



Resolución Directoral

Callao, 04 de Setiembre del 2018

VISTOS:

El Informe N° 014-2018-HN-DAC-DPTO-ONC, elaborado por el Departamento de Oncología, el Informe N° 003-AMDG-HNDAC-C-2018, emitido por el Asesor Médico de la Dirección General, el Memorando N° 536-UO-OEPE-HNDAC-2018, emitido por la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, y el Informe N° 482-2018-HNDAC/OAJ, elaborado por la Oficina de Asesoría Jurídica.

CONSIDERANDO:

Que, el artículo VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y sus modificatorias, establece que es responsabilidad del Estado promover las condiciones una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad; siendo irrenunciable la responsabilidad del Estado en la provisión de servicios de salud pública e interviniendo en la provisión de servicios de atención médica con arreglos a principios de equidad;

Que, la Ley N° 27658, Ley Marco de Modernización de la Gestión de Estado, declara al Estado Peruano en proceso de modernización en sus diferentes instancias, dependencias, entidades, organizaciones y procedimientos, con la finalidad de mejorar la gestión pública, en el marco de un Estado democrático, descentralizado y al servicio del ciudadano;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprobó la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es estandarizar los procesos de elaboración y el uso de Guías de Práctica Clínica que aprueba el Ministerio de Salud;

Que, asimismo, por Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, el Ministerio de Salud aprobó el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuya finalidad es contribuir a la mejora de la calidad de la atención de salud, con énfasis en la eficiencia;

Que, el ámbito de aplicación de las citadas normas técnicas se circunscribe entre otros a las Direcciones Regionales de Salud, las Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces, y por los establecimientos de salud a su cargo, así como otros prestadores de servicios de salud públicos;

Que, el artículo 5 del Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, aprobado por Decreto Supremo N° 013-2006-SA, establece que "los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo para dar inicio a sus actividades deben contar con un reglamento interno y otros documentos de gestión (...), siendo además, que deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios, según sea el caso";



Que, por otro lado, el numeral 70.3 del artículo 70 del Texto Único Ordenado de la Ley del Procedimiento Administrativo General (Sistematiza la Ley N° 27444 y el Decreto Legislativo N° 1272), aprobado por Decreto Supremo N° 006-2017-JUS, establece que "cada Entidad es competente para realizar las tareas materiales internas necesarias para el eficiente cumplimiento de su misión y objetivos";

Que, mediante el Informe N° 003-AMDG-HNDAC-C-2018, emitido por el Asesor Médico de la Dirección General, y el Memorando N° 536-UO-OEPE-HNDAC-2018, emitido por la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, se considera pertinente aprobar la Guía de Práctica Clínica para el Cáncer de Próstata del Departamento de Oncología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión;

Que, sobre el particular, el literal c) del artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, establece como atribución y responsabilidad de la Dirección General entre otros, aprobar documentos de gestión, según las normas vigentes, así como ejecutar eficiente del presupuesto asignado;

En uso de las facultades y atribuciones conferidas a la Directora General en el literal j) del Artículo 8° del "Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión", aprobado mediante Ordenanza Regional N° 000006;

De conformidad con lo dispuesto en la Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", y la Ordenanza Regional N° 000006, Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión;

Con la visación de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, Dirección adjunta de Gestión Clínica, la Oficina Ejecutiva de Administración, el Departamento de Oncología y la Oficina de Asesoría Jurídica.

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR la Guía de Práctica Clínica para el Cáncer de Próstata del Servicio de Oncología Clínica del Departamento de Oncología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, GPC-DO-SOC-005, Edición N.° 001, el cual se encuentra contenido en sesenta y cinco (65) folios, que en documento se adjunta y forma parte integrante de la presente Resolución.

Artículo 2°.- DISPONER que el Departamento de Oncología, ejecute las acciones correspondientes a la implementación, aplicación y supervisión de la Guía de Práctica Clínica citada en el artículo precedente.

Artículo 3°.- PUBLICAR la presente resolución en el Portal Institucional (www.hndac.gob.pe), en cumplimiento a la Ley N° 27806, Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública y sus modificatorias.

Regístrese, comuníquese y cúmplase.

GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión
Dr. María Elena Aguilar Del Aguila
C.M.F. 021512 RNE-011809
DIRECTORA GENERAL



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrion"	Página 1 de 65

GUÍA TÉCNICA:
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

CANCER DE PROSTATA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA – SERVICIO DE
ONCOLOGIA CLINICA
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION



Elaborado por: DO-SOC	MC. Marco Antonio Huamán Cueva MC. José Carlos Revilla López
Revisado por:	DG-DAPSS DG-DAGC DG-Asesor DO OAJ OEPE OEA
Aprobado por: DG	MC. Ricardo Corcuera Rodríguez MC. Eiber Del Águila Quispe MC. Victor Ronceros Rivadeneira MC. Ernesto Lee Basso Abog. Álvaro Novoa Allagual MC. Victor Ronceros Rivadeneira Lic. César Enríquez Gutiérrez
Resolución Directoral N.º 306	MC. María Elena Aguilar Del Águila
Fecha:	04 SEP. 2018



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 2 de 65

INDICE

I.	FINALIDAD.....	4
II.	OBJETIVO.....	4
III.	AMBITO DE APLICACIÓN.....	4
IV.	DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	5
	4.1 NOMBRE Y CÓDIGO.....	5
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	5
	5.1 DEFINICION.....	5
	5.2 ETIOLOGIA.....	5
	5.3 FISIOPATOLOGÍA.....	5
	5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	6
	5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	7
	5.5.1 Factores específicos.....	7
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	9
	6.1 CUADRO CLÍNICO	9
	6.1.1 Grupos de signos y síntomas.....	9
	6.1.2 Interacción Cronológica.....	9
	6.1.3 Gráficos, diagrama o fotografía	10
	6.2 DIAGNÓSTICO.....	11
	6.2.1 Criterios diagnósticos.....	11
	6.2.2 Diagnóstico diferencial.....	19
	6.3 EXÁMENES AUXILIARES	20
	6.3.1 De patología clínica.....	20
	6.3.2 De imágenes.....	20
	6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.....	24
	6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS	23
	6.4.1.1 Tratamiento del cancer de Prostata localizado y localmente avanzado	25
	6.4.1.2 Opciones de manejo	25
	6.4.1.3 Manejo según grupo de riesgo	26
	6.4.1.4 Manejo de la Recidiva Bioquímica posterior al Tratamiento con Intención curativa.....	29
	6.4.1.5 Manejo del CaP Metastásico	35
	6.4.2 SIGNOS DE ALARMA	53
	6.4.3 CRITERIOS DE ALTA	54
	6.4.4 PRONÓSTICO	54



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 3 de 65

6.5 COMPLICACIONES	54
6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	57
6.7 FLUXOGRAMA/ALGORITMO	59
VII. ANEXOS	60
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 4 de 65

I. FINALIDAD

Establecer criterios de diagnóstico y tratamiento en el manejo del cáncer de próstata de acuerdo a la mejor evidencia científica disponible.

II. OBJETIVO

1. Adecuado tamizaje de los pacientes, permitiendo un manejo preventivo promocional oportuno de los diferentes centros asistenciales referenciales.
2. Diagnóstico temprano del Cáncer de Próstata, que se vea reflejado en la mayor proporción de estadios iniciales de la Enfermedad, utilizando tecnología actual y adecuada.
3. Adecuada categorización de los diferentes grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) para un manejo personalizado de la enfermedad, disminuyendo el riesgo de Sobretratamiento o subtratamiento del cáncer de Próstata según estadios de la enfermedad y estado de performance del paciente.
4. Mejorar la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global, sobrevida libre de Progresión y calidad de vida de los pacientes, a través de los más actuales tratamientos disponibles.
5. Estandarizar el uso de los nuevos fármacos para manipulación hormonal en el cáncer de próstata en el ámbito urológico, conociendo la mejor evidencia científica y las últimas recomendaciones.
6. Incorporar las recomendaciones de manejo de las complicaciones de los diferentes esquemas de tratamiento quirúrgico, médico o rádico del cáncer de Próstata, utilizando la mejor evidencia científica.

III. AMBITO DE LA APLICACIÓN

La presente Guía de Práctica Clínica está dirigida al personal de la salud que interviene en la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con riesgo de desarrollar Cáncer de Próstata, del Hospital Nacional Daniel A. Carrión.

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 5 de 65

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

4.1. Nombre y Código : Cáncer de próstata – Adenocarcinoma de próstata y Carcinoma Epidermoide de Próstata

Código CIE 10: C61

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN:

El cáncer de próstata (CaP), es el tumor maligno que se forma en la glándula prostática y consiste en un crecimiento descontrolado de las células neoplásicas prostáticas. Esto hace, entre otras cosas, que la próstata, por su situación, presione la vejiga y la uretra impidiendo la salida normal de la orina. Es un cáncer hormono dependiente y existen diferentes factores de riesgo establecidos como la edad, la raza, la herencia y cambios genéticos.

5.2. ETIOLOGÍA:

La causa primaria es desconocida. Sin embargo, se han descrito factores que incrementan el riesgo (ver más adelante).

5.3. FISIOPATOLOGÍA:

Las células de la próstata son fisiológicamente dependientes de andrógenos, los cuales estimulan su crecimiento, función y proliferación. La testosterona, aunque no es tumorigénica, es esencial para crecimiento y perpetuación de las células tumorales.¹ Mientras que los testículos son la principal fuente de producción de andrógenos, las glándulas suprarrenales producen solo del 5 al 10% de los andrógenos (es decir, androstenediona, dihidroepiandrosterona y sulfato de dihidroepiandrosterona).

La secreción de testosterona es regulada por el eje hipotálamo – hipofisario – gonadal. La hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) estimula la glándula pituitaria anterior para que libere a la hormona luteinizante (LH) y a la hormona foliculo estimulante (FSH). La LH estimula a las Células de Leydig de los testículos para que secreten testosterona. Dentro de las células prostáticas la testosterona es convertida a 5- α -



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 6 de 65

dihidrotestosterona (DHT) por la enzima 5- α -reductasa. La DHT es un estimulante androgénico 10 veces más potente que la testosterona. Mientras tanto, la testosterona circulante es aromatizada periféricamente y convertida a estrógeno, el cual junto a los andrógenos circulantes ejercen un control de retroalimentación negativa sobre la secreción de LH hipotalámica.

Si las células prostáticas son privadas de la estimulación androgénica, serán sometidas a apoptosis (muerte celular programada). Cualquier tratamiento que finalmente resulte en supresión de la actividad de los andrógenos es llamado Terapia de Deprivación Androgénica (ADT, por sus siglas en inglés).

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en hombres (899 000 nuevos casos al año, 13.6% del total), de los cuales el 75% de los casos son registrados en países desarrollados, con tasas de incidencia relativamente altas en regiones en desarrollo como el Caribe y América del Sur. La incidencia de los tipos de cáncer que afectan al sistema genitourinario se ha elevado en Latinoamérica en los últimos 40 años, como ha sucedido con casi todas las formas de cáncer. De acuerdo a la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el CaP tiene una incidencia anual de 48.4 por cada 100 000 habitantes.

En el Perú, el CaP presenta una incidencia que va en aumento, lo cual está asociado al incremento de la esperanza de vida y la longevidad. El registro de lima metropolitana 2010 – 2012 informo que el número de casos nuevos es de 5935 y la tasa de incidencia estandarizada es de 48.6 por 100000 hombres. Así mismo representa el 21.3% de todas las neoplasias malignas en varones. Se registraron 2012 muertes y fue la primera causa de muerte entre varones residentes en lima metropolitana con una tasa de mortalidad de 15.7 por 100000. Por otro lado, según datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásica (INEN), entre los años 2006-2010, el 21% de los casos de CaP fueron estadio I-II; 42% estadio III, y 37% fueron metastásicos.²



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC - DO - SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 7 de 65

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

5.5.1. Factores Específicos

1. Edad.

El promedio de presentación es a los 67 años. A mayor edad mayor es el riesgo de presentar CaP, teniendo en consideración que, en mayores de 85 años, la probabilidad de encontrar células neoplásicas en la Próstata es superior al 80%.

