

# PROTOCOLO PARA EL MANEJO PRÁCTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. 2ª VERSIÓN

## PRACTICAL MANAGEMENT OF PROSTATE CANCER – CLINICAL PROTOCOL. 2ND VERSION

Marcelo Alvear G., Alexander Andrusco F., Rodrigo Valenzuela G.<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El siguiente Protocolo fue creado el año 2017 para dar respuesta a la necesidad de realizar un manejo transversal y homogéneo de los pacientes portadores de Cáncer de Próstata (CaP) en nuestra realidad local. No pretende ser una norma ni una guía clínica, sino que una herramienta con recomendaciones con la última información actualizada y publicada.

**Material y Métodos:** Revisión de las principales guías clínicas relacionadas con el manejo del CaP y últimas publicaciones relevantes realizadas en el último tiempo, siendo considera la evidencia hasta Julio de 2020.

**Resultados:** Exponemos una manera práctica para ayudar en la toma de decisiones clínicas oportunas en todas las fases del proceso de la enfermedad, desde el tamizaje hasta el manejo de etapas avanzadas de la patología. Se han incorporado tópicos importantes a tener en consideración, los que son parte importante del manejo integral de nuestros pacientes.

**Conclusiones:** El CaP es una patología en extremo importante por su prevalencia e incidencia, requiere de un acabado manejo multidisciplinar, siendo los urólogos los llamados a encabezar los equipos de detección y tratamiento de la enfermedad. Es necesario tener una puesta al día continua, dada la vertiginosa entrega de información, para poder brindar a nuestros pacientes un manejo acorde a sus necesidades, teniendo en consideración cada realidad local que vivimos.

**Palabras Clave:** Protocolo Clínico; Cáncer de Próstata; Decisiones Clínicas

### ABSTRACT

**Introduction:** The following protocol was created in 2017 in order to give an answer to the need for a systematic management of patients with prostate cancer (PC) for our local reality. It does not pretend to be a norm or a clinical guideline, but instead a tool with current available information.

**Material and Methods:** Review of the most relevant available PC clinical guidelines and publications until July 2020.

**Results:** A simple and practical tool to help in clinical decisions at all stages of the disease is presented, from screening to advanced disease.

**Conclusion:** PC is an important disease due to its significant incidence and prevalence, requiring a thorough multidisciplinary management. Urologists are appealed to be leaders of this team. Updating, according to local reality, is necessary to assure adequate outcomes.

**Keywords:** Clinical Protocol; Prostate Cancer; Clinical Decision.

<sup>1</sup>Unidad de Urología Oncológica.  
Servicio de Urología. Hospital San  
Juan de Dios de La Serena.

Fecha de envío: 28/03/2021  
Fecha de aceptación: 03/04/2021

Contacto:  
[dr.alvear.urologo@gmail.com](mailto:dr.alvear.urologo@gmail.com)

## Introducción

El siguiente Protocolo fue creado el año 2017 para dar respuesta a la necesidad de realizar un manejo transversal y homogéneo de los pacientes portadores de Cáncer de Próstata (CaP) en nuestra realidad local. No pretende ser una norma ni una guía clínica, sino que una herramienta con recomendaciones con la última información actualizada y publicada.

## Materiales y Métodos

Se realizó una revisión de las principales guías clínicas relacionadas con el manejo del CaP y últimas publicaciones relevantes realizadas en el último tiempo, siendo considerada la evidencia hasta Julio de 2020.

## Resultados

El CaP es la 2ª neoplasia maligna más frecuente en hombres, es la más prevalente y la 5ª causa de muerte a nivel mundial. Es la neoplasia urogenital más frecuente con cerca del 55% de todos los casos. En Chile, es la neoplasia más frecuente y prevalente, siendo la 2ª causa de muerte por cáncer en hombres. Su incidencia y mortalidad se estiman en 51,2 y 15,8 por 100.000 hombres, respectivamente. Cerca del 75% de los nuevos casos ocurre en >65 años. El aumento en la incidencia reportada en diversos países, se correlaciona directamente con mayor índice de desarrollo humano e ingreso per cápita, y la cantidad de muertes en relación a los nuevos casos, es mayor en países en vías de desarrollo que en los desarrollados.

Los antecedentes familiares y raciales/étnicos están asociados con una mayor incidencia, lo que sugiere una predisposición genética. Sólo una pequeña subpoblación (~9%) tiene una verdadera enfermedad hereditaria ( $\geq 3$  parientes afectados o  $\geq 2$  parientes que hayan desarrollado CaP <55 años). Se asocia con los Sd. de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario y Sd. de Lynch. Más del 95% de los casos son Adenocarcinomas, y su grado de diferenciación tumoral está directamente relacionado con la probabilidad de metástasis y muerte. No se ha identificado ninguna intervención efectiva para su prevención primaria, por lo que no existen recomendaciones preventivas o dietéticas específicas para reducir su riesgo, salvo recomendaciones generales como mantener una vida saludable.

