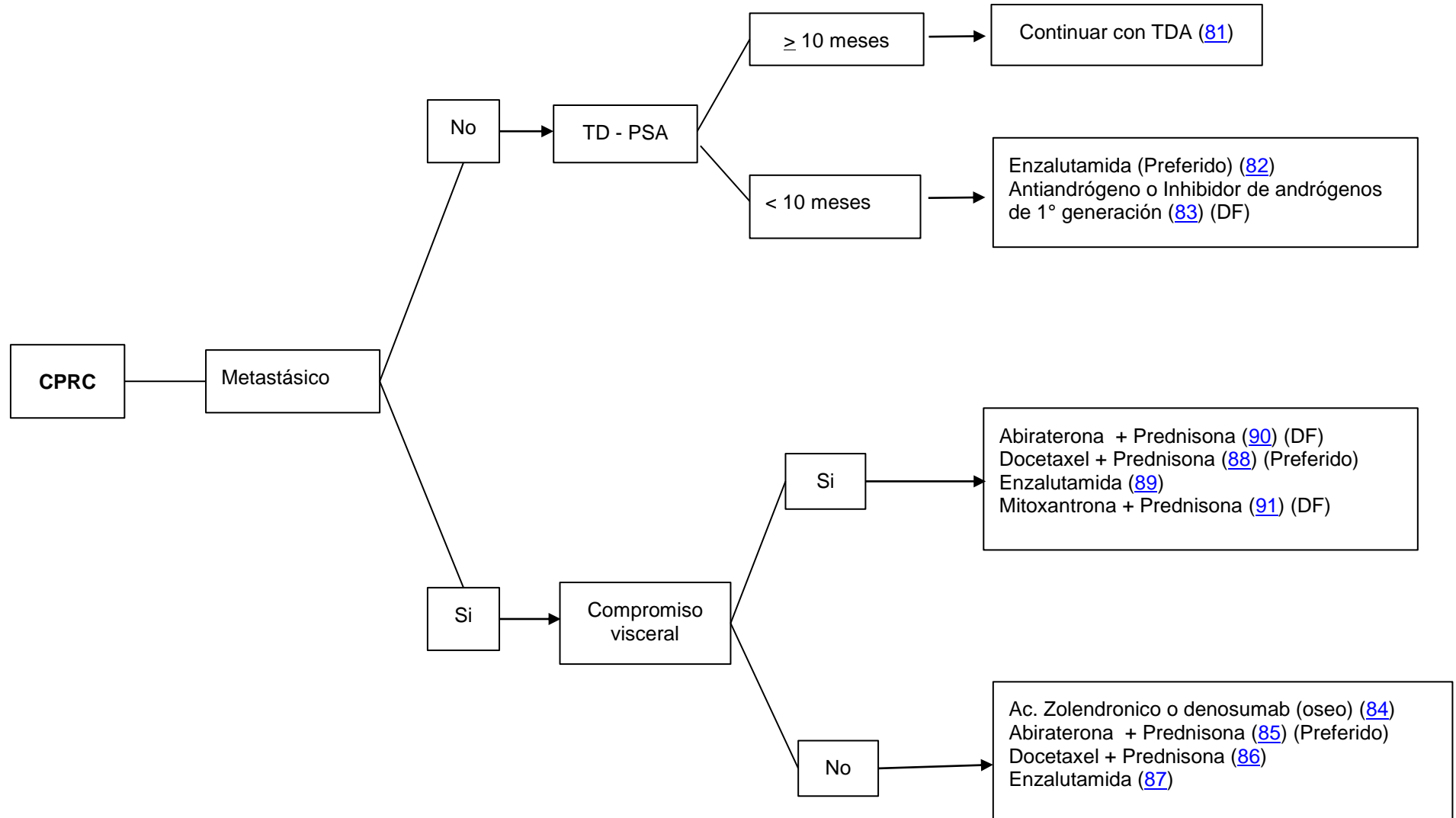
**Algoritmo N° 3: Cáncer de próstata localmente avanzado**



CPLA: Cáncer de próstata localmente avanzado, RT: Radioterapia, BQ: Braquiterapia, TDA: Terapia de deprivación androgénica, LP: Linfadenectomía pélvica, PR: Prostatectomía radical, Rx: Riesgo, Comp. compromiso. DF: Débil a favor. **Las recomendaciones se abordan en el apartado N° 7.6.2 sección B (páginas 45 - 51).** Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**.

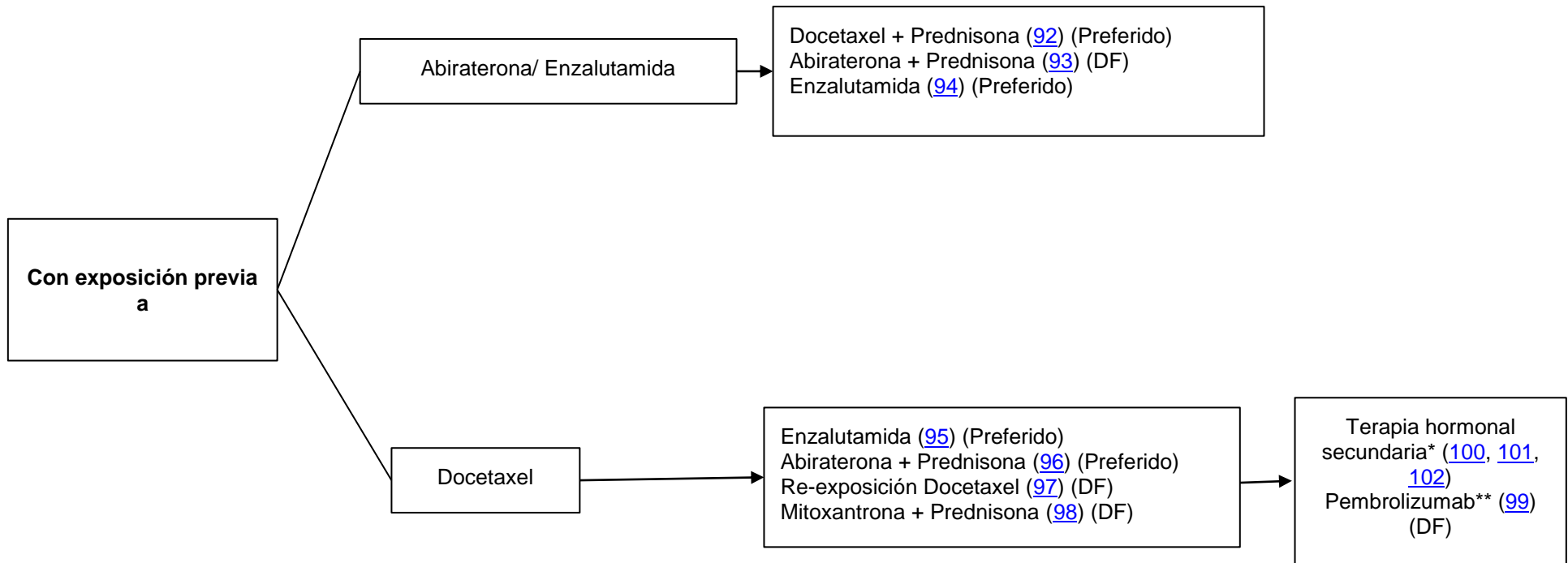
**Algoritmo N° 4: Cáncer de próstata metastásico de novo/recurrente o con enfermedad en progresión**


CPM: Cáncer de próstata metastásico, RT: Radioterapia, BQ: Braquiterapia, TDA: Terapia de deprivación androgénica, LP: Linfadenectomía pélvica, PR: Prostatectomía radical, UTR: Ultrasonido transrectal, DF: Débil a favor. **Las recomendaciones se abordan en el apartado N° 7.6.2 sección C y D (páginas 51 - 59).** Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. \*PSA<4ng/ml + asintomático

**Algoritmo N° 5: Cáncer de próstata resistente a la castración**


CPRC: Cáncer de próstata resistente a la castración, TDA: Terapia de deprivación androgénica, TD - PSA: Tiempo de duplicación del PSA, DF: Débil a favor. **Las recomendaciones se abordan en el apartado N° 7.6.2 sección E (páginas 59 - 64).** Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**.

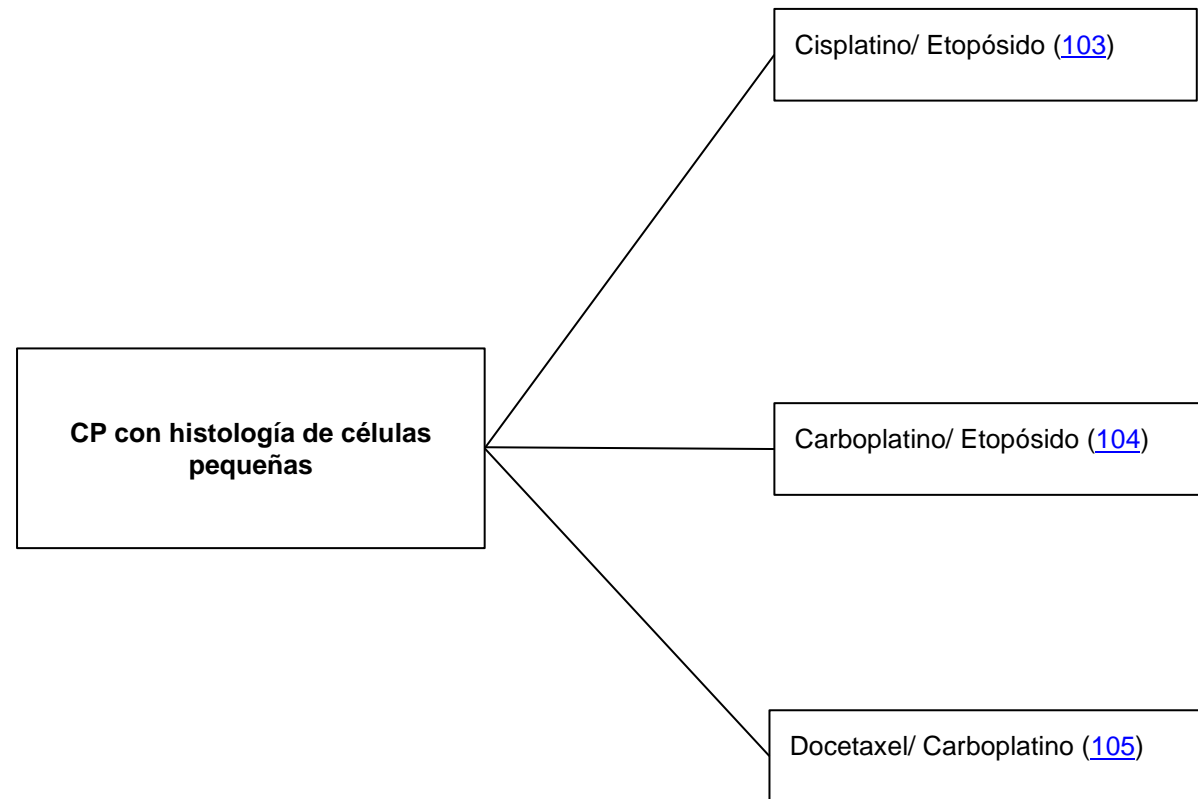
**Algoritmo N° 6: Tratamiento subsiguiente y opciones de terapia hormonal secundaria en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración**



\*Antiandrógeno, corticoide y DES, \*\*En tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital, DF: Débil a favor  
**Las recomendaciones se abordan en el [apartado N° 7.6.2 sección F y G \(páginas 64 - 67\)](#).** Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**.