2. Raza negra.

La raza afroamericana, sobre todo norteamericanos, tienen mayor incidencia y mayor mortalidad por CaP,^{3,4} y los asiáticos tienen baja incidencia. Sin embargo, si los asiáticos migran a Norteamérica, su riesgo se incrementa.⁵ Estos datos indican que existe alta influencia de factores exógenos en el riesgo de progresión desde el CaP latente hasta el CaP clínico. Tabla 1-1.

3. Herencia:

Está demostrado que un porcentaje menor de CaP es hereditario, teniendo un riesgo de 2, 5 y 11 veces más las personas con 1, 2 o 3 familiares de primer grado afectados con CaP antes de los 55 años. De esta forma el Cáncer de Próstata puede ser Esporádico (85%) o Hereditario/familiar (15%). El CaP hereditario se define como tres o más familiares afectados de CaP, o al menos dos familiares con enfermedad de comienzo precoz, es decir antes de los 55 años (6). Tabla 1-2.

4. Genética:

Algunas mutaciones genéticas han sido encontradas en los tejidos neoplásicos, tales como en los genes BRCA 1 y 2, permitiendo que actualmente existan pruebas moleculares para inferir riesgo de CaP, probabilidad de CaP de alto riesgo, colaborando en el diagnóstico y manejo personalizado. Otros genes asociados al CaP son: RNaseL (HPC1) 1q 23-25, ELAC2 (HPC2) 17p, MSR1 (8p22-23).

5. Existen factores ambientales (cadmio), dietéticos (grasas saturadas, carnes rojas, leche), físicos (radiación) que han evidenciado en estudios poblacionales de muy



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrion"	Página 8 de 85

pobre poder estadístico una asociación con mayor incidencia de CaP, sin embargo, sigue en el ámbito controversial. Así también existen factores dietéticos considerados protectores (igual controversial) como vitamina e, selenio, licopeno, vitamina D, ninguno aprobado por la FDA como quimioprolifaxis.

6. Los factores inflamatorios e infecciosos (prostatitis, ITS, ITU) aún no han demostrado asociación directa con el CaP. Los estudios preclínicos muestran cambios pro neoplásicos a nivel laboratorial.

Tabla 1-1. Incidencia y Mortalidad en Cáncer de Próstata, según la raza en la Población americana.

RAZA	Incidencia x 100000	Mortalidad x 100000
BLANCA	138.6	21.3
AFROAMERICANA	220	50.9
HISPANO/LATINO	124.2	19.2
ASIÁTICO-AMERICANOS E ISLEÑOS DEL PACÍFICO	75	10.1
INDIOS AMERICANOS Y NATIVOS DE ALASKA	104.1	20.7

Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9–29

Tabla 1-2. Riesgo de Cáncer de Próstata según la Historia Familiar.

HISTORIA FAMILIAR	RR	IC (95%)
Ninguna	1	
Padre afectado	2.17	1.90-2.49
Hermano afectado	3.37	2.97-3.83
Familiar de primer grado afectado, < de 65a al momento del diagnóstico	3.34	2.64-4.23
> de 2 parientes de 1º grado afectados	5.08	3.31-7.79
Familiar de 2º grado afectado	1.68	1.07-2.64

Meta-analysis assessing risk of prostate cancer for relatives of patients with prostate carcinoma (Zeegers et al, 2003)

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 9 de 65

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Grupos de signos y síntomas.

El paciente puede estar asintomático o presentar síntomas asociados a la extensión de la enfermedad.

- **Síntomas locales:** frecuencia urinaria, nicturia, polaquiuria, cambios en el chorro urinario, disuria. Estos síntomas reflejan una patología inflamatoria o infecciosa asociada, o simplemente la progresión infiltrante local de la enfermedad neoplásica.
- **Síntomas locoregionales:** hematuria, retención urinaria, dolor pélvico, edema regional. Estos síntomas corresponden a la progresión local de la enfermedad.
- **Síntomas metastásicos:** dolor óseo, baja de peso, edema de miembros inferiores y regionales, tos, síntomas neurológicos, debilidad de miembros inferiores. Estos síntomas reflejan el compromiso a distancia del cáncer en otros órganos.

Al tacto rectal puede encontrarse dependiendo de la extensión manifiesta de la enfermedad, una próstata de aspecto adenomatosa blanda, nódulo incrementado de consistencia, cambios difusos de próstata, o un tumor duro, pétreo y fijo.

6.1.2. Interacción cronológica.

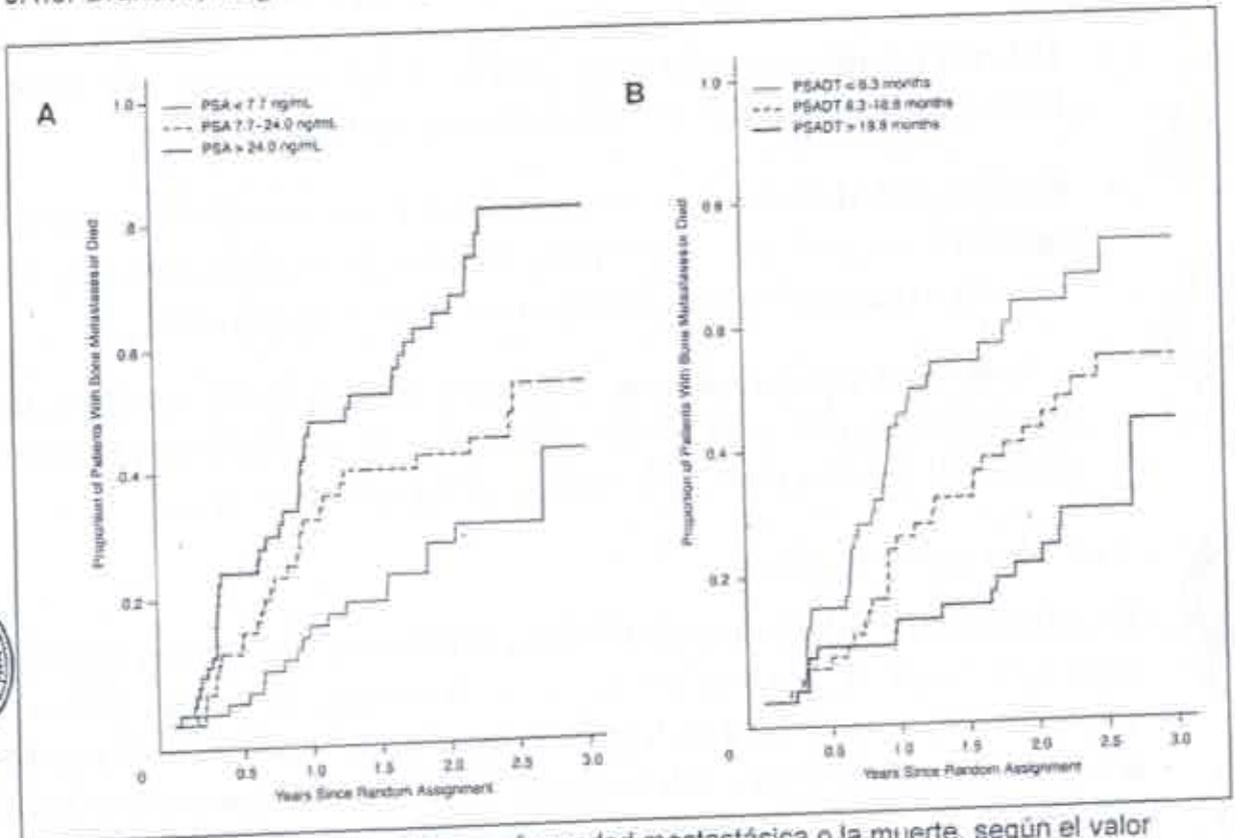
El CaP es una enfermedad crónica, de una evolución lenta inicialmente, pero progresiva de forma más rápida en estadios avanzados. La forma más común del CaP es el Adenocarcinoma acinar de Próstata, cuya célula neoplásica se desarrolla en la superficie epitelial de los acinos prostáticos. Existen lesiones que son consideradas premalignas, que producen cambios en la superficie epitelial sin dañar la membrana basal, denominados **NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES PROSTATICAS DE BAJO GRADO (LGPIN, por sus siglas en inglés, Low Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia)** y de **ALTO GRADO (HGPI, por sus siglas en inglés High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia)**. Sólo las HGPIN son consideradas significativas, las cuales tienen 28% de probabilidad de progresar a un



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 10 de 65

Carcinoma invasor, sin embargo, pueden coexistir con un Adenocarcinoma, dado la multicentricidad de la enfermedad. La evolución de la enfermedad es lenta, siendo un periodo de 10 – 15 años para que un Adenocarcinoma de bajo grado progrese a uno de alto grado. Así una neoplasia de alto grado localizada, puede progresar de manera incierta en poco tiempo a una enfermedad metastásica (12 – 18 meses) o coexistir con una enfermedad metastásica oculta al momento del diagnóstico hasta en un 40%. Al momento del estado metastásico de la enfermedad, su progresión y posterior muerte es inminente en los siguientes 5 años.

6.1.3. Gráficos, diagrama o fotografías.



Este gráfico muestra la progresión a enfermedad metastásica o la muerte, según el valor de los terciles de PSA total (A) y del doblaje de PSA en meses (B). *J Clin Oncol* 23:2918-2925. © 2005 by American Society of Clinical Oncology.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 11 de 65

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterio Diagnóstico

El tacto rectal y el antígeno prostático específico alterado nos llevan a la sospecha diagnóstica. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se hace con la biopsia prostática. Ante valores límites o inciertos, existen otros métodos que pueden ayudar a valorar la necesidad del diagnóstico inmediato o someterlo a tratamiento u observación: PSA libre, Index de PSA, Prostate Health Index, Velocidad de PSA, Densidad de PSA.

Tacto Rectal (TR):

Tiene una sensibilidad de 27% y una especificidad de 49%. Los principales hallazgos que se encuentran son asimetría, aumento de la consistencia y disminución en la movilidad de la próstata. La mayoría de los CaP se localizan en la zona periférica y puede detectarse mediante TR cuando el volumen es mayor a 0.2 ml. El riesgo de presentar cáncer ante hallazgos anormales al TR está directamente relacionado a los valores de PSA. A todo paciente con hallazgos anormales al TR, aun sin alteración en los niveles de PSA, se le debe efectuar biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido transrectal^{5,6}. Siempre considerar que el diagnóstico de cáncer (y por lo tanto la necesidad de realizar una biopsia) está en función al tratamiento que vamos a instaurar según el resultado, por lo que en muchos casos se debe individualizar el requerimiento de la biopsia.

Antígeno Prostático Específico:

Aunque los valores elevados de PSA o hallazgos anormales al TR pueden sugerir la sospecha de CaP, la detección requiere confirmación con la biopsia de próstata (tabla 2). El PSA tiene un poder predictivo mayor que el EDR y que la ecografía TR.⁷

Biopsia transrectal:

La biopsia transrectal guiada por ecografía transrectal es el método recomendado en la mayoría de casos para obtener material para análisis histológico; se recomienda un mínimo



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 12 de 65

de 12 muestras para biopsias (sólo cuando no se detecta nódulo por tacto ni por ultrasonido, en caso de múltiples nódulos o cuando toda la próstata esté comprometida, no se justifica la toma de múltiples biopsias) y eventualmente un mayor número en próstatas grandes.⁹⁻¹⁰

La biopsia prostática debe efectuarse a través de ecografía transrectal. Si la primera serie de biopsias es negativa, se recomienda continuar el seguimiento periódico clínico y con PSA en 6 meses. En algunas ocasiones si la sospecha es de un proceso inflamatorio de la próstata, se puede dar tratamiento médico (grado de recomendación C). Si la sospecha de Cáncer de Próstata persiste, se recomienda repetir el procedimiento en 9 a 12 meses; en este escenario podemos utilizar previamente a la rebiopsia estudios que pueden predecir el riesgo de Cáncer de Próstata de Alto Riesgo: PCA3 (aprobado por la FDA) u otros como ConfirmMDx (no aprobado por la FDA). Podemos utilizar la Resonancia Magnética Multiparamétrica (RMP) para identificar zonas altamente sospechosas de NM y poder dirigir la rebiopsia. Siempre considerar en la Rebiopsia tomar muestras de la zona central y de la zona anterior, así como mayor número de cores. En una segunda serie de biopsias el porcentaje de detección de CaP es del 35% y en una tercera biopsia del 5 – 8%. En la Tabla se resume los diferentes biomarcadores moleculares disponibles que nos permiten agudizar la sospecha de cáncer en general, cáncer de alto riesgo, diagnóstico y pronóstico.¹¹

Tabla 2. Biomarcadores en Cáncer de Próstata y sus Aplicaciones.