En la actualidad no existe evidencia clara con respecto al beneficio del tamizaje poblacional. La detección precoz (o tamizaje oportuno) con Tacto Rectal (TR) y Antígeno Prostático Específico (APE) es iniciada por el paciente y/o médico, siendo menos controvertida. Para solicitar el APE se debe considerar la edad fisiológica y las comorbilidades del paciente. Se solicitará a pacientes de 45 a 50 años, >40 años con antecedentes familiares de CaP (paterno, materno o con ascendencia afroamericana) o si el paciente presenta síntomas del tracto urinario inferior. El control con APE será anual y en pacientes con APE <1 ng/ml. puede ser cada 2 años. Solicitar el APE a  $\geq 75$  años asintomáticos, sin factores de riesgo, puede no ser necesario, siempre considerando la edad fisiológica y las comorbilidades del paciente. La Resonancia Magnética Multiparamétrica de Próstata (RMmp) no debe utilizarse como herramienta de tamizaje.

La sospecha diagnóstica se basa en el TR y APE, y el método diagnóstico es la Biopsia de Próstata (BpP). Se considerará el estudio con BpP en pacientes con TR sospechoso, independiente de los valores del APE, pacientes con APE  $\geq 4$  ng/ml. y pacientes <50 años con APE >2,5 ng/ml. Para solicitar el estudio con BpP a un paciente  $\geq 75$  años y con APE elevado, se debe considerar su condición clínica, TR y expectativas de vida (EV). La EV se puede estimar mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson y/o la Calculadora de Expectativa de

Vida Masculina del MSKCC. El porcentaje del APE libre, la Densidad y Velocidad del APE permiten estratificar el riesgo de CaP en pacientes con APE entre 2,5 y 10 ng/ml. Se pueden utilizar herramientas de cálculo para estimar el riesgo de CaP. La RMmp entrega información que ayuda en la toma de decisiones mediante el Sistema de Información y Reporte de las Imágenes de Próstata (PI-RADS), diseñado para mejorar la detección de lesiones focales, localización, caracterización y estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de CaP. Utiliza una escala de 1-5 para informar la probabilidad general de CaP clínicamente significativo. Se limita a pacientes que no hayan recibido tratamiento y no debe utilizarse para estadificación, evaluación de resultado de tratamiento, recurrencia o progresión durante el seguimiento. Si la RMmp es negativa (PI-RADS  $\leq 2$ ) y la sospecha clínica de CaP es baja, se puede omitir la BpP basándose en una decisión que involucre al paciente.

En pacientes con sospecha fundada de CaP metastásico sintomático, se recomienda iniciar la Terapia de Deprivación Androgénica (TDA) a la espera de la biopsia y estadificación. No se deben utilizar antibióticos en caso de APE >2,5 ng/ml. si no existe una sospecha fundada de cuadro infeccioso. Se recomienda una RMmp a pacientes con sospecha de CaP y TR normal, la que no debe sustituir la realización de la BpP. Se recomienda una RMmp a pacientes con indicación de 2ª BpP por persistencia en la sospecha de CaP, la que no debe realizarse antes de 6-8 semanas post 1ª BpP. El informe de la RMmp debe utilizar el sistema PI-RADS versión 2.1 para la descripción de los hallazgos. Se aconseja repetir la BpP a los 4-6 meses si existe presencia de ASAP (Atypical Small Acinar Proliferation), hallazgo de PIN de alto grado en  $\geq 3$  cilindros (Multifocal), presencia de glándulas atípicas inmediatamente adyacentes al PIN de alto grado (PINATYP), presencia de carcinoma intraductal como hallazgo solitario, persistencia de la sospecha clínica o RMmp positiva (PI-RADS  $\geq 3$ ).

Los informes Histopatológicos se informarán según el Sistema de Clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) para el CaP (2014).

La EV es clave a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento más adecuado. Se puede utilizar el Índice de Comorbilidad de Charlson para estimar la sobrevida a los 10 años y/o la Calculadora de Expectativa de Vida Masculina del MSKCC. En pacientes  $\geq 70$  años, considerar su fragilidad para decidir el tratamiento a sugerir. El Cuestionario de Screening G8 nos permite ayudar a determinar esta fragilidad.

Actualmente no existen datos que determinen que el manejo de un CaP T1a o un T1b sea distinto. El ISUP y los valores del APE, pre y post cirugía, parecen ser más determinantes a la hora de decidir. Se presentarán en Reunión Clínica (RC) para evaluar conducta. En pacientes con EV >10 años e ISUP <2, evaluar una RMmp y realizar una BpP si corresponde. En pacientes con EV >10 años e ISUP  $\geq 2$ , evaluar una Tomografía Axial Computada (TAC) o Resonancia Magnética (RM) de Abdomen y Pelvis (AP) y Cintigrafía Óseo (CO) si corresponde y/o tratamiento radical. En pacientes con EV <10 años recomendar Observación y TDA Diferida (TDAD).