**Algoritmo N° 7: Cáncer de próstata con histología de células pequeñas**



CP: Cáncer de próstata. Las recomendaciones se abordan en el [apartado N° 7.6.2 sección H \(páginas 68 - 69\)](#). Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**.

## VIII. ANEXOS

### Anexo N° 1: Listado de GPC y/o consensos sobre cáncer de próstata según búsqueda con términos MESH, organismos elaboradores y recopiladores

N°	Nombre de la GPC
1.	Thomas C, Bögemann M, König F, Machtens S, Schostak M, Steuber T, Heidenreich A. [Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 in St. Gallen : Critical review of the recommendations on diagnosis and therapy of metastatic prostate cancer by a German expert panel]. Urologe A. 2016 Jun;55(6):772-82. doi: 10.1007/s00120-016-0030-8. Review. German. PubMed PMID: 26820660.
2.	Herden J, Heidegger I, Paffenholz P, Porres D. Systemic Medical Treatment in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Recommendations for Daily Routine. Oncol Res Treat. 2015;38(12):654-68. doi: 10.1159/000442030. Epub 2015 Nov 23. Review. PubMed PMID: 26633646.
3.	Ohlmann CH, Gschwend J, Miller K; Mitglieder von AKO und die Vorstandsmitglieder der AUO. [Combined chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer : Effectiveness and update as a joint statement by the Study Group on Oncology (AKO) and the Working Group on Urological Oncology (AUO)]. Urologe A. 2015 Nov;54(11):1606-8. doi: 10.1007/s00120-015-3970-5. German. PubMed PMID: 26385244.
4.	Kang JH, Ha YS, Kim S, Yu J, Patel N, Parihar JS, Salmasi AH, Kim WJ, Kim IY. Concern for overtreatment using the AUA/ASTRO guideline on adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. BMC Urol. 2014 Apr 7;14:30. doi:10.1186/1471-2490-14-30. PubMed PMID: 24708639; PubMed Central PMCID: PMC4005471.
5.	Active surveillance for early-stage prostate cancer. Lancet. 2014 Jan 18;383(9913):188. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60058-1. PubMed PMID: 24439724.
6.	Robinson JG, Hodges EA, Davison J. Prostate-specific antigen screening: a critical review of current research and guidelines. J Am Assoc Nurse Pract. 2014 Oct;26(10):574-81. doi: 10.1002/2327-6924.12094. Epub 2014 Jan 8. PubMed PMID: 24399687.
7.	Dyer M, Rinaldi F, George E, Adler AI. NICE guidance on abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Lancet Oncol. 2012 Aug;13(8):762-3. PubMed PMID: 23024987
8.	Jilani A, George E, Adler AI. NICE guidance on cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Lancet Oncol. 2012 Jun;13(6):573-4. PubMed PMID: 22833888.
9.	Arranz Arijá JÁ, Cassinello Espinosa J, Climent Durán MÁ, Rivero Herrero F; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer. Clin Transl Oncol. 2012 Jul;14(7):520-7. PubMed PMID: 22721797.
10.	Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 2.2017. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf</a>

11.	Guideline Prostate cancer: diagnosis and management. NICE 2014. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-recommendations</a>
12.	Guideline on Prostate Cancer. EUA-ESTRO-SIOG, 2016. <a href="https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf">https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf</a>
13.	Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. C. Parker, S. Gillessen, A. Heidenreich, A. Horwich, ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2015 Sep; 26 (Suppl 5): v69–v77. Published online 2015 Jul 22. doi: 10.1093/annonc/mdv222.
14.	Clinically localized Prostate Cancer Guideline. AUA/ASTRO/SUO, 2017. <a href="http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017)">http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017)</a>
15.	Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. Chris Morash, Rovena Tey, Chika Agbassi, Laurence Klotz, Tom McGowan, John Srigley, Andrew Evans. Can Urol Assoc J. 2015 May-Jun; 9(5-6): 171–178. doi: 10.5489/cuaj.2806 PMC4479637
16.	Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin positive. CANCER CARE ONTARIO, 2014. <a href="https://www.cancercareontario.ca/en/content/adjuvant-radiotherapy-post-prostatectomy-t3-or-margin-positive-prostate-cancer">https://www.cancercareontario.ca/en/content/adjuvant-radiotherapy-post-prostatectomy-t3-or-margin-positive-prostate-cancer</a>
17.	Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. Stephen J. Freedland, R. Bryan Rumble, Antonio Finelli, Ronald C. Chen, Susan Slovin, Mark N. Stein, David S. Mendelson, Colin Wackett, Howard M. Sandler, American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2014 Dec 1; 32(34): 3892–3898. Published online 2014 Nov 3. doi: 10.1200/JCO.2014.58.8525
18.	Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. Michael S. Cookson, William T. Lowrance, Mohammad H. Murad, Adam S. Kibel, American Urological Association. J Urol. 2015 Feb; 193(2): 491–499. Published online 2014 Oct 31. doi: 10.1016/j.juro.2014.10.104
19.	Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. Ethan Basch, D. Andrew Loblaw, Thomas K. Oliver, Michael Carducci, Ronald C. Chen, James N. Frame, Kristina Garrels, Sebastien Hotte, Michael W. Kattan, Derek Raghavan, Fred Saad, Mary-Ellen Taplin, Cindy Walker-Dilks, James Williams, Eric Winquist, Charles L. Bennett, Ted Wootton, R. Bryan Rumble, Stacie B. Dusetzina, and Katherine S. Virgo. Journal of Clinical Oncology 2014 32:30, 3436-3448
20.	Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Katherine S. Virgo, Ethan Basch, D. Andrew Loblaw, Thomas K. Oliver, R. Bryan Rumble, Michael A. Carducci, Luke Nordquist, Mary-Ellen Taplin, Eric Winquist, and Eric A. Singer Journal of Clinical Oncology 2017 35:17, 1952-1964

**Anexo N° 2: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE**

El ADAPTE es una herramienta que permite evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de una recomendación en el contexto local. Los expertos evaluaron las recomendaciones a través de 4 ítems; colocando sí, no o dudoso según su apreciación. Las recomendaciones consideradas como dudoso o no en los ítems del 1 al 3 y como sí en el ítem 4, se presentaron a discusión con el fin de lograr un consenso formal y decidir si se modifica, mantiene o elimina la recomendación.

N° R	RECOMENDACIÓN OBSERVADA	N° ITEM(S) OBSERVADO(S)	RECOMENDACIÓN FINAL
<b>A. Cáncer de próstata localizado</b>			
1.	En pacientes con cáncer de próstata localizado, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical o radioterapia externa como alternativas de manejo con intención curativa. <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC-Colombia)(Nivel de evidencia 2a, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	2	<p><b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de próstata localizado, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical o radioterapia como alternativas de manejo con intención curativa. <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC-Colombia) (Nivel de evidencia 2a, EUA/ASTRO/SIOG)</b></p> <p>Los expertos consideran que ambas opciones de tratamiento en CP localizado son aceptables y sugirieron eliminar el término “externa” con el fin de incluir todas las modalidades de radioterapia.</p>
6.	En pacientes con cáncer próstata localizado elegibles para tratamiento curativo local y con corta expectativa de vida, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	1, 2, 3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos mantienen la recomendación basado en el alto riesgo de comorbilidad y otras causas de mortalidad no asociada al CP en el paciente con CP localizado y con corta expectativa de vida.</p>
9.	En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica en quienes se detecta compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> terapia adyuvante de deprivación androgénica. <b>(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	1, 2, 3	<p><b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica y se detecta compromiso ganglionar patológico (pN1), <b>se recomienda</b> terapia adyuvante de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 1b, EAU/ESTRO/SIOG)</b></p> <p>Los expertos consideran que en pacientes con compromiso ganglionar regional posterior a la cirugía, la TDA inmediata es una opción de</p>

			manejo adicional en este escenario.
<b>i. Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo</b>			
14.	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida $\geq 10$ años, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica, si la probabilidad de metástasis ganglionar es $\geq 2\%$ como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>	1, 2, 3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos aceptan que no es una práctica frecuente utilizar nomogramas para la toma de decisión sobre linfadenectomía pélvica (LP), pero si consideran que es una herramienta válida con capacidad de reducir LP innecesarias; por lo que mantienen la recomendación.
16.	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida $\geq 10$ años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1,2	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos concuerdan que en pacientes con bajo riesgo sin compromiso ganglionar post PR pero con características adversas como extensión extracapsular, márgenes quirúrgicos positivos, compromiso de vesícula seminal y PSA detectable; la observación es una opción de manejo ya que los estudios al momento sobre RT adyuvante solo han demostrado reducir la falla locoregional. Estamos en espera del estudio RAVES (NCT#008600652) para definir si hay un verdadero beneficio en sobrevida con RT adyuvante.
20.	En pacientes con cáncer próstata local de bajo riesgo, <b>se recomienda</b> ajustar la dosis de radioterapia de 72 a 74 Gy. <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia)</b>	1	<b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, <b>se recomienda</b> una dosis de radioterapia externa a la próstata $> 76$ Gy en 38 fracciones. <b>(Punto de buena práctica)</b>
	En pacientes con cáncer próstata local de bajo riesgo, <b>se recomienda</b> radioterapia a dosis de 74 a 78 Gy. <b>(Nivel de evidencia 1a, EUA/ESTRO/SIOG)</b>		Las guías de prácticas clínica difieren en las dosis recomendadas según consenso de cada centro. El Departamento de Radioterapia de Oncosalud - Auna, ha concertado una reunión extraordinaria con el fin de estandarizar el manejo de RT según estratificación de riesgos. Los acuerdos se han considerado como puntos de buena práctica en la presente guía.
22.	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo sin resección transuretral de próstata, buen score internacional de síntomas prostáticos y un volumen prostático $> 50$ ml, <b>se recomienda</b> braquiterapia como una opción de	1	<b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo sin resección transuretral de próstata, buen score internacional de síntomas prostáticos ( $< 20$ puntos) y un volumen prostático $< 50$ ml, <b>se</b>

	manejo. <b>(Nivel de evidencia 2a, EUA/ESTRO/SIOG)</b>		<b>recomienda</b> braquiterapia como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2a, EUA/ESTRO/SIOG)</b>  Los expertos basados en la evidencia disponible, consideran que la braquiterapia es una opción válida siempre y cuando la próstata sea < 50 ml.
23.	En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, <b>no se recomienda</b> terapia de deprivación androgénica de inicio. <b>(Nivel de evidencia 1+, GPC- Colombia)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Según consenso no se recomienda TDA en pacientes con CP localizado de bajo riesgo. TDA debe ser utilizado solo para paliar los síntomas de la enfermedad o prevenir los síntomas inminentes asociados a enfermedad progresiva.
<b>ii. Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio</b>			
28.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio sometido a prostatectomía radical con riesgo de compromiso ganglionar >5%, <b>se recomienda</b> linfadenectomía pélvica ampliada. <b>(Nivel de evidencia 2b, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	1,2,3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Similar a la recomendación previa sobre nomogramas para predecir el riesgo de compromiso ganglionar; es una herramienta válida que debe ser considerada para la toma de decisión en conjunto con la preferencia del paciente.
30.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq$ 10 años y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	2	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos estuvieron de acuerdo con esta modalidad de manejo en pacientes con características adversas después de la prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, mencionando que aún la evidencia no es contundente al precisar a qué tipo de pacientes se les puede ofrecer tratamiento adyuvante sin llegar al sobretratamiento ya que todavía se encuentran pendientes los resultados del estudio RAVES, el cual fue diseñado para determinar el valor de RT adyuvante en pacientes con características de alto riesgo luego de la cirugía.
37.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida < 10 años, <b>se sugiere</b> radioterapia externa con braquiterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	2	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Lo expertos estuvieron de acuerdo que a los pacientes de riesgo intermedio con expectativa de vida mayor de 10 años se les puede brindar braquiterapia como alternativa de tratamiento. Esto apoyado en el estudio fase III NRG oncology/RTGO 0232 donde no se evidenció diferencia en la sobrevida libre de progresión al añadir RT externa a la