Biomarcador	Descripción	Aplicación	Muestra	Disponibilidad	Pronóstico	Puntos de corte
Antígeno Prostático Específico (PSA)	Antígeno Prostático Específico	Diagnóstico y seguimiento	Suero	Si	Si	> 4ng/ml
PSA libre (fPSA)	PSA no unido a proteínas	Diagnóstico	Suero	Si	Si	< 20%
[-2] proPSA	Cadena ligera incompleta de PSA	Diagnóstico	Suero	Si	Si	Si/no
Indice de Salud Prostático (PHI)	Fórmula matemática: $\frac{[-2]proPSA}{fPSA} \times PSA^{1/2}$	Distinguir entre una condición benigna y maligna en $\geq 50\%$, con PSA entre 4-10ng y con EDR negativo.	Suero	Si	Si	> 35



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC - DO - SOC - 005

CÁNCER DE PROSTATA
Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica
Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"

Edición N.º 001

Página 13 de 65

4Kscore	Inmunoensayo de 4 kallikreinas: tPSA, fPSA, PSA intacto y hK2.	Proveer un estimado de la probabilidad de tener un CaP agresivo (G \geq 7) en la primera biopsia o en la rebiopsia.	Plasma sanguíneo	Si	Si	Nomograma
Progensa: Antígeno de Cáncer de Próstata 3 (PCA3)	Test de amplificación de ácido nucleico que mide la concentración de PCA3 y moléculas de ARN PSA en orina	Ayudar en la decisión de repetir la biopsia en \geq 50%, con \geq 1 biopsia previa negativa	Orina	Si	Requiere más estudios	> 25
Prostarix	Algoritmo de regresión logística que combina 4 metabolitos urinarios: sarcosine, alanina, glicine y glutamato.	Ayuda en la decisión de biopsiar o rebiopsiar en pacientes con EDR negativo y PSA entre 4-10ng	Orina	Si	Si	Nomograma
TMPRSS2:ERG	Gen de fusión ERG y proteína de membrana serina 2	Utilidad pronóstica y predictiva en diferentes estadios de la enfermedad	Orina, sangre o tejido	Si	Si	Si/no
Mi-Prostate score urine test (MiPs)	Análisis múltiple en orina de PCA3, TMPRSS2 y PSA	Determinar la probabilidad de diagnosticar cáncer y cáncer agresivo (G \geq 6) en pacientes con PSA alterado	Orina	Si	Si	Nomograma
Promark	Ensayo de 8 biomarcadores proteómicos	Diferenciar entre cáncer indolente vs agresivo en una biopsia de próstata intacta	Tejido	Si	Si	Nomograma
ConfirmMDx	Ensayo de múltiples cambios epigenéticos de metilación del ADN	Ayudar con la decisión de repetir la biopsia de próstata	Tejido	Si	Requiere más estudios	Nomograma
Prostate Core Mitomic Test	Test genómico que mide alteraciones moleculares en el ADN mitocondrial	Ayudar con la decisión de repetir la biopsia de próstata	Tejido	Si	Requiere más estudios	Nomograma
Oncotype DX	Mide la expresión de 17 genes relacionados a 4 vías moleculares diferentes.	Personalizar el tratamiento del Cáncer basado en el estudio de agresividad de la enfermedad	Tejido	Si	Si	Nomograma
Prolaris	Score de Progresión del Ciclo celular basado en la	Personalizar el tratamiento del Cáncer basado en el	Tejido	Si	Si	Nomograma



R. CORCUERA R.



DEL AGUIA R.



C. ENRIQUETA



V. RONCEROS R.



A. J. NOVOA A.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 14 de 85

	expresión de 46 genes	estudio de agresividad de la enfermedad				
Decipher	Ensayo genómico que mide la expresión de 22 biomarcadores ARN en diferentes vías biológicas	Clasificar post cirugía en grupo de riesgo intermedio o alto de presentar metástasis según la clasificación genómica.	Tejido	Si	Si	Score Genómico
Células tumorales circulantes (CTCs)	Células de cáncer aisladas en sangre periférica	Medio de detección para varios marcadores	Suero	Si	Si	> 5 CCTs
Variante Splice 7 de receptor androgénico (AR-V7)		Posible utilidad predictiva en pacientes que reciben enzalutamida, abiraterona o galaterone	Tejido	No	Requiere más estudios	Si/no

Si el diagnóstico histopatológico de la biopsia es una Neoplasia intraepitelial Prostática (PIN, en sus siglas en inglés) de bajo grado, no requiere rebiopsia inmediata, si es un PIN de alto grado la probabilidad de cáncer de un 25%, debe ser rebiopsiado entre los 9 y 12 meses, si es una acino pequeño atípico prostático (ASAP, en sus siglas en inglés), la probabilidad de cáncer es de un 37%, por lo que la rebiopsia debe ser pronta (entre 6 semanas y 3 meses).

Previo a la biopsia el paciente debe tener de manera mínima un estudio de Urocultivo negativo y un perfil de coagulación en valores normales. Si el paciente tiene alguna comorbilidad previa (DM, uso de anticoagulantes, inmoderado, etc) debe ser individualizado su manejo. Si el paciente presenta una Bacteriuria asintomática o Colonización asociada a Catéter urinario permanente se premedicará según el antibiograma. Se recomienda que al efectuar una biopsia prostática se aplique un anestésico periprostático. La inyección periprostática transrectal de un anestésico local puede ofrecer a los pacientes sometidos a una biopsia prostática una analgesia efectiva. El uso de antibiótico profilaxis y una preparación intestinal no está uniformemente normada. Existen muchos esquemas de preparación per biopsia, ninguno mayor que el otro en minimizar complicaciones. El esquema que sugerimos es la preparación mecánica intestinal con enema rectal (Evacuol o Fleet) el día previo por la tarde y en la mañana del

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 15 de 65

procedimiento. Desde el día anterior a la biopsia hasta un día después, administramos Ciprofloxacino 500mg VO BID más Amikacina 1gr IM al día.

El riesgo general de complicaciones severas es menor del 1% e incluyen Sepsis que debe ser maneja hospitalariamente. En series de gran volumen se reportan una mortalidad post biopsia entre el 0.03 – 0.3%, generalmente secundaria a un proceso infeccioso fulminante. La mayoría de complicaciones frecuentes y leves son: hematuria, rectorragia, retención urinaria, bacteriemia transitoria, hematospermia, ITU no complicada.¹²

La Biopsia con Resonancia magnética Nuclear multiparametrica fusionada con la ecografía está tomando relevancia en el diagnóstico de Cáncer de Próstata clínicamente significativo y de alto riesgo, por lo que puede llegar a ser un método diagnóstico a usar de primera línea o cuando la biopsia sistemática estándar no sea diagnóstica (actualmente en Perú, no se cuenta con este método diagnóstico).¹³

Estudios de extensión de enfermedad:

En pacientes asintomáticos con diagnóstico de CaP y niveles séricos de PSA menores a 20 ng/ml, la posibilidad de hallazgos positivos en la tomografía axial computarizada (TAC) es aproximadamente de 1% (enfermedad micrometastásica ganglionar). Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de tener actividad metastásica linfática, la especificidad de una TAC positiva es del 93 al 96%. La TAC de abdomen y Pelvis con contraste se solicitará a aquellos pacientes con riesgo de enfermedad ganglionar mayor al 10% según nomograma.¹⁴

La detección temprana de metástasis óseas alertará al clínico sobre las posibles complicaciones inherentes al daño óseo. La gammagrafía ósea es catalogada como el método más sensible de evaluación de la metástasis ósea, siendo superior a la evaluación clínica, y al survey ósea para enfermedad metastásica y a la medición de niveles séricos de fosfatasa alcalina. Los resultados sugieren que la estadificación con gammagrafía ósea puede ser innecesaria en pacientes con CaP con niveles séricos de PSA < 20 ng/ml, pacientes asintomáticos, o con tumores bien o moderadamente diferenciados.¹⁵

Se recomienda realizar gammagrafía ósea sólo en pacientes con CaP de alto riesgo (cT2c



R. CORCUERA R



M. DEL PUERTO R



C. ENRIQUE G



V. RONGEROS R



A. J. NOVOA A



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 16 de 65

o Gleason 8 o más o Gleason 7 (4+3) o PSA mayor o igual a 20ng/ml). En pacientes en que el estudio gammagráfico es dudoso debe confirmarse con estudio por Resonancia Magnética de dicha zona.

Los estudios de extensión complementarios como radiografía de tórax, tomografía de tórax, tomografía cerebral serán realizados sólo si existe la sospecha clínica de metástasis en dichos lugares y no indiscriminadamente a todos. El estudio de PET-Scan no ha sido validado para estadiaje.

Estadificación:

La clasificación TNM es utilizada para estadificar el CaP y describe la extensión del tumor primario (T), la diseminación a ganglios linfáticos (N), y la diseminación a distancia o metástasis (M). Esta clasificación aplica para adenocarcinomas y carcinoma Epidermoide (tabla 3-1).³ Todos los pacientes después del diagnóstico de cáncer de Próstata, deben ser estadiados, de tal manera que el tratamiento se plantee según el estadio (Tabla 3-2).¹⁶

Tabla 3-1.- Sistema de estadificación TNM para cáncer de próstata.	
T	Descripción
T: Tumor primario	
TX	Tumor primario que no se puede evaluar.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
T1	Tumor clínicamente inaparente, no palpable ni visible mediante diagnóstico por imagen.
T1a	Hallazgo de tumor incidental histológico en ≤ a 5% del tejido extirpado.
T1b	Hallazgo de tumor incidental histológico en > a 5% del tejido extirpado.
T1c	Tumor identificado mediante biopsia por punción (Ejm. - Debido a PSA elevado).
T2	Tumor clínicamente palpable limitado dentro de la próstata. *
T2a	Tumor que afecta a ≤ de la mitad de un lóbulo.
T2b	Tumor que afecta a > de la mitad de un lóbulo pero no a ambos lóbulos.
T2c	Tumor que afecta a ambos lóbulos.
T3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática. **
T3a	Extensión extracapsular unilateral o bilateral, infiltración microscópica del cuello vesical.
T3b	Tumor que invade vesículas seminales.
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: Vejiga, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC - DO - SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrion"	Página 17 de 65

N: Ganglios linfáticos regionales	
NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluados
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
M: Metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Ganglios linfáticos no regionales.
M1b	Óseas.
M1c	Otros lugares con o sin enfermedad ósea.
<p>RTUP: resección transuretral de próstata. * Tumor encontrado en uno o ambos lóbulos según el EDR. ** La invasión a la cúspide prostática o a la cápsula prostática (pero no más allá de ella no se clasifica como T3 sino como T2.</p>	

Tabla 3-2. Grupos de Estadaje Pronósticos AJCC 8th Ed. 2017.

Cuando T es	Y el N es	Y el M es	Y el PSA es	Grupo Gleason	Estadio
cT1a – cT2a	N0	M0	< 10	1	I
pT2	N0	M0	< 10	1	I
cT1a-cT2a	N0	M0	≥10 < 20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	< 20	1	IIA
T1-T2	N0	M0	< 20	2	IIB
T1-T2	N0	M0	< 20	3	IIC
T1-T2	N0	M0	< 20	4	IIC
T1-T2	N0	M0	≥ 20	1-4	IIIA
T3-T4	N0	M0	Cualquier PSA	1-4	IIIB
Cualquier T	N0	M0	Cualquier PSA	5	IIIC
Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier G.	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier G.	IVB

Gradación:

La agresividad del tumor puede ser determinada por el examen histopatológico con base en el modelo microscópico de las células cancerosas. El sistema de gradación tumoral más comúnmente utilizado es el método propuesto por Gleason. Este sistema asigna el grado



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 18 de 65

de diferenciación en dos poblaciones celulares que son las que predominan en la muestra patológica. A cada una se le asigna una puntuación que oscila entre 1 y 5, y un grado secundario al segundo más predominante; el puntaje es obtenido por la suma de los dos valores asignados (de 2 a 10) y tiene implicancias terapéuticas y pronósticas.