Los pacientes de Muy Bajo y de Bajo Riesgo no precisan de estudio de extensión a distancia, sólo una Ecotomografía Renal y Pelviana como estudio complementario. Ofrecer Vigilancia Activa (VA) a pacientes con EV >10 años. El tratamiento con intención curativa, ya sea Prostatectomía Radical (PR) o Radioterapia (RDT), se recomienda a pacientes con EV >10 años que no opten por VA. En pacientes que opten por PR, solicitar RM de pelvis si su información cambiará la conducta quirúrgica. Realizar preservación neurovascular (PNV) en

pacientes potentes si corresponde. La Linfadenectomía (LD) puede no realizarse si el riesgo de compromiso ganglionar es  $<5\%$ , riesgo estimado mediante el Nomograma de Briganti. La LD, si se realiza, debe ser Extendida. Las vesículas seminales (VVSS) pueden no extirparse si el riesgo de compromiso no es significativo, riesgo que se puede estimar con las Tablas de Partin. Los pacientes que optan por RDT no requieren de TDA, y se recomienda a pacientes no aptos para PR por comorbilidades o que no acepten las complicaciones del tratamiento. La Observación se recomienda a pacientes con EV  $<10$  años o que no acepten las complicaciones derivadas del tratamiento radical.

En pacientes con Riesgo Intermedio solicitar TAC/RM AP si son candidatos a tratamiento radical y CO a pacientes sintomáticos o con APE  $>10$  ng/ml. y  $\geq T2b$  o ISUP  $\geq 3$ . El manejo dependerá si son de Riesgo Intermedio Favorable (RIF) o Desfavorable (RID). La VA se recomienda sólo en RIF y con EV  $>10$  años, excluyendo aquellos con Patrón de Gleason  $4 \geq 10\%$ . Ofrecer PR o RDT a pacientes con EV  $>10$  años de RIF que no optan por VA y a todo pacientes de RID. Los que optan por PR y realizaron una TAC AP, pueden realizar una RM de pelvis si cambiará la conducta quirúrgica. Realizar PNV en pacientes potentes si corresponde y realizar una LD extendida si el riesgo de compromiso ganglionar es  $\geq 5\%$ . Las VVSS pueden no extirparse si el riesgo de compromiso no es significativo. En pacientes con RID se recomienda extirpar la Capa de Grasa Prostática Anterior (CGPA). Recomendar RDT en RID con EV  $<10$  años, discutidos previamente en RC, y también en RIF y RID no aptos a PR por comorbilidades o que no acepten las complicaciones del tratamiento. Asociar con TDA a corto plazo. En pacientes con RIF y EV  $<10$  años, con RID y EV  $<5$  años o que no acepten las complicaciones derivadas del tratamiento radical ofrecer Observación y TDAD.

Pacientes de Alto y de Muy Alto Riesgo deben ser discutidos en RC. Solicitar un PET/CT-PSMA y complementar con RM de pelvis si modificará la conducta. Recomendar PR a pacientes preferentemente  $<65$  años, con EV  $>5$  años,  $cT3$  (no T4 al TR, TAC/RM), ISUP  $\geq 4$  y APE  $<50$  ng/ml. La PR formará parte de un tratamiento trimodal. Se recomienda extirpar la CGPA, no se recomienda PNV y se debe realizar LD Extendida. Recomendar RDT a pacientes con EV  $>5$  años y asociada con TDA a largo plazo. Aquellos no candidatos a tratamientos con intención curativa, recomendar Observación y TDA. En pacientes asintomáticos o con CaP bien diferenciado, con APE  $<50$  ng/ml. y APEDT  $>12$  meses ofrecer TDAD, iniciándose ante la aparición de síntomas o APE  $>20-50$  ng/ml. En pacientes sintomáticos o con CaP mal diferenciado, APE  $>50$  ng/ml. y APEDT  $<12$  meses se pueden beneficiar con TDA Inmediata (TDAI).

No existe un manejo estándar en el CaP con compromiso ganglionar (N+) al diagnóstico. En pacientes N+ en TAC/RM AP, se recomienda realizar un PET/CT-PSMA sólo si su resultado contemplará un cambio de conducta. Se presentarán en RC para determinar el beneficio del tratamiento. A pacientes con EV  $>5$  años o sintomáticos ofrecer RDT y TDA a largo plazo. Se puede ofrecer PR con LD Extendida como parte de un tratamiento trimodal, en donde se podrían beneficiar los pacientes con  $\leq 2$  linfonodos pelvianos e ISUP  $\leq 3$ . La TDA sólo se recomienda si los pacientes no son elegibles o rechazan el tratamiento radical. En pacientes con EV  $\leq 5$  años o asintomáticos, recomendar Observación o TDA.

El estadio  $\geq pT3$ , ISUP  $\geq 4$  y/o presencia de Márgenes Positivos (R1) en la pieza de PR, son considerados Factores de Riesgo (FR) por asociarse a mayor probabilidad de recaída tumoral, y serán discutidos en RC. La presencia sólo de R1, observación y seguimiento con APE serán la elección, y ante el ascenso posterior del APE, evaluar RDT

de rescate (RDTr) con APE que no supere los  $<0,2$  ng/ml. Evaluar la adición de TDA a corto plazo. Con 1 FR aislado, distinto de R1 o asociado a él ( $\geq pT3$ , ISUP  $\geq 4$ ,  $\geq pT3+R1$  o ISUP  $\geq 4+R1$ ), optar por RDT adyuvante (RDTa) o RDTr al mínimo aumento del APE ( $<0,2$  ng/ml.) y evaluar la adición de TDA a corto plazo. Ante un  $\geq pT3$  e ISUP  $\geq 4$  recomendar RDTa más TDA a largo plazo. Cuando la PR forma parte del tratamiento trimodal, será frecuente la confluencia de los 3 FR ( $\geq pT3$ , ISUP  $\geq 4$  y R1). Se recomienda RDTa y TDA a largo plazo, la que se debe iniciar luego de una continencia aceptable y antes de 6 meses de realizada la PR.