			braquiterapia.
38.	En pacientes con cáncer de próstata local de riesgo intermedio con esperanza de vida $\geq 10$ años, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>	1,2,3	<p><b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica durante 4 a 6 meses como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1b, EUA/ESTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo con esta modalidad de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable, ya que el estudio fase III RTOG 94-08, incluyó pacientes de bajo tamaño tumoral como T1. Ya que, la evidencia no ha mostrado el valor predictivo de la edad (expectativa de vida <math>\geq 10</math> años) para esta modalidad de tratamiento.</p>
40.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $< 10$ años, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b>	1,2,3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos estuvieron de acuerdo con esta recomendación, ya que la evidencia principalmente devenida del estudio PIVOT, no mostró beneficio en la mortalidad por todas las causas e inclusive en la mortalidad específica por cáncer en el subgrupo de pacientes de riesgo intermedio.</p>
<b>iii. Cáncer de próstata localizado de alto riesgo</b>			
48.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con braquiterapia asociado o no a terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos estuvieron de acuerdo en la asociación de radioterapia con braquiterapia como modalidad de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio; sin embargo, como se señala en la guía de la Asociación Americana de Urología, el beneficio en la sobrevida de añadir TDA no ha sido demostrado en ensayos randomizados.</p>

49.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con solo síntomas locales o una expectativa de vida corta, <b>se sugiere</b> terapia de deprivación androgénica de inicio como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b>	1,2,3	<p><b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de próstata local de alto riesgo con solo síntomas locales y una esperanza de vida corta, <b>se recomienda</b> terapia de deprivación androgénica de inicio como una opción de tratamiento. <b>(Nivel de evidencia grado A, AUA/ASTRO/SUO)</b></p> <p>Los expertos mencionaron que TDA no es recomendable en cáncer de próstata localizado como primera opción de tratamiento primero por la resistencia que se genera y segundo por los efectos adversos; sin embargo en pacientes seleccionados con poca expectativa de vida y con síntomas que requieran manejo de los mismos, podemos considerar el uso de TDA sopesando el riesgo beneficio (la recomendación incide que debe cumplirse esos dos criterios: expectativa de vida corta y presencia de síntomas locales).</p>
50.	En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con expectativa de vida $\leq 5$ años y asintomático, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia grado C, AUA/ASTRO/SUO)</b>	1,2,3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos mencionaron que la observación es una opción de manejo en pacientes con poca expectativa de vida y asintomáticos, sin embargo la opción de manejo será tomada en consenso con el paciente y el profesional que lo atiende.</p>
<b>B. Cáncer de próstata localmente avanzado</b>			
52.	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> radioterapia externa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b> El estudio RAVES, nos permitirá confirmar el beneficio de RT luego de cirugía, al momento es una opción de manejo a considerar, no superior a observación.</p>
53.	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	2	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos recomendaron que algunos pacientes pueden recibir RT de rescate, ya que a pesar de que la evidencia es mayor y a favor de RT adyuvante inmediata, aún falta los resultados del estudio RAVES, el cual fue diseñado para determinar el valor de RT adyuvante en pacientes con características de alto riesgo luego de la cirugía.</p>



54.	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos sugirieron incidir en el tiempo de la TDA.
57	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG) (Nivel de evidencia 2++, GPC-Colombia)</b>	2	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos recomendaron incidir en el tiempo de la TDA, además concordaron las dosis de RT y braquiterapia para este escenario, lo cual se menciona en la recomendación 58.
59.	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, <b>se sugiere</b> radioterapia externa con braquiterapia asociado o no a terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	2	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción adicional de manejo. Sin embargo, esta deberá tener una fuerza de recomendación Débil a favor.
60.	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado sometidos a radioterapia asociado a terapia de deprivación androgénica con un riesgo > 15% de compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia pélvica. <b>(Recomendación, NICE)(Nivel de evidencia 2++, GPC- Colombia)</b>	2	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Luego de mostrar la evidencia sobre la importancia de RT pélvica para el control de sobrevida libre de enfermedad bioquímica en pacientes con riesgo de compromiso ganglionar catalogado a través de fórmulas y/o nomogramas. Se decide mantener la recomendación.
61.	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar clínico (cN+), <b>se recomienda</b> radioterapia externa con extensión pélvica asociado a terapia de deprivación androgénica prolongada como una opción de manejo <b>(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	2, 3	<b>Se modifica la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con compromiso ganglionar regional, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con extensión pélvica asociado a terapia de deprivación androgénica durante 2 a 3 años como una opción de manejo <b>(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>  Los expertos consideran que la RT externa más extensión pélvica con o sin TDA es una opción de manejo solo en pacientes con compromiso ganglionar regional es decir CP localmente avanzado.
<b>C. Cáncer de próstata metastásico de novo</b>			
<b>i. Cáncer de próstata metastásico no expuestos a castración</b>			

62.	En pacientes con cáncer de próstata metastásico con o sin síntomas, <b>se sugiere</b> terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo.( <b>Categoría 2A, NCCN</b> ) ( <b>Recomendación, NICE</b> )( <b>Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG</b> )( <b>Nivel de evidencia 1++</b> , GPC-Colombia)	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción adicional de manejo. Sin embargo, esta deberá tener una fuerza de recomendación Débil a favor.
64	En pacientes con cáncer de próstata metastásico, <b>se recomienda</b> terapia de deprivación androgénica más Abiraterona con o sin Prednisona como una opción de manejo. ( <b>Categoría 1, NCCN</b> )	3, 4	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción adicional de manejo.
66.	En pacientes con cáncer de próstata metastásico, <b>no se recomienda</b> bloqueo androgénico combinado como tratamiento de primera línea. ( <b>Recomendación, NICE</b> )	1, 2	<b>Se modifica la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de próstata metastásico sin gran carga tumoral, <b>no se recomienda</b> bloqueo androgénico combinado como tratamiento de primera línea. ( <b>Recomendación, NICE</b> )  Los expertos por unanimidad consideran que a pesar de existir un beneficio discreto en SG con el bloqueo androgénico combinado (BAC) y no ser costo efectivo según lo evaluado por la guía NICE; es una opción de manejo que debería considerarse en base al estudio fase III, doble ciego, multicéntrico que evaluó BAC con Bicalutamida vs. monoterapia con un agonista LHRH. Tras una mediana de seguimiento de 2.4 años el BAC prolonga el tiempo hasta la progresión y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento significativamente ( $p < 0.001$ ). El análisis de sobrevida luego de 5.2 años de seguimiento, fue a favor del BAC (Análisis regresión de Cox: HR, 0.78; IC 95%, 0.60-0.99; $p = 0.0498$ ; log-rank test: $p = 0.0425$ )(1).  Definición de gran carga tumoral: Metástasis visceral y/o 4 ó más metástasis óseas con al menos 1 metástasis fuera de la pelvis o columna vertebral(2).
67.	En pacientes con cáncer de próstata metastásico, <b>no se recomienda</b> monoterapia con un antiandrógeno. ( <b>Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG</b> )	1,2,3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al no considerarla como una opción de manejo.

<b>D. Cáncer de próstata recurrente o con enfermedad en progresión</b>			
<b>i. Recurrencia post-prostatectomía radical</b>			
72.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía sin metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	3, 4	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción de manejo.
75.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-prostatectomía con metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	1,2,3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción de manejo. Sin embargo, esta deberá tener una fuerza de recomendación Débil a favor
<b>ii. Recurrencia post-radioterapia</b>			
76.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por ultrasonido transrectal (UTR) y sin metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 2+, GPC- Colombia)</b>	1,2,3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción de manejo. Sin embargo, esta deberá tener una fuerza de recomendación Débil a favor
77.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	2,3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción de manejo.
78.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> braquiterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	2, 3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción de manejo.

79.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia negativa por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo.( <b>Categoría 2A, NCCN</b> )	2,3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción de manejo.
80.	En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia no candidatos a terapia local, <b>se sugiere</b> observación como una opción de manejo.( <b>Categoría 2A, NCCN</b> )(Nivel de evidencia 2b, EUA/ASTRO/SIOG)	2,3	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción de manejo.
<b>E. Cáncer de próstata resistente a la castración</b>			
<b>iii. Cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral</b>			
91.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis con compromiso visceral, <b>se recomienda</b> Mitoxantrona con Prednisona como una opción de manejo. ( <b>Categoría 2A, NCCN</b> )(Recomendación, ASCO - CCO)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción adicional de manejo. Sin embargo, esta deberá tener una fuerza de recomendación Débil a favor.
<b>F. Tratamiento sistémico subsiguiente en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración</b>			
<b>ii. Con exposición previa a Docetaxel</b>			
98.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Docetaxel, <b>se sugiere</b> Mitoxantrona con Prednisona como una opción de manejo. ( <b>Categoría 2A, NCCN</b> )	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción adicional de manejo. Sin embargo, esta deberá tener una fuerza de recomendación Débil a favor.
99.	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Enzalutamida/Abiraterona, <b>se recomienda</b> Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA	1, 2 y 3	<b>Se modifica la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Enzalutamida/Abiraterona/ Docetaxel, <b>se sugiere</b> Pembrolizumab en

	<p>o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p> <p>En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Docetaxel, <b>se recomienda</b> Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p>		<p>tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p> <p>Los expertos consideran que la aprobación por FDA de Pembrolizumab en todos los cánceres con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital es un punto a considerar según el estudio Fase Ib con 23 pacientes diagnosticados de CPRC que fallaron a terapias previas. Tras una mediana de seguimiento de 33 semanas, 14 (61%) presentaron eventos adversos y 3 (13%) presentaron toxicidad grado 3-4. En relación a la eficacia la tasa de enfermedad estable fue de 39% y la mediana de SG de 8 meses con una SLP a 6 meses del 39%(3). Al momento la evidencia permite catalogar esta recomendación como Débil a favor.</p>
<b>G. Opciones de terapia hormonal secundaria en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración</b>			
101.	<p>En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, <b>se sugiere</b> corticoides como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, NICE)(Recomendación, ASCO-CCO)</b></p>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción adicional de manejo. Sin embargo, esta deberá tener una fuerza de recomendación Débil a favor.</p>
102.	<p>En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, <b>se sugiere</b> DES u otro estrógeno como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b> Los expertos están de acuerdo con mantener la recomendación al considerarla como una opción adicional de manejo. Sin embargo, esta deberá tener una fuerza de recomendación Débil a favor.</p>
<p>Ítems: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.</p>			