De acuerdo a la clasificación conforme al método propuesto por Gleason, se establece al grado de diferenciación con fines pronósticos. A mayor valor de la escala, menor será el pronóstico. Para fines de esta guía, nos basaremos en *The 2016 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*, que recomienda agregar la clasificación de grupos de grado pronóstico, como se adjunta en la tabla 4-1. En el Gleason 7(3+4) tiene importancia clínica y pronóstica porcentuar de manera numérica y exacta el gleason 4, como lo demuestra Guido Sauter et al., por lo cual la nueva clasificación histológica de la ISUP recomienda reportarlo de manera estandarizada.¹⁷



Tabla 4-1. Grupos Pronósticos histopatológicos según la última Clasificación de la ISUP 2016.

Grupo Pronóstico	Score de Gleason	Patrones de Gleason	Sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años después de PR.
1	2 - 6	3+3 o menos	96%
2	7	3+4	88%
3	7	4+3	63%
4	8	4+4, 3+5, 5+3	48%
5	9-10	4+5, 5+4, 5+5	26%

Anteriormente la clasificación era: Bien diferenciado (score de Gleason 6 o menos), Moderadamente diferenciado (Score de Gleason 7), Pobremente diferenciado (Score de Gleason 8 – 9) e Indiferenciado (Score de Gleason 10).

Epstein JL. New Contemporary Prostate Cancer Grading System, 2016.

Estratificación:

Los esquemas de estratificación de riesgo han sido desarrollados basados en el PSA,



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 19 de 65

Gleason y la clasificación T del National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2017, comparativos con la EUA (European Association of Urology) 2017. Tal como se muestran en la Tabla 5, los Grupo de Riesgo muy bajo hasta alto son para enfermedad LOCALIZADA, mientras que el grupo de muy alto riesgo es considerada enfermedad LOCALMENTE AVANZADA o Estadio III. Tabla 4-2.

Tabla 4-2. Estratificación por Grupos de Riesgo de la Enfermedad localizada y localmente avanzada según la NCCN y EAU 2017.

Grupo de Riesgo	EDR (cT)*	PSA total (ng/ml)	Score de Gleason	Según EAU 2017
Muy bajo riesgo	T1c	< 10	6 o menos	-
Bajo riesgo	T1 – T2a	< 10	6 o menos	T1 – T2a
Intermedio riesgo	T2b – T2c	10 – 20	7	T2b
Alto riesgo	T3a	> 20	8 o mas	T2c
Muy alto riesgo	T3b – T4	> 20	8 o mas	Enfermedad Localmente avanzada

* EDR: Examen dígito rectal, donde se determina el T clínico, según el TNM 2017.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Prostatitis aguda:

La infección bacteriana causa disuria, dolor y a menudo fiebre. La próstata es dolorosa y está agrandada, pero no es dura. El análisis y el cultivo del líquido prostático permiten descubrir el agente infeccioso.

Prostatitis crónica granulomatosa:

Causada por infección bacteriana, tuberculosa, fúngica o por protozoos puede dar lugar a una masa clínicamente indistinguible del cáncer. Es necesario una biopsia para realizar el diagnóstico.



R. CORCUERA I.



R. CORCUERA I.



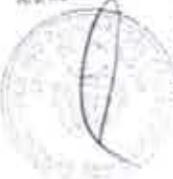
R. CORCUERA I.



V. RONCEROS R.



A. J. NOVDA A.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 20 de 65

Hiperplasia benigna de próstata:

Se encuentra en varones de 30 años de edad o más y en el 80% de hombres de 80 años.
Otros:

Infarto de nódulo hiperplásico, Cálculos / calcificaciones, Amiloidosis, Adenomas, Metástasis.



6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Demostración histológica: Por biopsia de Próstata o como hallazgo accidental en una cirugía Prostática (Adenomectomía o Resección transuretral de Próstata)

Antígeno prostático específico total (PSA).

Hemograma.

Urea, creatinina.

Urocultivo

Proteínas totales, fosfatasa alcalina y transaminasas

Perfil de coagulación



6.3.2. De Imágenes

Son útiles para la detección de metástasis y recidiva del tumor. La utilidad del diagnóstico por imagen para hombres con recidiva bioquímica temprana después de prostatectomía radical depende del riesgo de la enfermedad antes de la operación, el estadio y el grado histopatológico, el PSA, y el tiempo de duplicación del PSA después de la recidiva.



Las técnicas de diagnóstico por imagen anatómico incluyen:

1. Radiografía simple:

Se usa para evaluar regiones sintomáticas en el esqueleto. Sin embargo, los Rx simples convencionales no detectarán una lesión ósea hasta que exista un turn over del 50% del contenido mineral del hueso por la neoplasia. En realidad, no es empleada de rutina ni de primera elección.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC - DO - SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 21 de 65

2. Ultrasonografía transrectal (TRUS):

Es la técnica más común para la visualización anatómica de la próstata. La TRUS se usa para guiar las biopsias transrectales y se puede considerar para los pacientes con recidiva bioquímica después de la cirugía, en quienes exista sospecha de recurrencia local, debiendo ser realizada por un radiólogo con buen *expertise*. Tener en cuenta que aún en manos experimentadas tiene una sensibilidad muy limitada para evaluar recurrencia.¹⁸

3. Tomografía axial computarizada (TAC) o Tomografía Helicoidal Multicorte:

Ofrece alto nivel de detalle anatómico y puede detectar enfermedad extracapsular avanzada, enfermedad metastásica ganglionar y/o enfermedad metastásica visceral. Generalmente no es suficiente para evaluar la glándula prostática. Se debe realizar con contraste. Se utiliza para la estadificación inicial cuando el riesgo de compromiso ganglionar según el nomograma que se utilice, sea mayor o igual al 20%. También se puede considerar en la recurrencia bioquímica del paciente post prostatectomía cuando el PSA supere los 10ng/ml, PSA-DT < 6 meses o PSA-V de 0.5ng/ml/mes.¹⁹

4. Resonancia Magnética Nuclear Multiparamétrica con contraste :

Esta es una nueva técnica de imágenes que se viene posicionando en el mundo como una alternativa para el estadiaje y búsqueda de metástasis sistémicas o loco regionales en escenarios de recaída bioquímica o en el set metastasico hormonosensible o resistente a castración, más sensible (94%) y específica (96%) y PPV (98%) y NPV (88%) que la convencional TEM/TAC o Gammagrafía ósea, y como una opción para países donde no tenemos acceso a imágenes como el PET (Tomografía por emisión de positrones) colina o PET PSMA, como lo describe Frederick Lecouvet et al (64) . Además, no es necesario el contraste para estadiaje local/ganglionar, ni para evaluar metástasis ósea o compresión medular, debido a que sus diferentes secuencias permiten discriminar los hallazgos. Las secuencias mínimas que debe realizarse son T2, Difusión y Secuencia Dinámica. Sólo en el caso en que se desee evaluar infiltración leptomeníngea, caracterizar lesiones viscerales o en recurrencia post quirúrgica es imprescindible el contraste con Gadolinio.²⁰



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 22 de 65

Tabla 05. Recomendaciones en el uso de la Resonancia Magnética en Cáncer de Próstata.

INDICACIONES	NE
En Vigilancia Activa para evitar la Biopsia anual (mpRMN 3T)	2c
En Rebiopsia de Próstata para biopsia TARGET (mpRMN 3T)	2a
Como parte del sistema de biopsia fusión USTR/RM (mpRMN 1.5T)	2a
En Estadaje local en enfermedad localizada de riesgo intermedio/alto (mpRMN 3T)	2a
En el Estadaje local y planeamiento quirúrgico del EC III (evaluar bandeleta neurovascular) (mpRMN 3T)	1b
En la confirmación de metástasis ósea (ante una gammagrafía ósea dudosa) (RMN bimétrica 1.5T)	1
Ante la ausencia de PET-CT en Recurrencia bioquímica, RMN cuerpo total (RMN bimétrica 1.5T)	2b
En la evaluación de la compresión medular (RMN 1.5T bimétrica)	1

Las técnicas de diagnóstico por imagen funcional incluyen:

1. Gammagrafía Ósea (Tecnecio 99):

Los sitios de mayor captación implican el recambio óseo acelerado y pueden indicar enfermedad metastásica.

Las gammagrafías óseas convencionales raramente son positivas con PSA < 20 ng/ml. El riesgo relativo de metástasis ósea o muerte incrementa conforme el tiempo de duplicación de PSA (PSADT) disminuye. El diagnóstico por imagen de los huesos se debe realizar dentro de los 8 meses, donde parece que existe un punto de inflexión.

Se indica en la evaluación inicial de los pacientes con alto riesgo de metástasis ósea:²¹

- PSA \geq 20 ng/ml
- Patrón de Gleason de 4 o más
- Score de Gleason de 7 (4+3) u 8 a más
- cT2c o más
- Enfermedad en cualquier estadio con síntomas que sugieren metástasis ósea.
- También se puede considerar en la recurrencia bioquímica del paciente post prostatectomía cuando el PSA supere los 10ng/ml, PSA-DT < 6 meses o PSA-V de 0.5ng/ml/mes.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 23 de 65

2. PET/CT colina.

En dos metaanálisis este estudio metabólico registro una sensibilidad de 69-89% y una especificidad de 89-93% en la detección de cualquier lesión metastásica en el escenario de una recurrencia bioquímica post PR.²² Su utilidad es en el estudio de recurrencia bioquímica post PR, en la cual se le va a ofrecer alguna terapia de salvataje, con un PSA mayor a 1ng/ml. Puede mejorar su rango de detección si el PSA DT es menor de 6 meses y la velocidad de PSA es mayor de 2ng/ml/año o su equivalente en fracción de tiempo. En la recurrencia bioquímica post RTE, no es definido el PSA ideal que debemos tener para solicitar el PET/CT colina. No se utiliza para estudio de estadiaje. En Perú no contamos con este estudio.

La FAD ha aprobado 3 estudios funcionales moleculares para detección de recurrencia posterior a tratamientos locales, los cuales muestran diferentes sensibilidades y especificidades, dependiendo del estadio de la enfermedad y el valor del PSA. El PET PSMA aún no ha sido aprobado por la FDA para evaluar recurrencia. Tabla 06.

Tabla 06. Tipos de PET scan utilizados en el estudio de recurrencia bioquímica en Cáncer de Próstata.

Tipo de PET	Sensibilidad	Especificidad	Observaciones
<i>11C-colina PET-CT</i>	38 – 98%	50 – 100%	Útil con nivel de PSA mayor a 1ng/ml
<i>18F-fluciclovina PET-CT</i>	89 – 100%	67%	Mejor balance entre sensibilidad y especificidad.
<i>18F-floruro de sodio PET-CT</i>	87 – 89%	80 – 91%	No es útil para evaluar recurrencia ósea.
<i>PET-PSMA</i>	63 – 92%	88 – 100%	PSA mayor a 0.5

Por otro lado, los riesgos asociados con el diagnóstico por imágenes son: Exposición a radiación ionizante, reacción adversa a los medios de contraste, exploración de falsos positivos y exceso de detección.

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 24 de 65

La utilidad del diagnóstico por imagen para hombres con fracaso bioquímico temprano después de prostatectomía radical depende de los grupos de riesgo antes de la operación, Gleason y estadio patológico, PSA y tiempo de duplicación de PSA (PSADT), después de la recidiva. Los grupos de riesgo bajo o intermedio con PSA bajo después de la operación tienen un riesgo muy bajo de obtener gammagrafía ósea o TAC positiva. La frecuencia del diagnóstico por imagen se debe basar en el riesgo individual del paciente, edad, PSADT, Gleason y el status performance.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS:

Debe ser aplicada en el Nivel I.