Pacientes N+ en la LD serán presentados en RC para decidir conducta. La mayoría presentarán estadios clínicos avanzados y serán candidatos a recibir tratamiento trimodal. Se pueden Observar, ya que el potencial beneficio de la LD aparece con  $\leq 2$  ganglios microscópicamente comprometidos, sin compromiso extraganglionar y con APE  $\leq 0,1$  ng/ml. El beneficio de la RDTa con TDA a largo plazo existiría con  $\leq 2$  ganglios comprometidos, ISUP  $\geq 2$ ,  $\geq pT3$  o R1; o con 3-4 ganglios comprometidos. Debe realizarse  $<6$  meses post PR independiente del APE y con TDA a largo plazo. Utilizar sólo TDA, mejora la supervivencia específica y global en pacientes con  $>4$  ganglios comprometidos.

En el seguimiento del tratamiento con intención curativa, solicitar APE al 1er mes post PR y al 3ero post RDT. Controles posteriores realizar a los 3, 6 y 12 meses, luego cada 6 meses hasta los 3 años y posteriormente anuales. Al sospechar una Recaída Bioquímica (RBQ) el APE debe solicitarse antes. En cada consulta evaluar la condición clínica y calidad de vida del paciente, TR (si se considera necesario), APE y orina completa (OC). Considerar exámenes generales según cada caso (hemograma, glicemia, creatininemia, perfil lipídico y hepático). Un nadir de APE  $<0,5$  ng/ml. post RDT se asocia con resultados más favorables, y el intervalo antes de llegar al nadir puede ser de hasta 3 años o más.

Entre el 5-20% de los pacientes continúan con APE detectable o persistente después de la PR ( $>0,1$  ng/ml. dentro de 4-8 semanas). Puede ser resultado de enfermedad local persistente, metástasis pre-existentes o tejido prostático benigno residual. Las imágenes convencionales tienen bajo rendimiento con APE  $<2$  ng/ml. por lo que se sugiere realizar PET/CT-PSMA para descartar enfermedad metastásica. La RDT no tiene un claro beneficio, pero parece ser que los pacientes ISUP  $\leq 3$  se pudieran favorecer si las imágenes no confirman diseminación, y debe ser asociada a TDA a largo plazo.

RBQ se define como un valor confirmado de APE  $\geq 0,2$  ng/ml. Sin embargo, el ascenso del APE desde un rango indetectable considerando el tiempo transcurrido, APEDT, ISUP y características de la biopsia (margen, estadio pT/N), puede considerarse como RBQ. Para su manejo se sugiere considerar las EV y comorbilidades del paciente. Se debe estratificar a los pacientes según la clasificación de la Asociación Europea de Urología (EAU) en RBQ de Alto Riesgo (APEDT  $\leq 1$  año o ISUP  $\geq 4$ ) y de Bajo Riesgo (APEDT  $>1$  año e ISUP  $<4$ ). Una vez diagnosticada la RBQ hay que decidir si se realizará tratamiento local de rescate. El PET/CT-PSMA puede aportar información de la ubicación de la recaída. En pacientes con RBQ de Bajo Riesgo, recomendar seguimiento con APE y evaluar RDTr en cada caso. La Observación es una opción, más aún si la RBQ  $>3$  años y  $<pT3a$ . La TDA no está recomendada. En pacientes con RBQ de Alto Riesgo realizar RDTr. Con APEDT  $<6$  meses, la RDTr entregaría beneficio si se realiza  $<2$  años del diagnóstico de la RBQ y debe iniciarse con valores de APE  $<0,5$  ng/ml. Aún no está clara la duración de la TDA, pero se pueden considerar para su utilización los siguientes FR:  $\geq pT3b$ , ISUP  $\geq 4$  y APE  $>0,5$  ng/ml. Sin FR, no utilizar TDA; con 1 FR, ofrecer TDA a corto

plazo; y con  $\geq 2$  FR, TDA a largo plazo. Los que no desean o no son aptos para tratamiento de rescate, la TDA Intermitente es una opción. Se recomienda TDAI y a largo plazo en pacientes con APE  $\geq 4$  ng/ml. y APEDT  $\leq 6$  meses, o APE  $\geq 20$  ng/ml.