RECOMENDACIONES ELIMINADAS	N° ITEM(s) OBSERVADO(s)	RECOMENDACIÓN FINAL
En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo con esperanza de vida $\geq 10$ años, <b>se recomienda</b> vigilancia activa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO-2014)(Nivel de evidencia 2a, EAU/ESTRO/SIOG)</b>	4	Los expertos optaron por eliminar las recomendaciones sobre vigilancia activa ya que no se cuenta al momento con un proceso estandarizado del mismo. Además la poca aceptación de la población a realizarse biopsias seriadas y no contar con cobertura que garantice el correcto seguimiento de los pacientes, son limitantes para poder brindar una recomendación.
En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo, <b>se recomienda</b> vigilancia activa como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2++, GPC - Colombia)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>		
En pacientes con cáncer próstata localizado de bajo riesgo en vigilancia activa y presenten elevación de los niveles de PSA o elevación en el patrón de Gleason durante el seguimiento, <b>se recomienda</b> tratamiento con intención curativa. <b>(Nivel de evidencia 2+, GPC- Colombia)(Recomendación, CCO-2014)(Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>		
En pacientes con cáncer de próstata local de riesgo intermedio con Gleason 3+4 = 7, <b>se recomienda</b> vigilancia activa. <b>(Recomendación, CCO-2014) (Nivel de evidencia grado C, AUA/ASTRO/SUO)</b>		
En pacientes con cáncer próstata localizado de riesgo intermedio, <b>se recomienda</b> radioterapia a una dosis de 72 a 78 Gy. <b>( Nivel de evidencia 1+, GPC Colombia)</b>	1,2,3	Los expertos en base a la evidencia consensuaron otro esquema de dosis de RT, se detalla en la recomendación N° 35 y 36.
En pacientes con cancer de prostata local de riesgo intermedio, <b>se recomienda</b> criocirugía como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia grado C, AUA/ASTRO/SUO)</b>	3,4	Los expertos aceptaron que la criocirugía ofrece tasa de PSA indetectables y una SG considerable según estudios prospectivos no randomizados, pero optaron por eliminar la recomendación ya que no contamos al momento con el equipo en la institución

En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con expectativa de vida $\geq 10$ años y una probabilidad de metástasis ganglionar $\geq 2\%$ , <b>se recomienda</b> prostatectomía radical con o sin linfadenectomía pélvica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	Los expertos en consenso acordaron como punto de corte $\geq 5\%$ en el nomograma para ofrecer LP a pacientes con CP de riesgo intermedio así como una expectativa de vida $\geq 10$ años para ofrecer PR. Ambos escenarios se han considerado como recomendaciones dentro de la guía, siendo necesario excluir la recomendación en mención.
En pacientes con cáncer de próstata local de alto riesgo y compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> observación expectante como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	Los expertos no estuvieron de acuerdo en forma unánime de observar a un paciente con cáncer de próstata localizado de alto riesgo con compromiso ganglionar posterior a la cirugía, la evidencia mostrada para esta modalidad de manejo es débil, especialmente devenida de estudios retrospectivos. Hubo consenso que en este grupo de pacientes siempre debemos ofrecer algún tipo de tratamiento adyuvante a menos que exista alguna contraindicación.
En pacientes con cáncer de próstata local de alto riesgo y características adversas pero sin compromiso ganglionar luego de la cirugía, <b>se recomienda</b> observación expectante como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	Los expertos no estuvieron de acuerdo con esta modalidad de manejo en pacientes con características adversas después de la prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, mencionando que aún la evidencia no es contundente al precisar a qué tipo de pacientes se les podría observar.
En pacientes con cáncer de próstata local de riesgo intermedio con esperanza de vida $< 10$ años, <b>se recomienda</b> radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia grado B, AUA/ASTRO/SUO)</b>	1,2,3	Los expertos consideran que la indicación de RT externa y TDA se aborda en la recomendación N° 33, optando por eliminar esta recomendación.
En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, <b>se recomienda</b> radioterapia externa en modalidades que aseguren dosis apropiadas entre 72 a 78 Gy con terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2++, GPC- Colombia)</b>	2	Los expertos consensuaron una dosis de RT asociado a braquiterapia en este escenario clínico. La nueva recomendación considerada como punto de buena práctica clínica es la N° 58..
En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado asintomáticos con tiempo de duplicación de PSA $> 12$ meses, un PSA $< 50$ ng/ml y un tumor pobremente diferenciado, <b>se recomienda</b> terapia de deprivación androgénica <b>diferida</b>	1	Según consenso de expertos, en el escenario de CP localmente avanzado la opción de observación e indicación de TDA diferida basado en el nivel de PSA inicial y el tiempo de duplicación solo se basa en un estudio retrospectivo siendo la evidencia de baja calidad para poder

como una opción de manejo.(Nivel de evidencia 1b, EUA/ASTRO/SIOG)		brindar una recomendación en este grupo de pacientes.
En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (cN0), <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	1	
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, <b>se recomienda</b> Ketoconazol + Hidrocortisona como una opción de manejo.(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO - CCO)	1	Según consenso de expertos, la terapia con Ketoconazol más Hidrocortisona se elimina en el escenario resistente a la castración. Aunque el estudio fase III que evaluó el retiro del AA vs. Ketoconazol más retiro del AA favoreció al brazo de Ketoconazol con una respuesta bioquímica del 11% vs. 27% (p=0.0002) y una respuesta objetiva del 2% vs. 20 % (p=0.02); éste no logró impacto en SG(4). Aunado a que contamos con nuevas drogas con eficacia superior y menor toxicidad en este escenario, se acordó en eliminar la recomendación.
En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> criocirugía como una opción de manejo.(Categoría 2A, NCCN)	3,4	Los expertos aceptaron a la criocirugía como una opción de manejo, sin embargo no se cuenta con el equipo en la institución, por lo tanto esta recomendación se elimina.
En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia positiva por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> ultrasonido focal de alta intensidad como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	3,4	Los expertos aceptaron el ultrasonido focal de alta intensidad como una opción de manejo, sin embargo no se cuenta con el equipo en la institución, por lo tanto esta recomendación se elimina.
En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia negativa por UTR y sin metástasis a distancia, <b>se recomienda</b> terapia de privación androgénica como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	1, 2	Los expertos no estuvieron de acuerdo de forma unánime en indicar terapia de privación androgénica a un paciente con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia candidatos a terapia local con biopsia negativa por UTR y sin metástasis a distancia, pues la evidencia mostrada de los dos estudios retrospectivos con poblaciones pequeñas no es suficiente.
En pacientes con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia no candidatos a terapia local, <b>se recomienda</b>	1, 2	Los expertos no estuvieron de acuerdo en forma unánime en indicar



terapia de deprivación androgénica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>		terapia de deprivación androgénica a un paciente con cáncer de próstata con recurrencia post-radioterapia no candidatos a terapia local pues la evidencia mostrada no es suficiente.
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis con un tiempo de duplicación PSA $\leq$ 10 meses, <b>se recomienda</b> Apalutamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y con metástasis ósea sintomática, <b>se recomienda</b> Estroncio-89 como una opción de manejo. <b>(Recomendación, NICE)</b>	3, 4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral, <b>se recomienda</b> Sipuleucel-T como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, ASCO - CCO)</b>	3, 4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y con metástasis ósea sintomática, <b>se recomienda</b> Radium-223 como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO - CCO)</b>	3, 4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y exposición previa a Enzalutamida/Abiraterona, <b>se recomienda</b> Radium-223 en pacientes con metástasis ósea sintomática como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	3, 4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y exposición previa a Enzalutamida/Abiraterona, <b>se</b>	3, 4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.

<b>recomienda</b> Sipuleucel-T como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>		
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis y exposición previa a Docetaxel, <b>se sugiere</b> Cabazitaxel con Prednisona como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Recomendación, ASCO-CCO)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia grado B, AUA)</b>	4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y exposición previa a Docetaxel, <b>se recomienda</b> Radium-223 en pacientes con metástasis ósea sintomática como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG)</b>	3, 4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis sin compromiso visceral y exposición previa a Docetaxel, <b>se recomienda</b> Sipuleucel-T como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	3, 4	No contamos con el medicamento o insumo dentro del petitorio nacional.
Ítems: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.		
1. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer. 2009 Aug 1;115(15):3437–45. 2. 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. 2015 Aug 20;373(8):737–46. 3. Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott PA, Piha-Paul SA, Gomez-Roca C, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1–Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. J Clin Oncol. 2017;35(36):4035–41. 4. Ryan CJ, Halabi S, Kaplan E, Vogelzang N, Kantoff P, Small EJ. Use of adrenal androgen levels to predict response to ketoconazole in patients with androgen independent prostate cancer: Results from CALGB 9583. J Clin Oncol. 2004;22(14_suppl):4558–4558.		



**Anexo N° 3: Encuesta dirigida a los grupos de interés**

**Estimado (a) colega:**

AUNA está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPCs)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?

-----

-----

¿Qué probabilidades hay de que recomiende la guía a un colega?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nada probable

Muy probable

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

-----

**Anexo N° 4: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones**

**INDICADOR N° 1**

Nombre del indicador	Tratamiento con intención curativa en pacientes con CP localizado
Recomendación N° 1	En pacientes con cáncer de próstata localizado, <b>se recomienda</b> prostatectomía radical o radioterapia como alternativas de manejo con intención curativa. <b>(Nivel de evidencia 2a, EUA/ASTRO/SIOG)(Nivel de evidencia 1+, GPC-Colombia)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Pacientes con CP localizado tratados con PR o RT}}{\text{Pacientes con CP localizado candidatos a tratamiento con intención curativa}} \times 100$
Explicación del término	CP localizado comprende el CP de bajo riesgo: PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7 y cT1-2a, riesgo intermedio: PSA > 10 - 20 ng/ml o un Gleason de 7 o un cT2b o alto riesgo: PSA > 20 ng/ml o un Gleason > 7 o un cT2c
Población	Pacientes con CP localizado candidatos a tratamiento con intención curativa
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica, ficha de radioterapia y/o registro de acto operatorio
Comentario	Ambas opciones en el escenario localizado son consideradas terapias con intención curativa

**INDICADOR N° 2**

Nombre del indicador	Uso de Bifosfonatos en CPRC
Recomendación N° 84	En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis ósea, <b>se recomienda</b> Ácido Zoledrónico o Denosumab como opciones de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)(Nivel de evidencia 1a, EUA/ASTRO/SIOG) (Nivel de evidencia grado C, AUA)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnóstico de CPRC con evidencia de metástasis ósea sin compromiso visceral en tratamiento con Ácido Zoledrónico o Denosumab}}{\text{Número de pacientes con diagnóstico de CPRC con evidencia de metástasis ósea sin compromiso visceral}} \times 100$
Explicación del término	El Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) definió CPRC como una elevación del PSA > 2 ng/ml, esta elevación debe ser superior al 25% del nadir y se debe confirmar con un segundo valor de PSA a las 3 semanas. Además, el paciente debe mantener niveles de castración, testosterona < 50 ng/ml (< 1.7 nmol/l) debido a una orquiectomía quirúrgica o bloqueo médico(256).
Población	Pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con evidencia de metástasis ósea sin compromiso visceral
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica y esquema de tratamiento
Comentario	La evidencia a demostrado que el uso de bifosfonatos o el anticuerpo dirigido al RANK ligando reducen el número de EOR solo en pacientes con CPRC

**Anexo N° 5: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Próstata**

Miembros	Función que desempeñó
Dra. Karina Aliaga LI.	Coordinador logístico
Dra. Silvia Neciosup D.	Colaborador experto - Oncología
Dr. Iván Aguilar M.	Colaborador experto - Urología Oncológica
Dr. Alberto Lachos D.	Colaborador experto - Radioterapia

**Anexo N° 6: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC**

<b>Pregunta N° 1:</b>	<b>¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?</b>
SI	(16/21) 77%
NO	(1/21) 4%
NO SE	(4/21) 19%

<b>Pregunta N° 2:</b>	<b>¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?</b>
Sustento científico para el tratamiento.	<b>(8/31) 26%</b>
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	<b>(13/31) 42%</b>
Los efectos adversos de los tratamientos.	<b>(3/31) 9%</b>
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	<b>(13/31) 23%</b>

<b>Pregunta N° 3:</b>	<b>¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones puntuales</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Información sobre medidas preventivas</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones sobre cuidado post operatorio</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definir los tipos de coberturas</li> </ul>



## Anexo N° 7: Formulario para la revisión externa dirigido al experto

### GUIA DE PRACTICA CLINICA DE CANCER DE PROSTATA ONCOSALUD - AUNA

#### A. Aplicabilidad y Relevancia:

El tema globalmente aborda el manejo multidisciplinar del cáncer de Próstata como Guía de Práctica Clínica.