En realidad, la Prevención Primaria no tiene evidencia firme sobre el impacto en el Cáncer de Próstata. Los estilos de vida saludable (dieta saludable, ejercicios periódicos, manejo anti estrés) han demostrado en estudios poblacionales disminuir la prevalencia de cáncer en general, por lo que su recomendación de nivel C, es parte de las medidas de prevención, teniendo muy poco o nulo impacto en la incidencia de Cáncer de Próstata.

La medida preventiva efectiva, demostrada en los países industrializados, en la era post PSA es el screening temprano, medida que ha permitido lograr disminuir la incidencia de Cáncer de Próstata avanzado y los altos costos que su manejo significa.

Según los diferentes manejos de screening en diferentes países, el consenso es iniciar el chequeo a los 50 años de edad mediante un examen dígito rectal (EDR) y el dosaje sérico de antígeno prostático específico (PSA, en sus siglas en inglés).²³⁻²⁵ En caso se presente sintomatología antes de haber cumplido los 50 años también deberá realizarse una evaluación en urología. Si el paciente tiene algún familiar cercano con antecedente de cáncer de próstata, deberá adelantarse la edad del chequeo anual iniciándose a los 40 años. En Perú, debido a la alta prevalencia de Cáncer de Próstata avanzado y localmente avanzado, el chequeo debe empezar a los 40 años, y a partir de este resultado se programa los controles: si el PSA es menor de 1ng/ml en chequeo es cada 5 años, y si es mayor o igual a 1ng/ml su chequeo debe ser anual o bianual según criterio del médico. Si asocia



R. CORCUERA R.



M. DEL ARRIOLA



C. ENRIQUETA



V. RONCEROS R.



A. J. NOVCA A.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hóspital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 25 de 65

factores de riesgo debe ser de control anual.²⁶

6.4.1.1. Tratamiento del Cáncer de Próstata Localizado y Localmente avanzado.

Una vez realizado el diagnóstico de CP y habiendo definido una conducta activa frente a la enfermedad, el siguiente paso es el estadiaje según los exámenes planteados anteriormente. Conociendo el estadio de la enfermedad (I, II, III y IV) y su clasificación según grupos de riesgo podemos establecer un esquema de tratamiento más individualizado.



6.4.1.2. Opciones de Manejo:

- **Vigilancia Activa:** Consiste en un seguimiento clínico, bioquímico e histológico del paciente, sin recibir ningún tratamiento. Su intención es evitar el sobretratamiento y los efectos adversos de los tratamientos radicales sin perder el chance de curación.
- **Espera vigilante:** Consiste en no establecer ningún parámetro de seguimiento, sólo se aborda activamente dependiendo de la evolución clínica del paciente. Su intención es no incrementar la morbimortalidad de los tratamientos activos, debido a que no prolonga la sobrevida, por lo tanto, es de enfoque paliativo.
- **Prostatectomía Radical:** Tratamiento quirúrgico de elección, como terapia de primera línea en Cáncer de Próstata localizado. Puede ir acompañado o no de Linfadenectomía Pélvica según el grupo de riesgo. Su indicación se está extendiendo a los estadios localmente avanzados e incluso oligometastásicos.
- **Terapias locales Ablativas:** Crioterapia, HIFU, Radioablación.
- **Radioterapia:** En sus diversas modalidades, también es una terapia de primera línea en CP localizado, localmente avanzado. También tiene uso paliativo.
- **Hormonoterapia:** Es la terapia de primera línea en Cáncer de Próstata Metastático.
- **Quimioterapia:** Es una de las terapias de elección en el CP metastásico resistente a la castración. Su beneficio también se ha establecido en el CP metastásico hormonosensible.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 26 de 65

- Manejo paliativo: Manejo de los síntomas: locales, dolor óseo, consuntivos, etc.

6.4.1.3. Manejo según grupo de riesgo:

- Riesgo muy bajo:



Los hombres con expectativa de vida < 10 años deben someterse a observación (monitoreo no más frecuente que cada 6 meses).

Los hombres con expectativa de vida entre 10 y 20 años deben someterse a vigilancia activa.²⁷



Los hombres con expectativa de vida > 20 años pueden considerarse las siguientes opciones de tratamiento: Vigilancia activa, radioterapia, braquiterapia, o prostatectomía radical.



- Bajo Riesgo.

Los hombres con expectativa de vida < 10 años deben someterse a observación. Los hombres con expectativa de vida \geq 10 años, las opciones de tratamiento incluyen: Vigilancia activa,²⁷ EBRT o braquiterapia, prostatectomía radical sin disección de nódulos linfáticos pélvicos (PLND). La ADT como tratamiento primario del CaP localizado no mejora la sobrevida y no se recomienda.²⁸



Actualmente, la crioterapia u otros tratamientos locales no se recomiendan como tratamiento primario de rutina para el CaP localizado, debido a falta de datos a largo plazo que comparen este tratamiento con la radiación o con la prostatectomía radical.

- Riesgo intermedio.

Los hombres con expectativa de vida < 7 años incluyen: Observación y sólo recibirán tratamiento sintomático si el caso lo amerita. Los hombres con expectativa de vida \geq 7 años, las opciones de tratamiento incluyen: Prostatectomía radical, Radioterapia externa, Braquiterapia.²⁹ La vigilancia activa no se recomienda en este grupo. En general las opciones con intención curativa son ofrecidas a este grupo de riesgo como si fuese de alto



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 27 de 65

riesgo, siempre teniendo en cuenta que el beneficio del tratamiento es mayor que los efectos adversos del mismo, y que en realidad su sobrevida mejorará con dichos tratamientos.

- **Riesgo alto.**

En este escenario lo único que ha demostrado mejorar la sobrevida y tener un chance de disminuir la recurrencia de la enfermedad, así como la posibilidad de curarse es el tratamiento MULTIMODAL. La Prostatectomía radical con Linfadenectomía Pélvica Extendida bilateral es una adecuada opción de inicio de tratamiento, luego teniendo los resultados de anatomía patológica que confirman el alto riesgo de la enfermedad, así como el verdadero estadio de la misma, se utilizará la Radioterapia con o sin hormonoterapia adyuvante.³⁰ En los pacientes no tributarios de inicio a cirugía radical la opción sería EBRT con 2 a 3 años de ADT (Categoría 1).³¹ Recordar que la radioterapia es comparable a la Cirugía siempre y cuando la dosis biológica que se aplique llegue idealmente a los 81 Gy. ADT sola es insuficiente. La combinación de radioterapia externa y braquiterapia con o sin 2 a 3 años de ADT es otra opción de tratamiento primario; sin embargo, la duración de ADT en este entorno no es clara. Los hombres con múltiples factores adversos pueden cambiarse a la categoría de riesgo muy alto.

- **Riesgo muy alto (localmente avanzados).**

- Si de inicio, al momento del estadiaje clínico se plantea una enfermedad EC III con criterios no quirúrgicos, la opción es de EBRT + ADT mínimo tres años y luego seguimiento sistemático.³²
- Si de inicio, al momento del estadio clínico se plantea una enfermedad EC IV por enfermedad ganglionar regional, la opción es EBRT + ADT a largo plazo vs sólo ADT a largo plazo. En este escenario el beneficio de la EBRT es controversial.
- Si posterior a la PR + LPBE, se confirma un EC III, se debe complementar con radioterapia adyuvante al recuperar la continencia. Si se hubiese confirmado un EC IV por compromiso ganglionar (menor o igual a 2 ganglios sin compromiso extracapsular) se beneficiaría de EBRT adyuvante + ADT a largo plazo. Si la enfermedad ganglionar



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 28 de 65

fuese mayor, sólo se daría ADT a largo plazo, siendo la EBRT no beneficioso.³³

- **Especificaciones de los Tratamientos locales Radicales:**

Prostatectomía radical:



El paciente más propenso a beneficiarse de la prostatectomía radical debe tener una expectativa de vida mayor a 10 años, no tener factores de riesgo quirúrgicos sustanciales y habiendo sido informado de los riesgos y beneficios, tenga preferencia para someterse a cirugía. Los candidatos para la cirugía deben tener: longevidad esperada más larga que la mortalidad esperada del cáncer si no se trata; no tener factores de riesgo quirúrgicos significativos o condiciones comórbidas graves que puedan contraindicar una operación electiva; voluntad para someterse a una cirugía después de una discusión de los riesgos, efectos secundarios operativos, historia natural y opciones.



La prostatectomía radical es el tratamiento estándar en pacientes con estadio T1b-T2b, enfermedad Nx-N0, M0, puntuación de Gleason 2-7, PSA menor de 20 µg/L.²⁹ La prostatectomía radical es facultativa en pacientes con enfermedad en estadio T1a y esperanza de vida de más de 10 años, o puntuación de Gleason menor de 7, con PSA



menor de 10 µg/L.²⁷ La prostatectomía radical es opcional para pacientes seleccionados con enfermedad localizada de bajo volumen y alto riesgo (T3a ó Gleason 8-10 ó PSA mayor de 20 µg/L). La prostatectomía radical es opcional en pacientes altamente seleccionados con T3b-4N0 o cualquier enfermedad de cT N1 en el contexto de un enfoque multimodal.³³ La Prostatectomía Radical se puede plantear como parte de un tratamiento multimodal en Pacientes con Cáncer de Próstata oligometastásico en el escenario de un ensayo clínico.



Radioterapia: El paciente con más probabilidades de beneficiarse de la radioterapia tendría una esperanza de vida razonablemente larga, no tendría factores de riesgo significativos de toxicidad por radiación y una preferencia por la radioterapia.



La decisión del tratamiento debe basarse en la clasificación TNM, la puntuación de Gleason, la concentración basal de PSA, la edad, la comorbilidad, la esperanza de vida y la calidad de vida. Se recomienda la realización de 3D-CRT con o sin IMRT en pacientes con enfermedad T1c-T2c N0 M0. Para los pacientes con un riesgo bajo de recurrencia (estadio

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 29 de 65

T1 a T2a, puntuación de Gleason baja [2-6] y concentración de PSA <10 µg/L): la radioterapia es una estrategia aceptable en pacientes con esperanza de vida de más de 20 años. Para los pacientes con riesgo intermedio de recurrencia (estadio T2b a T2c, puntuación de Gleason 7, o concentración de PSA 10-20 µg/L): la radioterapia (haz externo, con IGRT diario, con o sin braquiterapia) es una opción de tratamiento, cualquiera sea la esperanza de vida pronosticada.³⁴

La evidencia de que los pacientes de riesgo intermedio (T2b o PSA 10-20 µg / L o Gleason score 7) se beneficien de la escalada de dosis es bastante fuerte. La braquiterapia intersticial transperineal con implantes permanentes puede ser propuesta para pacientes con cT1-T2a-b, puntuación de Gleason <7 (o 3 + 4), PSA 10 µg / L o inferior, volumen de próstata 50 mL o menor, sin RTUP previa y con un buen IPSS (menor de 12).³⁵

El seguimiento es insuficiente para la comparación de los resultados de supervivencia entre EBRT y Braquiterapia.

6.4.1.4 Manejo de la Recidiva Bioquímica posterior al Tratamiento con Intención curativa.

Aproximadamente el 35% de los pacientes sometidos a Prostatectomía Radical o Radioterapia por enfermedad local, presentan elevación del PSA (Recurrencia Bioquímica), siendo esta una condición preliminar a la progresión clínica de un escenario metastásico.

El manejo debe ser abordado por un equipo multidisciplinario, dado que la recurrencia bioquímica no necesariamente progresa a una enfermedad metastásica mortal, considerando que el sobre tratamiento va a incrementar la morbi-mortalidad no cáncer específica.³⁶

- Definición de Recurrencia Bioquímica.