Un valor de APE  $\geq 2$  ng/ml. por encima del nadir logrado, es el mejor indicador de persistencia o recidiva tumoral post RDT. Un ascenso confirmado del APE  $> 0,2$  ng/ml. por sobre el nadir, se considera RBQ en pacientes con RDT post PR. Para su manejo se sugiere considerar las EV del paciente y sus comorbilidades. Se sugiere estratificar a los pacientes según la clasificación de la EAU en RBQ de Alto Riesgo (intervalo a RBQ  $\leq 18$  meses o desde la última inyección de Análogos LHRH, o BpP ISUP  $\geq 4$ ) y de Bajo Riesgo (intervalo hasta RBQ  $> 18$  meses o desde la última inyección de Análogos LHRH y BpP ISUP  $< 4$ ). Discutido en RC, y si cambiará la conducta, solicitar un PET/CT-PSMA si el paciente es candidato a terapia de rescate. En pacientes con RBQ de Bajo Riesgo con EV  $< 10$  años, la Observación o TDAD son opciones. Con RBQ de Alto Riesgo y enfermedad órganoconfinada en el PET/CT-PSMA, BpP ISUP  $\leq 3$ , APE  $< 10$  ng/ml. y estadio  $\leq T2$  pre-RDT, se puede considerar una terapia de rescate. No se recomienda esperar aumento del APE  $\geq 2$  ng/ml. por sobre el nadir si son aptos para el rescate. Si se plantea el rescate local se realizará una BpP. Con BpP (+), considerar terapia focal si está disponible o PR de rescate en casos muy seleccionados y previa presentación en RC. Se debe asumir posibilidad de mayores complicaciones. Con BpP (-) considerar Observación o TDA. Si no es candidato a rescate, recomendar TDAI y a largo plazo en pacientes con APE  $\geq 4$  ng/ml. y APEDT  $\leq 6$  meses, o APE  $\geq 20$  ng/ml.

Las adenopatías pélvicas en el PET/CT-PSMA en la evaluación de la RBQ, nos llevan a considerar una terapia. El beneficio de la LD de rescate en retrasar el inicio de la TDA, podría observarse en pacientes  $< 65$  años, APE  $< 4$  ng/ml., ISUP  $\leq 3$  y pN0, con recurrencia  $> 2$  años y con  $< 3$  adenopatías resecables, y debe ser extendida y bilateral. La RDT pelviana adyuvante tendría beneficio en sobrevida libre de recurrencia. Se considerará respuesta si el APE  $\leq 0,2$  ng/ml. Considerar RDT pelviana de rescate en pacientes con LD realizada. Todos estos pacientes deben ser presentados en RC.

En pacientes con CaP oligometastásico ( $\leq 3$  lesiones) después de recibir tratamiento con intención curativa, ofrecer RDT Estereotáctica (SBRT) a todas las lesiones óseas metastásicas podría tener un beneficio en retardar el inicio de la TDA, pero no beneficio en sobrevida global, y su utilidad clínica sigue siendo desconocida. Podría realizarse SBRT a las lesiones, previa confirmación de la condición de oligometastásico mediante PET/CT-PSMA. Si el objetivo es retardar la TDA, esta no se debería asociar.

Los pacientes con CaP Castración Sensible metastásico (CPCSm) al diagnóstico o luego de recibir tratamiento con intención curativa deben ser clasificados según su "volumen" en alta y baja carga tumoral y/o según su "riesgo" en alto y bajo riesgo, según la definición CHARTED y LATITUDE. Constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedad, y con sobrevidas y respuestas muy variables a la TDA según su presentación. Deben ser ingresados a un Programa de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos y deben iniciar TDAI. La TDAD puede ofrecerse a pacientes asintomáticos, bien informados y que desean evitar los efectos 2° del tratamiento. Se debe asociar, si existe disponibilidad y/o acceso, Apalutamida, Enzalutamida, Abiraterona o Docetaxel. A pacientes con baja carga tumoral ofrecer RDT al primario. Ofrecer cirugía y/o RDT a las metástasis con evidencia de complicaciones inminentes (compresión de la médula espinal o fractura patológica). Son lesiones con alto riesgo de fractura; lesiones  $> 2,5$  cm

de diámetro,  $> 50\%$  del diámetro del hueso, con avulsión del trocánter menor, lesión en un área de soporte de peso, o dolorosa fácilmente identificable, refractaria a RDT.

Los pacientes con TDA no metastásicos, con buena respuesta a la TDA (APE  $\leq 4$  ng/ml.) se pueden seguir cada 6 meses. Los pacientes metastásicos, con buena respuesta a la TDA (APE  $\leq 4$  ng/ml.) se pueden seguir cada 3-6 meses. Evaluar calidad de vida, efectos secundarios de la TDA y el Estado Funcional o Performance Status, mediante la Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Solicitar APE, testosterona, hemograma, glicemia, hemoglobina glicosilada, creatinemia, perfil lipídico y hepático, OC y calcemia. Aquellos con tratamiento asociado (Apalutamida, Enzalutamida, Abiraterona o Docetaxel), controlar según las recomendaciones propias de cada fármaco. En pacientes asintomáticos y APE estable, no se recomienda realizar imágenes periódicas y sólo la sospecha de progresión, indica la necesidad de realizarlas. La TAC no debe usarse para controlar lesiones óseas escleróticas, ya que la esclerosis puede ocurrir bajo tratamiento efectivo y refleja curación ósea. El CO está limitado por el llamado fenómeno de "flare" (desarrollo de nuevas imágenes inducidas por el tratamiento y que luego de una observación más larga, representa respuesta favorable), el que se observa entre la 8ª y 12ª semana de inicio del tratamiento, y puede llevar a un falso diagnóstico de progresión de enfermedad. En pacientes con  $\geq 2$  lesiones nuevas en el 1er CO de seguimiento, realizar un examen confirmatorio después de 6 semanas, mientras se continúa con el tratamiento. La RM puede evaluar directamente la médula ósea y demostrar progresión. Los pacientes metastásicos deben ser informados de los síntomas de compresión medular y deben acudir al Servicio de Urgencias al inicio de los síntomas, ya que el daño neurológico es irreversible a las 72 hrs. La progresión de enfermedad mientras se recibe TDA, se define por desarrollo de síntomas relacionados con el CaP o aumento del APE. Se debe conocer el inicio de la TDA, ya que 50% de los pacientes pueden presentar un Sd. Metabólico, con el aumento de la morbilidad cardiovascular. Se debe aconsejar un adecuado control de Presión Arterial, control metabólico y del perfil lipídico, realizar 150 minutos semanales de ejercicio con intensidad moderada o 75 de intensidad alta, realizar entrenamiento de resistencia, suspender hábito tabáquico y suspender o minimizar el consumo de alcohol. Considerar Metformina 750 mg/día, Atorvastatina 10 mg/día y Aspirina 81 mg/día en pacientes con riesgo cardiovascular. En bochornos intensos y mal tolerados, luego de medidas generales, usar Venlafaxina 75 mg diarios, Medroxiprogesterona 150-400 mg diarios, Acetato de Ciproterona 50 mg cada 12 hrs. u Oxibutinina durante 1-3 meses. Ante la mastodinia y/o ginecomastia sintomática, utilizar Tamoxifeno 20 mg diarios o terapia definitiva con Cirugía o RDT.