Como experto mi opinión es que la guía tiene un contenido amplio del manejo con unos objetivos muy claros. Sin embargo echo en falta un programa de detección temprana de la enfermedad.

Creo que es un tema que ha generado bastante debate recientemente en la comunidad científica internacional y que requiere un consenso generalizado entre los diferentes expertos que representan tanto a las sociedades científicas específicas de esta enfermedad como a las autoridades pertinentes del area de Salud Nacional.

#### B. Contenido y estructura de la guía.

- La guía está bien estructurada y cuenta con un número adecuado de especialistas de cada una de las áreas relevantes en el manejo de la enfermedad. (Oncólogo Médico, Urólogo, Oncólogo de Radioterapia, Radiólogo, Genetista, Epidemiólogo, Estadísticos y Biólogos). Puede que hiciera falta incluir algún Patólogo específico de cáncer de próstata, enfermeras dedicadas a cuidados paliativos y especialistas de medicina nuclear.

- El proceso de elaboración me parece adecuado y sujeto a normativas internacionales lo que le otorga una calificación alta a la hora de una certificación nacional/internacional.

Tanto el instrumento AGREE II como la herramienta ADAPTE creo que son las adecuadas a la hora de llevar adelante un guía clínica de manejo multidisciplinar tan extensa y con un número muy alto de intervenciones terapéuticas diferenciadas.

- Respecto de las bases de datos utilizadas y/o GPC valoradas y revisadas creo que son las más relevantes a nivel internacional con un amplio número de expertos involucrados que le otorgan un fondo de información muy alto. A mi entender sin embargo me parece que el número de guías utilizadas es demasiado elevada (12 GPC?) y puede llevar a la confusión a la hora de buscar un consenso terapéutico.

Por otro lado se han evaluado GPC con una orientación diagnóstica, otras más informativas y otras más terapéuticas lo cual puede conducir a errores en la valoración final. También felicitarles por el hecho de incluir una Guía Clínica (MINSALUD) de ámbito nacional y regional. (Colombia).

- Hecho en falta en estas guías diferentes puntos críticos que son de valor relevante a la hora de estructurar un manejo multidisciplinar:

- Recomendaciones del diagnóstico temprano (programas de cribado?).
- Recomendaciones del manejo de la salud ósea/metabólica a largo plazo en pacientes sometidos a TDA de larga duración.
- Adaptación de algunas indicaciones terapéuticas a la situación actual del país o región donde se va a poner en marcha esta guía clínica.
- Implicación de dichas guías en el aspecto terapéutico y si serán de estricta aplicación y vigilancia por las autoridades/servicios de salud autorizados.
- Debería incluir una herramienta para evaluar el impacto de estas guías a mediano y largo plazo.
- Recomendaciones para una buena gestión de los pacientes desde Unidades de Cuidados Paliativos o de atención a pacientes crónicos.

- Recomendaciones precisas de los usos de terapias de soporte como los bifosfonatos, denosumab y/o factores estimulantes de colonias en el área de tratamientos específicos de la enfermedad avanzada.
- Puede que también un análisis de QUALY respecto a impacto de coste de procedimientos y/o fármacos.

### C. Aspectos Formales

- Ver valoración de los 5 puntos incluidos en la encuesta y la calificación final en la hoja adjunta como pdf.

### D. Comentarios generales y específicos por áreas:

.- 1 Introducción:

Ha sido comentado previamente.

.-2 Alcance y objetivos:

Ha sido comentado previamente.

.- 3 Metodología:

Ha sido comentado previamente.

.- 4 Tema: **Manejo del Cáncer de Próstata Localizado.**

Punto 3. La recomendación de PRA debería ser FUERTE A FAVOR ya que la pregunta al panel de expertos no se refiere al comparativo entre los 3 tipos diferentes de acceso quirúrgico (abierto vs laparoscópica vs robot).

Punto 8. El resumen de la evidencia no responde a la pregunta planteada.

Punto 9. El resumen de la evidencia no responde a la pregunta planteada.

**Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo.**

Punto 15. En pacientes con diagnóstico de CP localizado de bajo riesgo debe ser una condición relevante la preservación de bandeletas al menos que por localización o tamaño del tumor sea imposible pero la recomendación debería ser FUERTE A FAVOR

Punto 18. Sugiero añadir el término RT externa/Braquiterapia

Punto 22. La pregunta es la misma que el Punto 16 por lo cual sugiero juntar ambas y hacer una única recomendación o ambas en el mismo apartado.

**Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio.**

Punto 29 y 31 ocurre igual que en el punto 22. Dar una única recomendación o ambas en el mismo apartado.

**Cáncer de próstata localizado de alto riesgo.**

Todo ok.

**Cáncer de próstata localmente avanzado.**

Punto 51. No tengo claro que sea una recomendación FUERTE A FAVOR la linfadenectomía ampliada. Revisando las recomendaciones de las diferentes guías aportan un criterio 2A y puede que adaptado al medio local desconozco si es claramente aplicable. Yo lo dejaría como DÉBIL A FAVOR

Resto OK

**Cáncer de Próstata metastásico de novo no expuesto a castración.**

Todo OK

**Recurrencia post-prostatectomía radical.**

Punto 74. La recomendación de RT externa en el sitio mts.no está del todo definido que aporte beneficio en OS. Entra dentro de la definición de paciente Oligometastásico. Dbería ser la recomendación DEBIL A FAVOR.

**Recurrencia post-RT**

Punto 77 No creo que deba ser la recomendación FUERTE A FAVOR en este punto. El rescate QX incluyendo la linfadenectomía a parte de altamente mutilante no está claro que beneficie en OS.

**CPRC sin evidencia de mts a distancia M0 PSA rising.**

Punto 82. Habría que definir bien el perfil de paciente: CPRC M0 de alto riesgo con PSA DT < 10 meses. Permite afectación ganglionar x debajo bifurcación AO. Yo pondría Apalutamida/Enzalutamida.

Punto 83. El uso de antiandrógenos de 1º generación tipo Bicalutamida no tiene ni sustento ni sentido hoy día. Cambiaría por DEBIL A FAVOR.

**CPRC con mts no viscerales.**

Punto 85 y 87 añadiría concepto de paciente “asintomático o mínimamente sintomático”.

**CPRC con mts viscerales.**

Punto 90. El estudio COU 302 no permitía incluir pts con mts viscerales?? Si el PREVAIL con lo cual debería ser DEBIL A FAVOR

**CPRC mts con exposición previa a Enzalutamida/Abiraterona.**

Punto 93 y 94. Debería ser la recomendación DEBIL A FAVOR. No hay ningún estudio que justifique la secuenciación hormonal e incluso se habla de resistencia cruzada. El impacto del uso de una 2º HO tras la previa es escaso y solo de series retrospectivas.

**CPRC con exposición previa a Docetaxel.**

Punto 97. La recomendación debería ser FUERTE A FAVOR. El estudio TROPIC (fase III randomizado ofrece beneficio en OS)

**Resto de los puntos OK hasta el Punto 106.**

NO VEO NINGUNA RECOMENDACIÓN RESPECTO AL USO DE RADIUM 223. Debería haber al menos algún comentario aunque no esté aprobado en vuestro país.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
2. PLAN DE ELABORACIÓN DE GPC - Google Drive [Internet]. [cited 2018 Nov 22]. Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1GNy441axFAXmHndkQil7CBbwGSIHhNmb>
3. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
4. Evidence-Based Guidelines - CCO [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/>
5. Kirby EW, Will Kirby E, Borawski KM, Smith AB. Levels of Evidence and Clinical Guidelines—Considerations for the Practicing Urologist. *Sexual Medicine Reviews*. 2013;1(1):17–23.
6. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(6):705–18.
7. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
8. What Is Prostate Cancer? [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html>
9. Sutcliffe S, Pontari MA. Inflammation and Infection in the Etiology of Prostate Cancer. In: *Prostate Cancer*. 2016. p. 13–20.
10. Costello LC, Franklin RB, Zou J, Naslund MJ. Evidence that Human Prostate Cancer is a ZIP1-Deficient Malignancy that could be Effectively Treated with a Zinc Ionophore (Clioquinol) Approach. *Chemotherapy* [Internet]. 2015 Jun;4(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2167-7700.1000152>
11. Leav I, Plescia J, Goel HL, Li J, Jiang Z, Cohen RJ, et al. Cytoprotective Mitochondrial Chaperone TRAP-1 As a Novel Molecular Target in Localized and Metastatic Prostate Cancer. *Am J Pathol*. 2010;176(1):393–401.
12. Narizhneva NV, Tararova ND, Ryabokon P, Shyshynova I, Prokvolit A, Komarov PG, et al. Small molecule screening reveals a transcription-independent pro-survival function of androgen receptor in castration-resistant prostate cancer. *Cell Cycle*. 2009 Dec 15;8(24):4155–67.
13. Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate* [Internet]. 2009; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pros.21065>
14. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *International Journal of Cancer*. 2000;85(1):60–7.
15. Bashir MN. Epidemiology of Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(13):5137–41.
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN

2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
17. 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 Apr;71(4):618–29.
  18. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):630–42.
  19. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23–34.
  20. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2008;53(1):68–80.
  21. Website [Internet]. [cited 2018 Jan 21]. Available from: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/browse\\_csr.php?sectionSEL=23&pageSEL=sect\\_2\\_3\\_table.10.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=23&pageSEL=sect_2_3_table.10.html),
  22. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 5:S3–10.
  23. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1991 Jun;63(6):963–6.
  24. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):72–81.
  25. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res*. 1998 Feb 1;58(3):442–7.
  26. Severson RK, Grove JS, Nomura AM, Stemmermann GN. Body mass and prostatic cancer: a prospective study. *BMJ*. 1988 Sep 17;297(6650):713–5.
  27. NCCN. Prostate Cancer [Internet]. NCCN. [cited 2018 Mar 3]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
  28. Grill S, Fallah M, Leach RJ, Thompson IM, Freedland S, Hemminki K, et al. Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator. *J Urol*. 2015 Feb;193(2):460–5.
  29. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015 Mar 1;75(4):390–8.
  30. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, et al. Role of Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;36(4):414–24.
  31. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*. 2016 Jun 1;138(11):2579–91.
  32. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017 Jun 27;317(24):2532–42.