Posterior a Prostatectomía Radical: Dos elevaciones consecutivas de PSA mayor o igual a 0.2ng/ml.³⁷

Posterior a Radioterapia Definitiva: (con o sin hormonoterapia): Cualquier incremento del PSA mayor o igual a 2ng/ml por encima del valor del Nadir según la RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.³⁸

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001 <hr/> Página 30 de 65

- **Evaluación de la Recurrencia Bioquímica.**

Conociendo que el PSA se ha elevado a valores definidos de recurrencia, nuestra siguiente interrogante debe ser dirigida a determinar si esta recurrencia es local o sistémica. Simultáneamente debemos evaluar si esta recurrencia bioquímica (no hay evidencia clínica de enfermedad) evolucionará a metástasis y por ende será responsable de mortalidad cáncer específica. Tenemos factores asociados a estos eventos que nos podrían ayudar en la decisión del manejo, los cuales son: TNM, PSA, Score de Gleason, PSA-DT y el intervalo hasta la falla bioquímica. Tener presente que el CP localizado de alto riesgo y aquellos que post PR presentan factores histopatológicos adversos (pT3b, Márgenes quirúrgicos positivos, Gleason 8-10, 1-2 ganglios con infiltración sin extensión extracapsular) son tributarios de adyuvancia con Radioterapia externa con o sin Hormonoterapia.



Recurrencia Bioquímica post Prostatectomía Radical.

Existe algo que si es seguro, y es que de todos los pacientes con Cáncer de Próstata, sometidos a Prostatectomía Radical, el 30% tendrá algún grado de recurrencia de la enfermedad y solo el 6% de estos pacientes que recurren, morirán por el Cáncer de Próstata. Entonces porque tratar a todas la recurrencias.



Para las recurrencias bioquímicas con los siguientes factores, se debe iniciar RADIOTERAPIA de salvataje inmediata, demostrando hasta 3 veces una mejora en la sobrevida cáncer específica y en el control del PSA: Gleason 8-10, PSA-DT < 6 meses, pT3b, Tiempo de la recurrencia antes de los 3 años de la PR. La Radioterapia de salvaje no tiene ningún impacto en la sobrevida iniciarla después de dos años de haber tenido la recurrencia Bioquímica.³⁹



Los casos de bajo riesgo de metástasis y de mortalidad cáncer específica son los que no presentan estos factores de riesgo (Gleason menor a 7, PSA-DT > 1 año, pT3a, Tiempo de la recurrencia después de los 3 años de la PR) se puede establecer una observación con controles periódicos de PSA, clínicos y radiológicos que ameriten. Recordar que este tipo de paciente tiene un bajísimo riesgo de morir por la enfermedad. Cualquier situación intermedia o de duda debe ser sometida a una evaluación ultidisciplinaria.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 31 de 65

Recurrencia Bioquímica posterior a Radioterapia.

De igual modo que la recurrencia Bioquímica en los prostatectomizados, los pacientes que sufren una falla del PSA posterior a RT, tiene alto riesgo de metástasis y de mortalidad cáncer-específica si tienen 2 ó más factores de riesgo: Gleason 8-10, PSA-DT < 3 meses, cT3b-T4, Tiempo de la recurrencia antes de los 3 años de la RT, y por lo tanto se benefician de tratamiento de rescate (Zumsteg and et al).⁴⁰



Evaluación Radiológica de la Recurrencia Bioquímica.

Los pacientes asintomáticos con recurrencia bioquímica tienen muy poca probabilidad de tener evidencia gammagráfica (si el PSA es mayor a 7, solo 5% de positividad) y tomográfica de enfermedad (para que sea positiva, el PSA debe promediar 28ng/ml y la velocidad de PSA de 1.8ng/ml/mes).



La gammagrafía ósea y la Tomografía computada debe realizarse si el PSA supera los 10ng/ml, si la velocidad de PSA es mayor de 0.5ng/ml/mes o si el PSA-DT es menor de 3 meses, o si existen síntomas sugerentes de metástasis.⁴¹

El PET-CT con colina tiene una sensibilidad de 86-89% y una especificidad de 89 – 96% en detectar metástasis en cualquier sitio en un escenario de recurrencia Bioquímica después de PR, siempre dependiente del valor de PSA y su cinética. El rango de positividad del PET-CT colina en una Recurrencia Bioquímica después de PR es de 5-24% con PSA < 1ng/ml, mientras que incrementa a 67-100% con un PSA > a 5ng/ml. Además su rango de positividad es de 65% con un PSA-DT < a 6 meses y de 77% con una velocidad de PSA >2ng/ml/año. Al usar PET-CT colina, nuestra conducta de manejo puede cambiar hasta un 25%, teniendo en cuenta que debe ser solicitado solo si vamos a ofrecer un manejo de salvataje a nuestro paciente. En conclusión el PET-CT colina debe ser solicitado en el escenario de una Recurrencia Bioquímica, cuando el PSA sea mayor a 1ng/ml. Considerar también que un PSA-DT < 6 meses y una velocidad de PSA > a 2ng/ml/año podrían ser utilizados como criterios de uso de PET-CT colina. En el caso de la Recurrencia Bioquímica post RT, el corte de PSA no está claro. En un estudio de 46 pacientes con recurrencia Bioquímica de PSA post RT o braquiterapia, el rango de detección de PET-CT colina fue de 54.5%, 81%, 89% y 100% cuando el nivel de PSA fue de 1-2 ng/mL, 2-4 ng/mL, 4-6



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 32 de 65

ng/mL y > 6 ng/mL, respectivamente.⁴²

En nuestro medio no contamos con PET-CT colina, siendo una opción El protocolo de Resonancia Magnética Multiparamétrica de Cuerpo Total, que ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad que los habituales estudios de restadaje.⁴³



R. CORCUERA R.

Como se mostró en la Tabla 06, existen otros estudios de imágenes con Radionúclidos y PET-CT con variadas sensibilidades y especificidades. Un examen de imágenes prometedor en Recurrencia Bioquímica es el PET-CT PSMA Galio 68, mostrando un rango de certeza del 58% con PSA entre 0.2 y 1ng/ml, sin embargo no contamos con este estudio en nuestro medio y además aún no ha sido aprobado por la FDA.⁴⁴



DEL AGUILA

Tabla 07. Recomendaciones en el estudio de Recurrencia Bioquímica después de Tratamiento local con Intento curativo según la guía de la EAU 2017.



C. ERASO S.

Recurrencia Bioquímica después de Prostatectomía Radical	NE	GR
PSA < 1 ng/mL: no se recomiendan imágenes.	3	A
PSA > 1 ng/ml: la tomografía por emisión de positrones (PET) / tomografía computarizada (TC) se recomienda con colina o antígeno de membrana específico de la próstata (PMSA).	2b	A
Realice una gammagrafía ósea y/o una TC abdominopélvica con contraste sólo en pacientes con PSA > 10 ng/ml o con una cinética de PSA adversa (tiempo de duplicación del PSA-DT < 6 meses, velocidad del PSA > 0,5 ng/ ml/mes) o con clínica de metástasis visceral u ósea.	3	A
Recurrencia Bioquímica después de Radioterapia Externa		
Realice imágenes de resonancia magnética multiparamétrica de próstata (mpMRI) solo en pacientes que se consideren candidatos para la terapia de rescate local, use mpMRI para localizar áreas anormales y como guía de las biopsias Target.	3	B
Se recomiendan imágenes de PET-CT con colina para descartar metástasis en ganglios linfáticos o a distancia en pacientes lo suficientemente aptos para el tratamiento curativo de rescate.	2b	B
Realice una gammagrafía ósea y/o una TC abdominopélvica con contraste solo en pacientes con PSA > 10 ng/ml o con una cinética adversa de PSA (PSA-DT < 6 meses, velocidad del PSA > 0,5 ng/ml/mes).	3	A



V. RONCEROS R.



A. J. NOVIA A.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 33 de 65

- **Detección de la Recurrencia Local.**

Detección de la Recurrencia local post PR.

En los pacientes post PR, detectar la recurrencia local (lecho prostático) es un reto diagnóstico. La ecografía Transrectal, la tomografía e incluso el PET-CT colina tienen un rango de detección bajo y variable en este escenario. Cada vez más la RMM ha ido mostrando mejores resultados en detectar la recurrencia local, combinando sus múltiples secuencias dinámicas (T1, T2, STR, DWI), además de que sirve como guía para hacer una biopsia target a la zona sospechosa de la anastomosis. Existe un estudio que muestra una sensibilidad del 86% en detectar una recurrencia local con RMM con PSA > 0,4ng/ml.⁴⁵ En general la RT de salvataje al lecho prostático (y además a tejidos adyacentes y zona ganglionar regional) post PR es dada solo con la evidencia de la recurrencia Bioquímica y estudios de imágenes básicos (gammagrafía ósea y Tomografía) negativos para enfermedad metastásica, sin confirmación histológica. Es en este escenario donde se insiste el uso de la RMM (adecuadamente realizada e interpretada por un Radiólogo Oncólogo entrenado en este tipo de imágenes) para un estadiaje local e incluso confirmación histológica antes de proponer un tratamiento local con alta morbilidad como es Radioterapia de Salvataje.

Detección de la Recurrencia local post RT.

En este tipo de paciente es más sencillo determinar la recurrencia local mediante una biopsia dirigida a la próstata. Aunque lo rutinario es el uso de la Biopsia de Próstata por USTR, que de manera sistemática biopsia toda la próstata y por lo tanto sólo busca confirmación histológica para decidir un tratamiento local de salvataje, una opción más precisa y conservadora es la Biopsia Target combinada con RMM, que además de tener precisión en su diagnóstico, nos permite ubicar la zona de la recurrencia local y ofrecer tratamientos más conservadores a la recurrencia (Braquiterapia, Crioterapia, HIFU). El PET-CT colina también tiene utilidad en la recurrencia local, sin embargo es importante recordar que en este escenario es sumamente importante la confirmación histológica de la recurrencia, debido a la alta morbilidad del tratamiento de salvataje que ofreceremos.⁴⁶



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 34 de 65

• **Opciones de tratamiento de la Recurrencia Bioquímica.**

En pacientes post PR: Radioterapia, ADT continua, ADT intermitente, Observación.⁴⁷
 En pacientes post RT: Prostatectomía de salvataje, EBRT de novo, Braquiterapia, Crioterapia, HIFU, ADT, Observación. Ver Tabla 08.^{48,49}



El tratamiento que decidamos debe ser planteada por un equipo multidisciplinario, considerando factores del paciente, de la enfermedad y de los recursos y medios disponibles en nuestro escenario de salud, dando toda la información al paciente para que tome la mejor decisión.



Tratamiento local de Salvataje	NE	GR
Recomendaciones para Recurrencia bioquímica después de Prostatectomía Radical		
Ofrecer a los pacientes con un PSA mayor de 0.2ng/ml y factores pronósticos favorables (<pT3a; tiempo hasta la recidiva bioquímica > 3 años, tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT) > 12 meses, Índice de Gleason <7); Vigilancia Activa y posiblemente radioterapia de rescate retardada (cuando por imágenes se evidencie la recurrencia local y existan factores pronósticos de alto riesgo).	3	B
Trate a los pacientes con un aumento de PSA por encima de 0.2 ng/ml con radioterapia de rescate (SRT). La dosis total de SRT debe ser de al menos 66 Gy y debe administrarse de forma temprana (PSA <0.5 ng/mL).	2	A
Recomendaciones para recurrencia bioquímica después de Radioterapia		
Trate a pacientes altamente seleccionados con PCa localizado y una recurrencia local histológicamente probada con prostatectomía radical de rescate (PRS).	3	B
Debido a la mayor tasa de efectos secundarios, realice SRP en centros con experiencia.	3	A
Ofrecer previa discusión HIFU, Crioterapia y braquiterapia de rescate a pacientes sin evidencia de metástasis y con recurrencia local histológicamente probada. Informar a los pacientes sobre la naturaleza experimental de estos enfoques.	3	B
Recomendaciones para tratamiento sistémico de Rescate en Recurrencia Bioquímica.		
No ofrezca rutinariamente terapia de deprivación androgénica (ADT) a hombres asintomáticos con recurrencia bioquímica.	3	A
No ofrezca ADT a pacientes con PSA-DT > 12 meses	3	B
Si se inicia ADT de rescate (radioterapia post primaria), ofrezca terapia intermitente a los pacientes que responden.	1b	A

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 35 de 65

Tabla 08. Recomendaciones de Tratamiento en Recurrencia Bioquímica después de Terapia local según la guía de la EAU 2017.