Todos los pacientes con TDA progresarán a Castración Resistencia (CPCR). Para su diagnóstico se debe cumplir con 1) Testosterona en niveles de castración ( $< 50$  ng/dl) y 2) Progresión del APE (pacientes que lograron APE  $< 2$  ng/ml.: 3 aumentos consecutivos, con una semana de diferencia, que resulten en 2 elevaciones del 50% sobre el nadir y, los que lograron APE  $\geq 2$  ng/ml.: 3 aumentos consecutivos, con una semana de diferencia, que resulten en 2 elevaciones del 50% sobre el nadir) o 3) Progresión Radiológica (aparición de  $\geq 2$  lesiones óseas o aumento de lesiones de partes blandas según el sistema RECIST 1.1). Solicitar imágenes convencionales (TAC/RM tórax, AP y CO) para clasificar como CPCR no metastásico (CPCRnm) o CPCR metastásico (CPCRm). Catalogar como asintomáticos o mínimamente sintomáticos y sintomáticos (ECOG 0-1, dolor que no requiere tratamiento con opiáceos y no requieren RDT paliativa). Pacientes con ascenso del

APE, pero sin criterios de CPCR deben continuar seguimiento habitual y TDA.

En pacientes CPCRnm asintomáticos, solicitar APE cada 3 meses y evaluar APEDT (utilizar calculadora del MSKCC). El estudio con imágenes se ajustará según APEDT, ya que sólo 1/3 de ellos desarrollarán metástasis <2 años, y deben repetirse a los 5 ng/ml. y cada vez que el APE duplique. Con APEDT  $\leq 10$  meses iniciar, si existe disponibilidad y acceso, Apalutamida, Enzalutamida o Darolutamida. En pacientes asintomáticos con APEDT  $\leq 10$  meses e ISUP  $\geq 4$  que no acceden a Terapias Dirigidas al Receptor Androgénico (ARTA), y considerando la factibilidad de acceso a fármacos aprobados para el tratamiento de pacientes CPCRm, solicitar PET/CT-PSMA para la detección más precoz de metástasis. En pacientes CPCRnm sintomáticos y con imágenes convencionales negativas, solicitar PET/CT-PSMA. El cambio de tratamiento, se basa en la progresión por APE y progresión radiográfica o deterioro clínico. La Observación o las Maniobras Hormonales Secundarias (MHS) son opcionales y se pueden utilizar con APEDT >10 meses o con APEDT <10 meses que no tengan acceso a ARTA.

Seleccionar el tratamiento para CPCRm es multifactorial y va a depender del ECOG, comorbilidades, tratamientos previos, calidad de respuesta y ritmo de progresión a los tratamientos, alteraciones genéticas y variantes histológicas conocidas, deficiencia de la reparación del ADN, disponibilidad, accequibilidad y costos. Los pacientes deben continuar TDA. Luego de una evaluación clínica, radiológica, analítica y de acceso a fármacos, se individualizará el tratamiento de 1ª línea con Abiraterona, Docetaxel o Enzalutamida. Recomendar Docetaxel a quienes presentaron corta respuesta a TDA, compromiso visceral o rápida progresión de la enfermedad o de síntomas. Ofrecer Observación o MHS a pacientes aptos a Docetaxel que no lo desean, y que no desean o no tienen acceso a ARTA. En pacientes no aptos a Docetaxel, utilizar Abiraterona o Enzalutamida, y si no desean o no tienen acceso a ARTA, ofrecer MHS. Considerar Cabazitaxel en quienes no toleran Docetaxel o si tienen neuropatía periférica preexistente.