33. [No title] [Internet]. [cited 2018 Jan 20]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/f42a/8f54015472a4742d0ae48d370316b168e3ab.pdf>
34. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365–74.
35. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):835–9.
36. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1117–20.
37. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):581–8.
38. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283–90.
39. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*. 1996;7:3–16.
40. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239–46.
41. PSA Levels and the Probability of Prostate Cancer on Biopsy. *European Urology Supplements*. 2002 Sep 1;1(6):21–7.
42. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999 Jul 21;282(3):236–7.
43. Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, Laor L, Hossack T, Woo HH, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 5;2:16031.
44. Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, Tangen CM, Neuhaus ML, Lin DW, et al. Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2011 Jun 15;173(12):1419–28.
45. Tuberculosis primaria de la próstata. Reporte de un caso. *Revista Mexicana de Urología*. 2016 Jul 1;76(4):245–9.
46. Fukushi K, Koie T, Yamamoto H, Okamoto A, Imai A, Hatakeyama S, et al. [Paget's disease mimicking metastatic prostate cancer on bone scan image : a case report]. *Hinyokika Kyo*. 2013 Apr;59(4):247–50.
47. Ward AD, Crukley C, McKenzie CA, Montreuil J, Gibson E, Romagnoli C, et al. Prostate: registration of digital histopathologic images to in vivo MR images acquired by using endorectal receive coil. *Radiology*. 2012 Jun;263(3):856–64.
48. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata: Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urol Esp*. 2011;35(9):501–14.

49. Boczko J, Messing E, Dogra V. Transrectal sonography in prostate evaluation. *Radiol Clin North Am.* 2006 Sep;44(5):679–87, viii.
50. Cantiello F, Imperatore V, Iannuzzo M, Scibelli G, Di Meo S, Fusco F, et al. Periprostatic nerve block (PNB) alone vs PNB combined with an anaesthetic-myorelaxant agent cream for prostate biopsy: a prospective, randomized double-arm study. *BJU Int.* 2009 May;103(9):1195–8.
51. Yurdakul T, Taspinar B, Kilic O, Kilinc M, Serarslan A. Topical and long-acting local anesthetic for prostate biopsy: a prospective randomized placebo-controlled study. *Urol Int.* 2009 Sep 10;83(2):151–4.
52. Song S-H, Kim JK, Song K, Ahn H, Kim C-S. Effectiveness of local anaesthesia techniques in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective randomized study. *Int J Urol.* 2006 Jun;13(6):707–10.
53. Szlauer R, Gotschl R, Gnad A, Meissner P, Paras L, Schmeller NT, et al. Comparison of lidocaine suppositories and periprostatic nerve block during transrectal prostate biopsy. *Urol Int.* 2008 May 14;80(3):253–6.
54. Giannarini G, Autorino R, Valent F, Mogorovich A, Manassero F, De Maria M, et al. Combination of perianal-intrarectal lidocaine-prilocaine cream and periprostatic nerve block for pain control during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a randomized, controlled trial. *J Urol.* 2009 Feb;181(2):585–91; discussion 591–3.
55. Turgut AT, Olçücüoğlu E, Koşar P, Geyik PO, Koşar U. Complications and limitations related to periprostatic local anesthesia before TRUS-guided prostate biopsy. *J Clin Ultrasound.* 2008 Feb;36(2):67–71.
56. Kubo Y, Kawakami S, Numao N, Takazawa R, Fujii Y, Masuda H, et al. Simple and effective local anesthesia for transperineal extended prostate biopsy: application to three-dimensional 26-core biopsy. *Int J Urol.* 2009 Apr;16(4):420–3.
57. Tüfek I, Akpınar H, Atuş F, Öbek C, Esen HE, Keskin MS, et al. The impact of local anesthetic volume and concentration on pain during prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Endourol.* 2012 Feb;26(2):174–7.
58. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparén P, Norlén BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology.* 1997 Oct;50(4):562–6.
59. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol.* 1997 Nov;158(5):1886–90.
60. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006 May;175(5):1605–12.
61. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett.* 2009 Jun;7(82):47–52.
62. Challacombe B, Dasgupta P, Patel U, Amoroso P, Kirby R. Recognizing and managing the complications of prostate biopsy. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8):1233–4.
63. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology.* 1998 Oct;52(4):552–8.
64. Shinohara K, Scardino PT, Carter SS, Wheeler TM. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal and malignant prostate. *Urol Clin North Am.* 1989

Nov;16(4):675–91.

65. Trabulsi EJ, Sackett D, Gomella LG, Halpern EJ. Enhanced transrectal ultrasound modalities in the diagnosis of prostate cancer. *Urology*. 2010 Nov;76(5):1025–33.
66. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):42–6.
67. Luis Meza Montoya, Dr. Leonard Gomella, Dr. Eduardo Solsona Narbon. Diagnóstico y Manejo del Cáncer de Próstata Localmente avanzado y Avanzado. Grijley, editor. 2017.
68. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology*. 2006 Mar;238(3):929–37.
69. Bartolozzi C, Menchi I, Lencioni R, Serni S, Lapini A, Barbanti G, et al. Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens. *Eur Radiol*. 1996;6(3):339–45.
70. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic Spread of Clinically Localized Prostate Cancer: Factors Predictive of pT3 Tumor and of Positive Endorectal MR Imaging Examination Results. *Radiology*. 2002;224(1):203–10.
71. Ikonen S, Kärkkäinen P, Kivisaari L, Salo JO, Taari K, Vehmas T, et al. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):915–9.
72. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2001 Jan;87(1):66–9.
73. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122–7.
74. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Dec 1;48(5):1443–6.
75. Balliu E, Boada M, Peláez I, Vilanova JC, Barceló-Vidal C, Rubio A, et al. Comparative study of whole-body MRI and bone scintigraphy for the detection of bone metastases. *Clin Radiol*. 2010;65(12):989–96.
76. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014 Nov;43(11):1503–13.
77. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974 Jan;111(1):58–64.
78. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol*. 1994 Aug;18(8):796–803.
79. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):433–40.
80. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.



81. Berney DM, Beltran L, Fisher G, North BV, Greenberg D, Møller H, et al. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *Br J Cancer*. 2016 May 10;114(10):1078–83.
82. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, Young T, Rees A, Wilkinson A, et al. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2009 Jan;13(5):iii, xi – xiii 1–219.
83. D'Amico AV. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969.
84. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J*. 2012 Apr;6(2):121–7.
85. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol [Internet]*. 2017 Dec 14; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095>
86. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;348(jan20 5):g394–g394.
87. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR, CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 2):S21–5; discussion S26–7.
88. Mohler J, Bahnon RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Feb;8(2):162–200.
89. Devitt B, Philip J, McLachlan S-A. Team dynamics, decision making, and attitudes toward multidisciplinary cancer meetings: health professionals' perspectives. *J Oncol Pract*. 2010 Nov;6(6):e17–20.
90. Kurpad R, Kim W, Rathmell WK, Godley P, Whang Y, Fielding J, et al. A multidisciplinary approach to the management of urologic malignancies: does it influence diagnostic and treatment decisions? *Urol Oncol*. 2011 Jul;29(4):378–82.
91. Gomella LG, Lin J, Hoffman-Censits J, Dugan P, Guiles F, Lallas CD, et al. Enhancing prostate cancer care through the multidisciplinary clinic approach: a 15-year experience. *J Oncol Pract*. 2010 Nov;6(6):e5–10.
92. Jewett HJ. Radical Perineal Prostatectomy for Palpable, Clinically Localized, Non-Obstructive Cancer: Experience at the Johns Hopkins Hospital 1909–1963. *J Urol*. 1980;124(4):492–4.
93. Millin T. Retropubic Prostatectomy 1 1Read at annual meeting, American Urological Association, Buffalo, N. Y., July 2, 1947. *J Urol*. 1948;59(3):267–74.
94. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982 Sep;128(3):492–7.
95. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Aug 20;100(16):1144–54.

96. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst.* 1999 Nov 17;91(22):1906–7.
97. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, et al. Variations Among Individual Surgeons in the Rate of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens. *J Urol.* 2003;170(6):2292–5.
98. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009 May;55(5):1037–63.
99. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilization and Outcomes of Minimally Invasive Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2278–84.
100. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D’Amico AV, Weinberg AC, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA.* 2009 Oct 14;302(14):1557–64.
101. Halperin EC, Fraser RW, Hughes J. The management of clinically localized prostate cancer. A summary of the Consensus Statement of the National Institutes of Health. *N C Med J.* 1988 Feb;49(2):75–9.
102. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol.* 1996 Aug;14(8):2258–65.
103. Roach M 3rd, Ceron Lizarraga TL, Lazar AA. Radical Prostatectomy Versus Radiation and Androgen Deprivation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer: How Good Is the Evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Dec 1;93(5):1064–70.
104. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415–24.
105. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 May 1;62(1):3–19.
106. Bedford JL, Khoo VS, Webb S, Dearnaley DP. Optimization of coplanar six-field techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jan 1;46(1):231–8.
107. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Oct 1;48(3):649–56.
108. De Neve W, Claus F, Van Houtte P, Derycke S, De Wagter C. [Intensity modulated radiotherapy with dynamic multileaf collimator. Technique and clinical experience]. *Cancer Radiother.* 1999 Sep;3(5):378–92.
109. Singh J, Greer PB, White MA, Parker J, Patterson J, Tang CI, et al. Treatment-related morbidity in prostate cancer: a comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy with and without image guidance using implanted fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 15;85(4):1018–23.
110. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. 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 Sep

1;84(1):125–9.

111. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 1;33(10):1151–6.
112. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1670–4.
113. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314–25.
114. Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level after Radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2262–2262.
115. Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer*. 1993 May 1;71(9):2782–90.
116. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1990 Oct;144(4):934–41.
117. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol*. 1987 Oct;138(4):804–6.
118. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1513–20.
119. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2497–504.
120. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 6;367(10):895–903.
121. Higano CS. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 May;12(5):727–33.
122. Schulman C, Cornel E, Matveev V, Tammela TL, Schraml J, Bensadoun H, et al. Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase 3b Randomised Study (ICELAND). *Eur Urol*. 2016 Apr;69(4):720–7.
123. Dong Z, Wang H, Xu M, Li Y, Hou M, Wei Y, et al. Intermittent hormone therapy versus continuous hormone therapy for locally advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Aging Male*. 2015 Jul 30;18(4):233–7.
124. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3984–90.