6.4.1.5. Manejo del CaP Metastásico.



Los andrógenos, entre ellos la testosterona, juegan un papel crucial en el mecanismo fisiopatológico y, de manera consecuente, en el tratamiento. Por tal razón, en el cáncer de próstata avanzado la castración química o quirúrgica son las terapias de elección. La terapia de deprivación androgénica (ADT) es la piedra angular en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, y además, está indicada como terapia neoadyuvante/concomitante/adyuvante con la radiación en el CaP localizado de alto riesgo o localmente avanzado y como primera línea de terapia hormonal.⁵⁰ Sin embargo, no inhibe la producción de andrógenos de todas las fuentes (testicular, suprarrenal y del propio tumor) y como resultado, la mayoría de las remisiones duran solo de 18 a 24 meses.



Eventualmente, todos los pacientes sobrevivientes de cáncer de próstata metastásico desarrollan resistencia a castración (mCRPC, por sus siglas en inglés), caracterizada por un aumento del marcador tumoral PSA y luego progresión radiológica y clínica del cáncer a pesar de los niveles de castración de testosterona.⁵¹

Castración: Eliminación y/o supresión de la testosterona sérica (testicular) a niveles menores a 50 ng/dL. Se puede lograr de forma médica o quirúrgica.

Bloqueo androgénico combinado (CAB): Castración médica o quirúrgica combinadas con anti-andrógenos.

Progresión rápida: Es importante tener en cuenta que en aquellos pacientes asintomáticos en quienes el PSA se duplica en un lapso menor de tres meses, se recomienda el inicio temprano de quimioterapia, ya que se obtendrá incremento en la supervivencia global.

- **Hormonoterapia.**

La terapia hormonal en CaP es conocida como Terapia de Deprivación Androgénica (ADT, por sus siglas en inglés) y consiste en disminuir los niveles de testosterona sérica por



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrion"	Página 36 de 65

diferentes mecanismos. El término castración, es un término fisiológico, aplicado cuando el nivel de testosterona total circulante es menor de 50ng/ml, obtenido de dos maneras: Quirúrgico (Castración Quirúrgica) a través de la Orquidectomía bilateral (subcapsular o total), o Químico (Castración Médica) a través del uso farmacológico de análogos o antagonistas de la GnRH. En la Tabla 09 se muestra un resumen de los diferentes fármacos usados en la Terapia hormonal.

Tabla 09. Fármacos para la Terapia Hormonal.

GRUPOS	NOMBRES COMERCIALES	PRESENTACION	DOSIS	OBSERVACIONES
ESTROGENOS 1. Dietilestilbestrol 2. Acetato de Megestrol	DES	Tabletas 1mg	3mg VO al día	Riesgo alto de Trombosis.
	MEGAZE	Tabletas 20mg	20mg cada 12 horas	
ANTIANDROGENOS Esteroides 1. Ciproterona No esteroideos 1. Bicalutamida 2. Flutamida 3. Nilutamida	Neoteron	Tabletas 50mg	50 – 150mg VO al día	Cefalea
	Lufamidal	Tabletas 50mg	50mg VO al día	Ginecomastia Diarrea
	Lufamidal	Tabletas 150mg	150mg VO al día	
	Flutamida	Tabletas 250mg	250mg VO cada 8 horas	Trastornos visuales
Nilutamida	Nilutamida	Tabletas 150mg	300mg VO cada día 1 mes y luego 150mg VO al día.	
Agonistas de la GnRH 1. Leuprorelina acetato 2. Goserelina	Lupron depot	Iny. 7.5mg Iny. 22.5mg Iny. 30mg Iny. 45mg	IM cada mes IM cada 3 meses IM cada 4 meses	Tienen mayor riesgo CV y síndrome metabólico a partir del año de uso
	Eligard	Iny. 7.5mg Iny. 22.5mg Iny. 30mg Iny. 45mg	IM cada 6 meses SC cada mes SC cada 3 meses	
	Zoladex	Imp. 3.6mg Imp. 10.8mg	SC cada 4 meses	



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 37 de 65

3. Triptorelina	Neodecapeptil	Iny. 3.75mg Iny. 11.25mg Iny. 22.5mg	SC cada 6 meses SC cada mes SC cada 3 meses IM cada mes IM cada 3 meses IM cada 6 meses	
Antagonistas de la GnRH Degarelix	Firmagon	Iny. 120mg Iny. 80mg	SC 240mg dosis inicio. SC 80mg dosis mensual	Dolor en el sitio de inyección.
Nuevos Antiandrógenos en CPRC* Abiraterona	ZYTIGA	Tab. 250mg	1gr. VO al día + Prednisona 5mg cada 12 horas	Cuadro de Hiperaldosteronismo o Fatiga HTA.
Enzalutamide Apalutamide Darolutamide Orteronel	XTANDI ARN-509 ODM-201 TAK-700	Tab. 40mg Tab. 60mg Tab. 60mg Tab. 400mg	160mg VO al día 240mg VO al día 240mg VO al día 400mg VO cada 12 horas + prednisona 5mg cada 12 horas	

*CPRC: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración.

- **Primera línea de tratamiento en CaP Metastásico:**

La ADT es la primera línea de tratamiento para el CaP avanzado. Se puede realizar mediante orquitectomía bilateral (castración quirúrgica), con agonistas o antagonistas de Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (LHRH) (castración médica), igualmente eficaces. La terapia anti-androgénica debe preceder a los agonistas LHRH durante al menos 14 días para disminuir la unión al ligando del receptor de andrógenos y así disminuir el efecto flare up.⁵² Los niveles de castración se alcanzan dentro de las cuatro semanas de iniciado el tratamiento;⁵³ sin embargo aproximadamente el 10% de pacientes no llegan a

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 38 de 65

alcanzar niveles de castración y fallan a este tratamiento.⁵⁴

El iniciar ADT en pacientes en quienes la única evidencia de cáncer es el incremento del PSA, debe considerar la velocidad de incremento del PSA, presencia de ansiedad en el paciente, y los posibles eventos adversos a corto y largo plazo de ADT. Muchos pacientes tendrán buen pronóstico a 15 años, dicho pronóstico dependerá del PSA absoluto y tasa de cambio en el PSA, además del estado inicial, grado y nivel de PSA al momento de la terapia definitiva. Por otro lado, mientras que el beneficio del inicio temprano de ADT vs el inicio tardío es controversial, el tratamiento debería ser individualizado. Debe considerarse el inicio temprano de ADT en pacientes con rápida tasa de cambio de PSA (rápido incremento de PSA) y larga expectativa de vida. Los pacientes mayores a 75 años con tiempo de duplicación de PSA prolongado (> 12 meses) son candidatos a observación.

Efecto Flare:

El efecto o fenómeno flare produce dolor óseo, obstrucción vesical aguda, falla renal obstructiva, compresión medular, y eventos cardiovasculares fatales, debido al estado de hipercoagulación. El efecto flare clínico debe distinguirse del bioquímico y de la progresión radiográfica asintomática.⁵⁵ Los pacientes de mayor riesgo son usualmente aquellos con alto volumen de enfermedad, sintomáticos, o con afectación ósea los cuales representan del 4 al 10% de M1. Para prevenir el efecto flare se debe indicar cursos cortos de antiandrógenos al inicio de la terapia con agonistas LHRH, aunque no suprimen completamente el riesgo. Este efecto no se ve con los antagonistas de la GnRH.

Los antagonistas GnRH, reducen la testosterona sin la necesidad de antiandrógenos para controlar el incremento transitorio de la testosterona, debido a la unión directa a los receptores LHRH. Degarelix se administra mensualmente de manera subcutánea. Más del 95% de pacientes alcanzan nivel de castración al tercer día del inicio de tratamiento, asociado con la disminución del PSA dentro de los 14 días. Adicionalmente, ha mostrado mejores resultados en la supervivencia libre de progresión que leuprolide.⁵⁶ El candidato ideal para el uso inicial de un antagonista de la GnRH es aquel paciente con diagnóstico de Cáncer de Próstata metastásico de alto volumen, al que no podamos ofrecerle una castración quirúrgica por sus comorbilidades o no podamos ofrecerle análogos de la LHRH



[Handwritten signature]

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N° 001
		Página 39 de 65

por tener alto riesgo de compresión medular, estado de hipercoagulabilidad o enfermedad de bulking. Además, estudios han confirmado que los antagonistas de la GnRH tienen mayor seguridad cardiovascular que los análogos de la LHRH en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular o antecedentes cardiovasculares a largo plazo. Los estudios de costo efectividad en poblaciones europeas han demostrado un menor costo para los antagonistas vs los agonistas.



Diferentes estudios han evaluado **bloqueo androgénico combinado (CAB)** basado en la adición de antiandrogénos a los agonistas LHRH (u orquiectomía). Un meta-análisis de 27 ensayos, mostró que la supervivencia a 5 años es similar entre antiandrogénos asociados a análogos LHRH (25.4%) y a análogos LHRH solos (23.6%), $p = 0.11$.⁵⁷ Los datos del meta análisis sugieren que la bicalutamida puede proporcionar una mejora relativa en la sobrevida de menos del 5% con respecto a la monoterapia con análogos LHRH, además de considerar el mayor volumen de efectos colaterales debido al antiandrogénico. Se requiere un ensayo clínico para probar dicha hipótesis. La monoterapia con anti-androgénos parece ser menos eficaz que la castración médica o quirúrgica y no se recomienda como ADT primaria en cáncer de Próstata metastásico hormono sensible.

- **ADT en Cáncer de Próstata No metastásico,**

ADT para Pacientes de Riesgo Bajo.

Se ha usado comúnmente como terapia primaria para enfermedad en estadio temprano y de bajo riesgo especialmente en adultos mayores. Actualmente, esta práctica es cuestionada por un estudio de cohortes 66,717 hombres mayores con tumores T1-T2.⁵⁸ No se observó ningún beneficio de supervivencia a 15 años en pacientes que recibieron ADT en comparación con solo observación. Del mismo modo, otro estudio de 15,170 hombres diagnosticados con CaP clínicamente localizado que no fueron tratados con terapia de intensidad curativa reportó que ADT primaria tampoco ofreció ningún beneficio en la sobrevida después de ajustar las variables demográficas y clínicas.⁵⁹ La ADT para pacientes con CaP en estadios tempranos no debe ser una práctica de rutina.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 40 de 65

ADT para Pacientes de Riesgo Intermedio.

La adición de ADT a corto plazo a la radioterapia mejoró la supervivencia global en tres ensayos con 20 a 60%. La adición de ADT de corta duración a radioterapia en hombres de riesgo intermedio es una opción. Su uso como monoterapia no ha demostrado beneficio en la supervivencia. (Ver Manejo de CaP Localizado de Riesgo Intermedio)

ADT para Pacientes de Alto y muy Alto Riesgo.

ADT combinado con radioterapia es un tratamiento primario efectivo para estos pacientes ofreciendo beneficio en la mejora de la enfermedad y en la supervivencia global (Ver Manejo de CaP localizado de alto riesgo).

ADT Adyuvante después de Prostatectomía Radical.

No ofrece ningún beneficio. Su uso se limita a los casos en que se encuentran los ganglios linfáticos pélvicos positivos. Por otro lado, monoterapia con bicalutamida se investigó como terapia adyuvante en pacientes con CaP localizado o localmente avanzado demostrándose que bicalutamida no ofrece ningún beneficio en este contexto.

Tabla 10: Recomendaciones Guía NCCN v2 2016 para enfermedad clínicamente localizada.