Todos los pacientes en tratamiento eventualmente progresarán. Luego de una nueva evaluación, aunque no está definida con claridad la secuenciación, considerar opciones de 2ª y eventualmente 3ª línea. Considerar, si está disponible, la secuenciación genética del tumor primario o de una muestra de tejido fresco de diseminación metastásica. Considerar la BpP o de una metástasis en busca de Cáncer de Células Pequeñas/Neuroendocrino. En pacientes post Docetaxel considerar Abiraterona, Enzalutamida, Docetaxel (pacientes que no demostraron progresión de la enfermedad en uso previo), Cabazitaxel, Pembrolizumab (pacientes con microsatellite instability-high (MSI-H) o mismatch repair deficient (dMMR)), Cisplatino más Etopósido (pacientes con Cáncer de Células Pequeñas/Neuroendocrino), Rucaparib (pacientes con mutaciones BRCA 1/2 y que han recibido al menos Abiraterona o Enzalutamida y quimioterapia con taxano) o MHS. En pacientes post Abiraterona/Enzalutamida considerar Docetaxel, Abiraterona/Enzalutamida (no recomendada la secuenciación, especialmente si el tiempo de respuesta al primero fue <12 meses y con características de alto riesgo de rápida progresión presentes. Si la secuenciación es la única opción, optar por Abiraterona seguida de Enzalutamida (pacientes que usaron Abiraterona durante  $\geq 6$  meses antes de la progresión)), Cabazitaxel, Olaparib (pacientes con mutaciones BRCA 1/2 o ATM y que han recibido al menos Abiraterona o Enzalutamida), Rucaparib, Cisplatino más Etopósido o MHS. En pacientes que post Docetaxel estén recibiendo Abiraterona o Enzalutamida como 2ª línea de tratamiento y que presentan progresión <12 meses, recomendar Cabazitaxel. Pacientes que recibieron Abiraterona

previo a Docetaxel se beneficiarían de Cabazitaxel o Enzalutamida. Aunque no hay una clara ventaja en sobrevida global o sobrevida libre de progresión radiográfica, en pacientes muy seleccionados con alta expresión de PSMA y sin discordancia de PSMA/FDG, y que hayan agotado las líneas terapéuticas, se podría utilizar Lutecio<sup>177</sup>-PSMA.

El APE no es confiable para monitorear el CPCR, ya que la progresión clínica puede ocurrir sin su aumento. El seguimiento debe ser individual, y depende de los síntomas y tratamiento administrado. Mensualmente se debe evaluar clínica y síntomas, ECOG, toxicidad al tratamiento y exámenes (APE, testosterona y exámenes generales). TAC/RM tórax, AP y CO cada 3-6 meses, incluso sin indicación clínica. Usar imágenes convencionales (no existe beneficio en el seguimiento con PET/CT-PSMA). Evaluar respuesta a partir de la 12ª semana, la que se debe basar en respuesta por APE (disminución  $\geq 50\%$  del valor inicial) y en respuesta de enfermedad medible por imágenes en tejidos blandos (ganglionar o visceral) según los criterios RECIST 1.1. Para discontinuar el tratamiento, se deben cumplir 2 de los siguientes 3 criterios; 1) Progresión por APE (en pacientes con descenso inicial del APE (durante las primeras 12 semanas), aumento de  $\geq 25\%$  o >2 ng/ml. respecto al nadir con aumento confirmado con una 2ª determinación a partir de la 3ª semana, y en pacientes sin descenso del APE, aumento de  $\geq 25\%$  o >2 ng/ml. del valor inicial, si este es <2 ng/ml.); 2) Progresión radiográfica y 3) Deterioro clínico.

En esta etapa de la enfermedad, se presentan riesgos de presentar Eventos Relacionados con el Esqueleto (ERE). Por cronología y a lo largo de la historia natural, serán la fractura ósea (osteoporótica o patológica), dolor óseo metastásico, compresión medular e hipercalcemia. Para prevenir los ERE, administrar Denosumab 120 mg sc cada 4 semanas o Zoledronato 4 mg iv cada 4 semanas. Ante la aparición de un ERE se debe realizar el correspondiente tratamiento específico.

La disminución de la Densidad de Masa Ósea (DMO) es más dramática en el primer año de iniciada la TDA. Es importante pesquisar los FR para fractura; >65 años, tabaquismo actual o histórico, antecedentes personales o familiares de fractura de cadera, artritis reumatoide y uso de corticoides, consumo regular >3 unidades de alcohol/día e Índice de Masa Corporal alto o bajo. En pacientes con 1 FR se debe considerar la terapia farmacológica, y se debe considerar fuertemente en pacientes con >1 FR. Para evaluar el riesgo de fractura osteoporótica se puede utilizar la herramienta FRAX. En pacientes  $\geq 50$  años se puede solicitar una Densitometría Ósea (DO). Aquellos que van a recibir TDA con Análogos de la LHRH >1 año, aconsejar mantener un peso y dieta saludable, evitar el tabaco, moderar el consumo de alcohol y caféina, ingerir 1.000-1.200 mg/d de calcio y 800-1.000 UI de Vitamina D, y realizar ejercicio. En pacientes con riesgo de déficit de Vitamina D medir niveles de 25 (OH) D, definiendo como Déficit  $\leq 20$  ng/ml. e Insuficiente 21-29 ng/ml. Recomendar terapia de reemplazo con Vitamina D, pero NO aconsejable en hipercalcemia, hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis u otra enfermedad granulomatosa. Si los niveles no se recuperan luego de 4 meses, aumentar la dosis y si no mejora, derivar a gastroenterología para descartar Sd. de malabsorción. Con niveles <10 ng/ml. y fragilidad ósea considerar osteomalacia y derivar a endocrinología. Los pacientes con un T Score entre -1.5 y -2.0, se pueden beneficiar con Denosumab 60 mg sc cada 6 meses, Zoledronato 4 mg iv cada 3 meses o Alendronato 70 mg vo semanales. Los pacientes con un T Score <-2.0 o con Riesgo de Fractura (FRAX) a 10 años >20% para fracturas mayores o >3% para fractura de cadera, recomendar Denosumab o Zoledronato. No está clara la duración óptima del tratamiento, pero si se toleran los fármacos y aparece un beneficio clínico, puede ser razonable continuar la terapia. Se aconseja