125. Raghavan D, Koczwara B, Javle M. Evolving strategies of cytotoxic chemotherapy for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer*. 1997 Apr;33(4):566–74.
126. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3436–48.
127. Howard DH. Life expectancy and the value of early detection. *J Health Econ*. 2005 Sep;24(5):891–906.
128. Liu L, Coker AL, Du XL, Cormier JN, Ford CE, Fang S. Long-term survival after radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. *J Surg Oncol*. 2008 Jun 1;97(7):583–91.
129. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5226–34.
130. González-San Segundo C, Segundo CG-S, Herranz-Amo F, Álvarez-González A, Cuesta-Álvaro P, Gómez-Espi M, et al. Radical Prostatectomy Versus External-Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Long-Term Effect on Biochemical Control—In Search of the Optimal Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2980–7.
131. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):2005–9; discussion 2009–10.
132. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, Stevenson MD, Rees A. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Oct;14(47):1–108, iii – iv.
133. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bahary J-P, Lau HY, et al. A randomized trial of 79.2Gy versus 70.2Gy radiation therapy (RT) for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7\_suppl):4–4.
134. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):267–72.
135. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2002;53(5):1097–105.
136. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol*. 2011 Nov;60(5):881–93.
137. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Apr 1;97(5):976–85.
138. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015 May;25(3):232–7.
139. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*. 2008 Jul;102(1):10–4.

140. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):132–42.
141. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev.* 2009 Nov;35(7):540–6.
142. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006 Jun;7(6):472–9.
143. Touijer KA, Karnes RJ, Passoni N, Sjoberg DD, Assel M, Fossati N, et al. Survival Outcomes of Men with Lymph Node-positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of Different Postoperative Management Strategies. *Eur Urol [Internet].* 2017 Oct 16; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.027>
144. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(6):582–582.
145. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(3):203–13.
146. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708–17.
147. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 Mar 6;370(10):932–42.
148. Mitsuzuka K, Koie T, Narita S, Kaiho Y, Yoneyama T, Kawamura S, et al. Is pelvic lymph node dissection required at radical prostatectomy for low-risk prostate cancer? *Int J Urol.* 2013 Nov;20(11):1092–6.
149. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1798–803.
150. Leyh-Bannurah S-R, Budäus L, Pompe R, Zaffuto E, Briganti A, Abdollah F, et al. North American Population-Based Validation of the National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline Recommendation of Pelvic Lymphadenectomy in Contemporary Prostate Cancer. *Prostate.* 2017 Apr;77(5):542–8.
151. Sievert K-D, Anastasiadis AG, Hennenlotter J, Schilling D, Merseburger AS, Nagele U, et al. [The interdisciplinary approach to improve treatment quality of prostate cancer. Optimized nerve sparing in radical prostatectomy]. *Urologe A.* 2007 Sep;46(9):1104–12.
152. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol.* 2013 Aug;190(2):441–9.
153. Valicenti RK, Thompson I Jr, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Aug 1;86(5):822–8.

154. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):20–5.
155. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, 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*. 2010 Mar 1;28(7):1106–11.
156. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Rex Cheung M, et al. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2008;70(1):67–74.
157. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD, van Leenders GJLH, Slot A, Dielwart MFH, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):980–8.
158. Bannuru RR, Dvorak T, Obadan N, Yu WW, Patel K, Chung M, et al. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2;155(3):171–8.
159. Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E, Colussi V, Xu F, Chen W-D, et al. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1;73(1):15–23.
160. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. 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 Feb 1;67(2):327–33.
161. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, Potters L. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1665–71; discussion 1671.
162. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 1;85(3):672–8.
163. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):1286–92.
164. Jabbari S, Weinberg VK, Shinohara K, Speight JL, Gottschalk AR, Hsu I-C, et al. Equivalent biochemical control and improved prostate-specific antigen nadir after permanent prostate seed implant brachytherapy versus high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and high-dose conformal proton beam radiotherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jan 1;76(1):36–42.
165. Pickles T, Keyes M, Morris WJ. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jan 1;76(1):43–9.
166. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, et al. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. *Urology*. 2011 Apr;77(4):986–90.
167. Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, Kollmeier MA, Pei X, Cohen G, et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk

- prostate cancer. *BJU Int.* 2014 Sep;114(3):360–7.
168. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1;29(4):362–8.
  169. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. 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 Mar;181(3):956–62.
  170. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med.* 2014 Sep;174(9):1460–7.
  171. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, Ulcickas Yood M, Jiang M, Tsai H-T, et al. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1324–30.
  172. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):107–18.
  173. Wong Y-N, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1;27(1):100–5.
  174. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Aug 18;292(7):821–7.
  175. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1354–60; discussion 1360–1.
  176. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):480–7.
  177. Simon RM, Howard LE, Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, et al. Adverse pathology and undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen after radical prostatectomy: is adjuvant radiation warranted? *BJU Int.* 2016 Jun;117(6):897–903.
  178. Blackwell RH, Gange W, Kandabarow AM, Harkenrider MM, Gupta GN, Quek ML, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer improves biochemical recurrence free survival compared to salvage radiotherapy. *World Journal of Clinical Urology.* 2016;5(1):45.
  179. Abugharib A, Jackson WC, Tumati V, Dess RT, Lee JY, Zhao SG, et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *J Urol.* 2017;197(3):662–8.
  180. [cited 2018 Feb 4]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
  181. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, Fiorino C, Gandaglia G, Joniau S, et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific

- Antigen Rise After Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2016 Apr;69(4):728–33.
182. Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, Agrawal S, Stephans KL, Spratt DE, et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. *JAMA Oncol.* 2018 Jan 25;e175230.
  183. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 1;76(2):361–8.
  184. Lawton CA. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *Yearbook of Medicine.* 2010;2010:151–2.
  185. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012 Dec 8;380(9858):2018–27.
  186. Lawton CA. 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. *Yearbook of Oncology.* 2010;2010:85–6.
  187. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1596–605.
  188. Abdollah F, Jeffrey Karnes R, 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.* 2014;32(35):3939–47.
  189. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, et al. 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 May;55(5):1003–11.
  190. Bohle A. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN prostate cancer: results of a matched analysis. *Int Braz J Urol.* 2011;37(4):550–1.
  191. Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efstathiou JA. Androgen Deprivation With or Without Radiation Therapy for Clinically Node-Positive Prostate Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2015;107(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djv119>
  192. Marsh S, Walters RW, Silberstein PT. Survival Outcomes of Radical Prostatectomy Versus Radiotherapy in Intermediate-Risk Prostate Cancer: A NCDB Study. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2017 Aug 9; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2017.07.029>
  193. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasingam R, et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):21–30.
  194. Meeting Library | Meeting Library [Internet]. [cited 2018 Feb 19]. Available from:



<https://meetinglibrary.asco.org/record/106276/abstract>

195. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PMP, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15):1748–56.
196. Critz FA, Benton JB, Shrake P, Merlin ML. 25-Year disease-free survival rate after irradiation for prostate cancer calculated with the prostate specific antigen definition of recurrence used for radical prostatectomy. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):878–83.
197. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. 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 Nov;11(11):1066–73.
198. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. 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 Apr 1;61(5):1285–90.
199. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):464–73.
200. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 1;33(4):332–9.
201. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):289–95.
202. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1056–63.
203. Prestidge BR, Winter K, Sanda MG, Amin M, Bice WS, Michalski J, et al. Initial Report of NRG Oncology/RTOG 0232: A Phase 3 Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy With Brachytherapy Alone for Selected Patients With Intermediate-Risk Prostatic Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2016;96(2):S4.
204. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1251–65.
205. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Jul;52(1):29–37.
206. Masterson TA, Bianco FJ Jr, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, et al. The Association Between Total and Positive Lymph Node Counts, and Disease Progression in Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2006 Apr;175(4):1320–5.
207. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006 Jul;68(1):121–5.
208. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1840–4.

209. Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017 Jul;72(1):84–109.
210. [cited 2018 Jan 31]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
211. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4178–86.
212. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. The Prognostic Impact of Seminal Vesicle Involvement Found at Prostatectomy and the Effects of Adjuvant Radiation: Data From Southwest Oncology Group 8794. *J Urol.* 2008;180(6):2453–8.
213. Millar J, Boyd R, Sutherland J. 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: In Regard to Lawton et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:646–655.). *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physic.* 2008;71(1):316.
214. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Preliminary Results of GETUG-01. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5366–73.
215. Omrcen T, Hrepic D, Boraska Jelavic T, Vrdoljak E. Combination of adjuvant radiotherapy and androgen deprivation therapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients - results from retrospective analysis. *J BUON.* 2015 Jul;20(4):1061–7.
216. Walsh PC. Re: Combined Androgen Deprivation Therapy and Radiation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: A Randomised, Phase 3 Trial. *J Urol.* 2012;188(3):810.
217. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J-E, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet.* 2009 Jan 24;373(9660):301–8.
218. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002 Jul 13;360(9327):103–6.
219. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh ACM, Oddens J, Poortmans PMP, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11;360(24):2516–27.
220. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 17;378(9809):2104–11.
221. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler 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 Aug;84(2):114–20.

222. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012;103(2):217–22.
223. Shen X, Keith SW, Mishra MV, Dicker AP, Showalter TN. 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 Jul 15;83(4):1154–9.
224. 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 Jul 11;9(4):370–3.
225. Fang F-M, Wang Y-M, Wang C-J, Huang H-Y, Chiang P-H. 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 Jul;38(7):474–9.
226. Pieters BR, van de Kamer JB, van Hertzen YRJ, van Wieringen N, D’Olieslager GM, van der Heide UA, et al. 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 Jul;88(1):46–52.
227. Soumarová R, Homola L, Perková H, Stursa M. 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 Jan;93(1):37–44.
228. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012 Jul;11(4):250–5.
229. Martínez-Monge R, Moreno M, Ciérvide R, Cambeiro M, Pérez-Gracia JL, Gil-Bazo I, et al. 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 Mar 1;82(3):e469–76.
230. D’Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M, et al. 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):3923–8.
231. Demanes DJ, Jeffrey Demanes D, Brandt D, Schour L, Hill DR. 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):342–7.
232. Dattoli M, Wallner K, True L, Bostwick D, Cash J, Sorace R. Long-term outcomes for patients with prostate cancer having intermediate and high-risk disease, treated with combination external beam irradiation and brachytherapy. *J Oncol [Internet].* 2010 Aug 18;2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/471375>
233. Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, Johansson J-E, Angelsen A, Tammela TLJ, et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. *Eur J Cancer.* 2015 Jul;51(10):1283–92.
234. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate

- cancer. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):173–81.
235. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Tian Z, Shariat SF, et al. Competing-risks mortality after radiotherapy vs. observation for localized prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):95–103.
  236. [No title] [Internet]. [cited 2018 Jan 11]. Available from: [http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/FINAL\\_Advanced\\_Prostate\\_Cancer\\_Guidelines.pdf](http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/FINAL_Advanced_Prostate_Cancer_Guidelines.pdf)
  237. [cited 2018 Jan 12]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
  238. Davda R, Bloomfield D, Payne H. Management of locally advanced prostate cancer. *Trends in Urology & Men's Health*. 2010;1(1):35–8.
  239. Joniau S, Hsu C-Y, Gontero P, Spahn M, Van Poppel H. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol*. 2012 Jun;46(3):164–71.
  240. Johnstone PAS, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*. 2006 Jun 15;106(12):2603–9.
  241. Moltzahn F, Karnes J, Gontero P, Kneitz B, Tombal B, Bader P, et al. Predicting prostate cancer-specific outcome after radical prostatectomy among men with very high-risk cT3b/4 PCa: a multi-institutional outcome study of 266 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015 Mar;18(1):31–7.
  242. Moschini M, Briganti A, Murphy CR, Bianchi M, Gandaglia G, Montorsi F, et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):193–6.
  243. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. 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 Aug;66(2):243–50.
  244. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, Paradelo J, Canby-Hagino E, Crawford ED, et al. Update of SWOG 8794: Adjuvant Radiotherapy for pT3 Prostate Cancer Improves Metastasis Free Survival. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2008;72(1):S31.
  245. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2035–41.
  246. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, et al. 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 Biol Phys*. 2009 Mar 15;73(4):1009–16.
  247. Milonas D, Opolskis A, Jarusevicius L, Jievaltas M. Adjuvant versus salvage radiotherapy for high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy – a single centre experience. *European Urology Supplements*. 2017;16(5):e2204–5.
  248. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*. 2006 Feb;97(2):247–54.
  249. McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, et al. The

Bicalutamide 150 Mg Early Prostate Cancer Program: Findings of the North American Trial at 7.7-Year Median Followup. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):75–80.

250. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Capitanio U, Gallina A, et al. 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 May;59(5):832–40.
251. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. 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 Feb 1;23(4):800–7.
252. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003506.
253. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. 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 Jul 1;33(19):2143–50.
254. Mottet N, Peneau M, Mazon J-J, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):213–9.
255. Sophie D. Fossa, Anders Widmark, Olbjorn Harald Klepp, Fredrik Wiklund, Anders Angelsen, Jan-Erik Damber. Ten- and 15-year prostate cancer-specific survival in patients with nonmetastatic high-risk prostate cancer randomized to lifelong hormone treatment alone or combined with radiotherapy (SPCG VII) [Internet]. ASCO Meeting Library. 2014 [cited 2018 Feb 8]. Available from: <https://meetinglibrary.asco.org/record/90935/abstract>
256. Sathya J, Davis LR, Julien JA, Guo Q, Daya D, Dayes LS, et al. 14 Randomized Trial Comparing Iridium Plus External-Beam Radiation Therapy with External-Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate. *Radiother Oncol*. 2005;76:S5.
257. Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, Julian JA, Davis IR, Levine MN, et al. Long-Term Results of a 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. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2017;99(1):90–3.
258. Viani GA, Pellizzon AC, Guimarães FS, Jacinto AA, dos Santos Novaes PER, Salvajoli JV. High dose rate and external beam radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2009 Apr;32(2):187–90.
259. Mantini G, Tagliaferri L, Mattiucci GC, Balducci M, Frascino V, Dinapoli N, et al. Effect of Whole Pelvic Radiotherapy for Patients With Locally Advanced Prostate Cancer Treated With Radiotherapy and Long-Term Androgen Deprivation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2011 Dec;81(5):e721–6.
260. Wu R, Woodford H, Capp A, Hunter P, Cowin G, Tai K-H, et al. A prospective study of nomogram-based adaptation of prostate radiotherapy target volumes. *Radiat Oncol*. 2015 Dec 25;10(1):2143.
261. James ND, Spears MR, Clarke NW, Sydes MR, Parker CC, Dearnaley DP, et al. Impact of Node Status and Radiotherapy on Failure-Free Survival in Patients With Newly–

- Diagnosed Non-Metastatic Prostate Cancer: Data From >690 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2014;90(1):S13.
262. Byar DP. The veterans administration cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*. 1973;32(5):1126–30.
  263. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr*. 1988;(7):165–70.
  264. Robinson MR, Smith PH, Richards B, Newling DW, de Pauw M, Sylvester R. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol*. 1995;28(4):273–83.
  265. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 4;132(7):566–77.
  266. 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*. 2015 Aug 20;373(8):737–46.
  267. 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. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163–77.
  268. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352–60.
  269. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):194–206.
  270. 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 Jul 27;377(4):338–51.
  271. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001 Aug;58(2 Suppl 1):5–9.
  272. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int*. 2001;66(3):135–9.
  273. Akaza H. Combined androgen blockade for prostate cancer: review of efficacy, safety and cost-effectiveness. *Cancer Sci*. 2011 Jan;102(1):51–6.
  274. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1491–8.
  275. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and

- management [Internet]. 2014 [cited 2018 Mar 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109753913285>
276. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2272–6, quiz 2435.
  277. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide Monotherapy Versus Leuprolide Monotherapy for Prostate Cancer: Effects on Bone Mineral Density and Body Composition. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2546–53.
  278. Klotz L, O’Callaghan CJ, Ding K, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. A phase III randomized trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with PSA progression after radical therapy: NCIC CTG PR.7/SWOG JPR.7/CTSU JPR.7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013. *J Clin Orthod.* 2011 Mar;29(7\_suppl):3–3.
  279. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008 Jun 18;299(23):2760–9.
  280. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, 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 Jun;17(6):747–56.
  281. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Feb 2;376(5):417–28.
  282. D’Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):4975–9.
  283. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1028–38.
  284. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jun 1;97(11):798–804.
  285. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JSY, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):164–71.
  286. Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF, Ng A, Pieters RS Jr, et al. 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 May;12(5):417–26.
  287. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *J Urol.* 1999;1548.
  288. Punnen S, Cooperberg MR, D’Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI, et al.

- Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):905–15.
289. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):961–71.
  290. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol.* 2011 Aug;60(2):205–10.
  291. Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995 Jan;153(1):104–10.
  292. Moul JW, Paulson DF. The role of radical surgery in the management of radiation recurrent and large volume prostate cancer. *Cancer.* 1991 Sep 15;68(6):1265–71.
  293. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol.* 1995 Sep;154(3):1103–9.
  294. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swanson GP, et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology.* 1999 Jan;53(1):2–10.
  295. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Aug 1;77(5):1338–44.
  296. Lee B, Shinohara K, Weinberg V, Gottschalk AR, Pouliot J, Roach M 3rd, et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 15;67(4):1106–12.
  297. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1009–16.
  298. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. 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):1148–59.
  299. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):467–79.
  300. Website [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: NCCN clinical practice guideline in oncology: prostate cancer, version 4.2013 [Internet]. Fort Wathington: National Comprehensive Cancer Network; c2012 [cited 2014 Jan 14]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
  301. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2013 Aug;190(2):429–38.
  302. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1993 Nov;11(11):2167–72.



303. 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*. 2018 Jun 28;378(26):2465–74.
304. Trump D. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang NJ, UCSF Comprehensive Cancer Center, University of California San Francisco, San Francisco, CA. *J Clin Oncol* 2004;22:1025–33. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2004;22(5):433–433.
305. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458–68.
306. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813–22.
307. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138–48.
308. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, 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 Feb;16(2):152–60.
309. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):242–5.
310. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424–33.
311. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):509–21.
312. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):153–63.
313. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18):2098–106.
314. Kellokumpu-Lehtinen P-L, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):117–24.
315. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate

- Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):151–4.
316. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996 Jun;14(6):1756–64.
  317. de Bono JS, Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PFA, Small EJ, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):656–64.
  318. Yamada Y, Matsubara N, Tabata K-I, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, et al. Abiraterone acetate after progression with enzalutamide in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-center retrospective analysis. *BMC Res Notes.* 2016 Oct 18;9(1):471.
  319. Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2015 Jan;67(1):23–9.
  320. 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 Sep 27;367(13):1187–97.
  321. 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 Oct;13(10):983–92.
  322. Ohlmann CH, Özgür E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. SECOND-LINE CHEMOTHERAPY WITH DOCETAXEL FOR PROSTATESPECIFIC ANTIGEN (PSA) RELAPSE IN MEN WITH HORMONEREFRACTORY PROSTATE CANCER (HRPC) PREVIOUSLY TREATED WITH DOCETAXEL-BASED CHEMOTHERAPY. *European Urology Supplements.* 2006;5(2):95.
  323. Michels J, Montemurro T, Murray N, Kollmannsberger C, Nguyen Chi K. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? *Cancer.* 2006 Mar 1;106(5):1041–6.
  324. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1147–54.
  325. Hansen A, Massard C, Ott PA, Haas N, Lopez J, Ejadi S, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: Preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol [Internet].* 2016;27(suppl\_6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw372.09>
  326. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, Thomas GV, Redmond WL, Farhad M, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* 2016 Aug 16;7(33):52810–7.
  327. Yu EY, Wu H, Schloss C. KEYNOTE-365: Phase 1b/2 trial of pembrolizumab combination therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *European Urology Supplements.* 2017;16(3):e360.

328. Fujii Y, Kawakami S, Masuda H, Kobayashi T, Hyochi N, Kageyama Y, et al. Deferred combined androgen blockade therapy using bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer during androgen deprivation monotherapy. *BJU Int.* 2006 Jun;97(6):1184–9.
329. Fujikawa K, Matsui Y, Fukuzawa S, Takeuchi H. Prostate-specific antigen levels and clinical response to flutamide as the second hormone therapy for hormone-refractory prostate carcinoma. *Eur Urol.* 2000 Feb;37(2):218–22.
330. Kojima S, Suzuki H, Akakura K, Shimbo M, Ichikawa T, Ito H. Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):679–83.
331. Miyake H, Hara I, Eto H. Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2005 Oct;96(6):791–5.
332. Nakabayashi M, Regan MM, Lifsey D, Evan CP, Kantoff PW, Taplin ME, et al. Efficacy of nilutamide as secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer (AIPC). *J Clin Oncol.* 2005;23(16\_suppl):4683–4683.
333. Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S, Yoshioka I, Kishikawa H, Ichikawa Y. Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol.* 2007 Mar;14(3):264–7.
334. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, et al. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. *Br J Cancer.* 2011;104(4):620–8.
335. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. 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 Dec;13(12):1210–7.
336. Fosså SD, H.Th. Slee P, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, et al. Flutamide Versus Prednisone in Patients With Prostate Cancer Symptomatically Progressing After Androgen-Ablative Therapy: A Phase III Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Clin Oncol.* 2001;19(1):62–71.
337. Turo R, Smolski M, Esler R, Kujawa ML, Bromage SJ, Oakley N, et al. Diethylstilboestrol for the treatment of prostate cancer: past, present and future. *Scand J Urol.* 2014 Feb;48(1):4–14.
338. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbesterol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology.* 1998 Aug;52(2):257–60.
339. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu S-M, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Jul 1;19(13):3621–30.
340. Fléchon A, Pouessel D, Ferlay C, Perol D, Beuzeboc P, Gravis G, 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.* 2011 Nov 1;22(11):2476–81.

341. Caubet M, Dobi E, Pozet A, Almotlak H, Montcuquet P, Maurina T, et al. Carboplatin-etoposide combination chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *Mol Clin Oncol*. 2015 Nov;3(6):1208–12.
342. Response to Docetaxel/Carboplatin in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer Not Responding to Taxane-Based Chemotherapy. *Clin Prostate Cancer*. 2005 Jun 1;4(1):61–4.
343. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015–26.
344. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2017 Apr 1;21(2):113–25.
345. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol*. 2014 Sep;66(3):550–60.
346. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):123–31.
347. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):245–55.
348. Prostate cancer - NICE Pathways [Internet]. [cited 2018 Feb 12]. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer>
349. [No title] [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: [http://www.mef.gob.pe/contenidos/inv\\_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos\\_MINSA/12A\\_RM\\_N\\_751\\_2004\\_MINSA\\_Referencia\\_y\\_Contrareferencia\\_de\\_los\\_EES\\_S.pdf](http://www.mef.gob.pe/contenidos/inv_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos_MINSA/12A_RM_N_751_2004_MINSA_Referencia_y_Contrareferencia_de_los_EES_S.pdf)