repetir la DO cada 2 años. En CPRm se sugiere Denosumab 120 mg sc cada 4 semanas o Zoledronato 4 mg iv cada 4 semanas.

En lo referente a TDA, considerar TDA a corto plazo el tratamiento de 4-6 meses y a largo plazo tratamiento de 2-3 años. Los Análogos LHRH serán la TDA de elección. Para reducir el riesgo de "flare up", iniciar antiandrógenos por 21 días, 1 semana antes de la administración del Análogo. El Bloqueo Androgénico Completo sólo supone una ventaja en sobrevida a 5 años del 5%, y considerar sólo cuando no se tenga acceso a una Terapia Sistémica. La Bicalutamida (150 mg diarios) es una alternativa en pacientes con CaP localmente avanzado y RBQ tras terapia radical que desean conservar el interés sexual. Permite una adecuada conservación de la DMO, pero en pacientes metastásicos se considera menos eficaz en términos de sobrevida global, progresión clínica y fracaso de tratamiento debido a su interrupción por eventos adversos. La TDA con Antagonistas LHRH está recomendada en pacientes con riesgo de retención urinaria, con alto riesgo de fractura por hueso patológico y/o riesgo de compresión medular. Utilizar Degarelix 240 mg sc por una vez y luego 80 mg sc mensuales. No está demostrado su claro mayor beneficio en pacientes con riesgo cardiovascular, pero se podrían beneficiar pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente. El Relugolix 360 mg vo por una vez y luego 120 mg vo diarios demostró beneficio en seguridad cardiovascular. La TDAI en pacientes metastásicos sintomáticos es mandatoria, y en los asintomáticos sigue sin estar claro, ya que no ha mostrado beneficio en sobrevida cáncer específica, aunque sí reduce significativamente la progresión de la enfermedad. Probablemente extiende el tiempo de muerte por cualquier causa y el tiempo de muerte por CaP. La TDA Intermitente se puede considerar en todo paciente, y sólo en metastásicos seleccionados, considerar en casos con escaso volumen tumoral.

Para la TDA Intermitente se recomienda un ciclo inicial de inducción o etapa "on" de 6-9 meses. Se podrá suspender (etapa "off") sólo si no hay progresión, testosterona en niveles de castración (<50 ng/dl) y APE <4 ng/ml. en enfermedad localmente avanzada o metastásica, o APE <0,5 ng/ml. en RBQ luego de terapia con intención curativa. El seguimiento con APE y testosterona se realiza cada 3-6 meses dependiendo de las características del paciente y de su enfermedad. El tratamiento se reiniciará con progresión clínica, APE  $\geq$ 4 ng/ml. en RBQ post PR, APE  $\geq$ 10 ng/ml. en RBQ post RDT o APE entre 10-20 ng/ml. en localmente avanzados y metastásicos. Un nuevo ciclo de inducción utilizará el mismo manejo por 6-9 meses. Para futuros ciclos se deben aplicar las mismas pautas hasta la aparición de CPRC. Si a los 3-6 meses no se obtienen niveles de testosterona que garanticen que se logra y que se mantenga la castración, considerar cambio de agonista, antagonista o castración quirúrgica. A pacientes que recibirán TDA Continua ofrecer castración quirúrgica, estando los pacientes involucrados en la decisión.

## Conclusiones

El CaP es una patología en extremo importante por su prevalencia e incidencia, requiere de un acabado manejo multidisciplinar, siendo los urólogos los llamados a encabezar los equipos de detección y tratamiento de la enfermedad. Es necesario tener una puesta al día continua, dada la vertiginosa entrega de información, para poder brindar a nuestros pacientes un manejo acorde a sus necesidades, teniendo en consideración cada realidad local que vivimos.

## Bibliografía

- GLOBOCAN 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-fact-sheets.pdf>.
- Urología Oncológica Práctica y Multidisciplinar. Protocolos de la Unidad de Uro-Oncología del Hospital Clínic de Barcelona.
- Guías Clínica para el Manejo del Cáncer de Próstata de la European Association of Urology (EAU).
- Guías Clínica para el Manejo del Cáncer de Próstata de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
- Guías Clínica para el Manejo del Cáncer de Próstata de la American Urological Association (AUA).
- NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. J Natl Compr Canc Netw. 2013 Aug; 11 Suppl 3: S1-50; quiz S51.
- Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. Eur Urol. 2020 Apr; 77(4): 676-685.