Recomendación	NE
La ADT neoadyuvante para la RP no se aconseja fuera de un ensayo clínico.	2a
La ADT no debe ser usada como monoterapia en cáncer de próstata clínicamente localizada.	2a
La administración de ADT antes, durante o después de radioterapia prolonga la supervivencia en pacientes selectos tratados con radioterapia.	2a
Los estudios a corto plazo (4-6 meses) y largo plazo (2-3 años) de ADT complementaria han utilizado el bloqueo androgénico con análogos. La necesidad de un anti-androgénico requiere estudio adicional.	2a
En el mayor ensayo aleatorizado hasta la fecha donde se utilizó bicalutamida sola, en dosis altas (150 mg), hubo indicio de un retraso en la recidiva de la enfermedad, pero no mejoró la supervivencia. Se necesita un seguimiento más largo.	2a
En un estudio aleatorizado, el uso inmediato y constante de ADT en hombres con ganglios positivos luego de una RP generó una importante mejoría de la supervivencia global en comparación con los hombres que recibieron ADT más tarde. Por lo tanto, dichos pacientes deben ser considerados para ADT inmediata.	2a



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 41 de 65

Muchos de los efectos secundarios de ADT son acumulativos en la ADT con el paso del tiempo.

2a

• **ADT para enfermedad metastásica:**

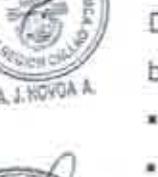
En un ensayo de 234 pacientes con ganglios positivos no tratados previamente se asignaron aleatoriamente a ADT inmediata vs tardía. A los 13 años los autores reportaron igual sobrevida.⁶⁰ ADT es el tratamiento estándar inicial para pacientes con enfermedad metastásica al momento de la presentación.⁶¹ Un valor ≤ 4 ng/ml luego de 7 meses de tratamiento se asocia a mejora en la sobrevida de pacientes recién diagnosticados con CaP metastásico.⁶²



R. CORQUEIRA R.

Ablación Hormonal Intermitente vs Continua.

En un ensayo de casi 10,000 participantes se comparó la terapia intermitente vs continua en pacientes metastásicos. Después de 7 meses de inducción con ADT 1500 pacientes fueron asignados a ADT. Con una mediana de seguimiento de casi 10 años la mediana de sobrevida fue de 5.1 vs 5.8 meses (HR 1.1 90% CI: 0.99–1.23), resultados no concluyentes.⁶³ El estudio demostró mejor función eréctil y salud mental en los pacientes de ADT intermitente a los tres meses, posteriormente la diferencia no fue significativa. En un análisis post hoc con estratificación, los pacientes con enfermedad mínima tuvieron una sobrevida global de 5.4 vs 6.9 meses y 4.9 vs 4.4 en pacientes con enfermedad extensa, respectivamente. Dos meta-análisis de ensayos clínicos no muestran ninguna diferencia.^{64,65}



Consideración para Elegir ADT Intermitente o Continua.

Todos los pacientes con enfermedad metastásica deben ser tratados inicialmente con ADT. Después de 7 meses con ADT, a los pacientes se les asigna en una categoría de riesgo basada en el valor de PSA en ese punto:

- Bajo riesgo es PSA < 0.2 ng/ml (mediana de sobrevida 75 meses)
- Riesgo intermedio es PSA $0.2 - 4.0$ ng/ml (mediana de sobrevida 44 meses)
- Alto riesgo es PSA > 4 ng/ml (mediana de sobrevida 13 meses)

Aquellos pacientes que tuvieron poco o ningún síntoma relacionado a ADT después de 7

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 42 de 65

meses de tratamiento no se beneficiarán de ADT intermitente en términos de calidad de vida por lo tanto la terapia continua tiene sentido ya que es más fácil de administrar. Sin embargo, para aquellos pacientes con efectos secundarios significativos que afecten la calidad de vida, ADT intermitente se debe considerar en aquellos con riesgo bajo o intermedio.

- **Cáncer de Próstata metastásico hormono sensible de alto volumen.**

Los hombres que debutan con enfermedad metastásica de alto volumen no tratados con ADT previamente deben ser considerados para ADT y docetaxel con base en los resultados del ensayo ECOG 3805 (CHAARTED). En este estudio 790 hombres fueron aleatorizados para recibir 6 ciclos de docetaxel de 75 mg/m² cada 3 semanas sin prednisona con ADT vs ADT sola. En el subgrupo mayoritario de pacientes con enfermedad de alto volumen, que se define como ≥ 4 metástasis óseas, incluidas lesión extra-axial o metástasis visceral, se observó una mejora de 17 meses en la supervivencia global (HR=0.60; p=0.0006). Las mejoras en las respuestas de PSA, tiempo hasta la progresión clínica, y el tiempo a la recidiva se observaron con el uso de docetaxel. Las toxicidades de 6 ciclos de docetaxel sin prednisona incluyeron fatiga, neuropatía, estomatitis, diarrea, y neutropenia con o sin fiebre. El uso de factor de crecimiento de glóbulos blancos, deben seguir las pautas de NCCN en función del riesgo de neutropenia febril. El docetaxel no se debe ofrecer a hombres sin CaP metastásico o con CaP metastásico de bajo volumen, ya que este subgrupo no demostró haber mejorado la supervivencia en ninguno de los estudios ECOG o en ensayo europeo similar.

Tabla 11. Recomendaciones Guía NCCN 2016 para ADT para enfermedad metastásica.

Recomendación	NE
ADT es el estándar de oro para los hombres con CaP metastásico.	2a
Un ensayo fase III de no inferioridad comparó la ADT continua vs ADT intermitente, pero el estudio fue estadísticamente no concluyente. Sin embargo, las medidas de calidad de vida para la función eréctil y la salud mental fueron mejores en el grupo ADT intermitente después de 3 meses sin ADT en comparación con ADT continua.	2a



R. CORCUERA R.



R. CORCUERA R.



V. RONCEROS R.



A. J. NOVCA A.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 43 de 65

Se requiere un monitoreo cercano de los niveles de PSA y testosterona, y posiblemente, se requiera diagnóstico por imagen al utilizar ADT intermitente, especialmente durante los periodos de suspensión, y los pacientes pueden necesitar cambiar a ADT continua si aparecen signos de progresión de enfermedad.	2a
---	----

El PSA en aumento no debe emplearse como único criterio para la progresión. La evaluación de la respuesta debe considerar criterios radiográficos y clínicos.	2a
---	----

Los hombres con mCRPC que han progresado después de la quimioterapia basada en docetaxel deben ser alentados en participar en ensayos clínicos. No obstante, se ha demostrado en un estudio fase III aleatorizado con cabazitaxel con prednisona prolonga la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión radiográfica, y la respuesta de PSA y radiográfica en comparación con mitoxantrona con prednisona, y está aprobado por la FDA en el contexto de segunda línea de quimioterapia posterior a docetaxel. Es necesario seleccionar a los pacientes sin neuropatía grave, con función hepática y renal y de médula ósea adecuada, dado el alto riesgo de neutropenia, y de otros efectos secundarios en esta población, teniendo en cuenta la administración de factor de crecimiento de granulocitos.	2a
---	----

La mitoxantrona no ha demostrado mejora en la sobrevida global en el contexto post docetaxel, pero sigue siendo una opción terapéutica paliativa, especialmente en pacientes que no son candidatos a cabazitaxel or radio 223. Ningún otro régimen de quimioterapia ha demostrado mejora en la sobrevida global ni en calidad de vida después de cabazitaxel. La participación en estudios en estudios clínicos debe ser fuertemente alentada. Para hombres que no hayan demostrado evidencia definitiva de progresión estando con terapia previa de docetaxel pueden intentarse un nuevo régimen con este agente.	2a
--	----

Tabla 12. Recomendaciones Guía NCCN 2016 en ADT óptima.

Recomendación	NE
Los agonistas y los antagonistas LHRH (castración médica), y la orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) son igualmente eficaces.	2a
El bloqueo androgénico combinado (castración médica o quirúrgica combinada con un antiandrogéno) no ofrece ningún beneficio en comparación con la castración por sí sola en pacientes con enfermedad metastásica.	2a
La terapia antiandrogénica debe administrarse antes del agonista LHRH y continuar en combinación por lo menos durante 7 días en pacientes con metástasis manifiesta en riesgo de desarrollar síntomas asociados a un incremento de testosterona ante un agonista LHRH inicial solo.	2a
La monoterapia antiandrogénica parece ser menos eficaz que la castración médica o quirúrgica y no se recomienda.	2a
No hay datos clínicos que respalde el uso de finasteride o dutasterida con bloqueo androgénico combinado.	2a



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 44 de 65

<p>Los pacientes que no logren supresión adecuada de testosterona sérica (menos de 50 ng/dL) con castración médica o quirúrgica pueden ser considerados para manipulación hormonal adicional (con estrógenos, antiandrógenos, antagonistas LHRH o esteroides) aunque el beneficio clínico no es claro. El nivel óptimo de testosterona sérica para efectuar la castración aún no se ha determinado.</p>	2a
---	----

• **Cáncer de Próstata Resistente a la castración (CRPC):**

La mayoría de los hombres con enfermedad avanzada dejan de responder a ADT tradicional y se denomina resistencia a la castración (CRPC). Las investigaciones han demostrado la mejora de la síntesis de andrógenos autocrina o paracrina en el ambiente tumoral de los hombres que reciben ADT. Esto demuestra la importancia de la señalización de andrógenos a partir de fuentes no gonadales en CRPC que anteriormente se consideraban resistentes a otras terapias hormonales. El desarrollo de nuevos agentes hormonales que demuestran la eficacia en el entorno metastásico CRPC cambió drásticamente el paradigma del tratamiento CRPC.^{66,67}

La definición del CPRC incluye un nivel de Testosterona total menor de 50ng/dl y un PSA mayor a 2ng/ml en un paciente que ha tenido una progresión bioquímica o radiológica. La progresión bioquímica se define como tres elevaciones consecutivas del PSA, en más del 50%, separada por un tiempo mínimo de una semana. La progresión radiológica es la aparición de dos o más lesiones óseas nuevas en una gammagrafía ósea o lesiones nuevas en partes blandas según criterios RECIST. La sola presencia de dolor óseo o en incremento, no define la progresión.

Acetato de abiraterona (inhibidor de la síntesis de andrógenos). Es un fármaco antiandrógeno, que actúa a nivel testicular, suprarrenal y del propio tumor. La aprobación por la FDA en la indicación previa de la terapia con docetaxel fue en diciembre del 2012 y se basó en el ensayo fase III, aleatorizado, que comparó acetato de abiraterona (1000 mg al día) más prednisona (10 mg al día) vs placebo con prednisona en hombres con CRPC metastásico asintomáticos y mínimamente sintomáticos. En enero 2015 fueron publicados los resultados del análisis final con un tiempo de seguimiento de 49.2 meses. La mayoría de los hombres que participaron en el estudio no requirieron el uso de narcóticos para



R. CORCHERA R.



V. HONCEROS R.



A. J. NGUOA A.



O. ENRIQUETA



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 45 de 65

manejo del dolor por cáncer, ninguno tuvo metástasis visceral ni exposición en los últimos 7 días a ketoconazol. Los resultados de los criterios de valoración primario fueron la prolongación de la supervivencia global (34.7 vs 30.3 meses), y la prolongación de la supervivencia libre de progresión radiológica (16.5 vs 8.2 meses). Acetato de abiraterona también demostró marcado beneficio en los criterios de valoración secundaria, especialmente los relacionados a calidad de vida. Retrasó el inicio de quimioterapia hasta en 26.5 meses vs 16.8 meses y retrasó el uso de opioides (33.4 vs 23.4 meses). Los beneficios de acetato de abiraterona se mantuvieron luego de un seguimiento prolongado de más de 4 años. Por otro lado, dado que el medicamento no es un quimioterápico, los efectos adversos fueron usualmente leves a moderados y de manejo ambulatorio.⁶⁸

Los criterios para iniciar tratamiento con acetato de abiraterona son:

- Cáncer de próstata resistente a la castración.
- Metástasis ósea.
- Asintomático (ECOG 0 o Karnofsky 100%) o levemente sintomático (ECOG 1 o Karnofsky 90-80%) (ver Anexo 1).

En Marzo del 2016 fue publicado en el 31st Annual EAU Congress, los resultados del subanálisis del estudio COU-AA-302, en donde se identifica los resultados del uso de Acetato de Abiraterona en un sub grupo de pacientes (BPI-SF 0-1, PSA < 80 ng/dl y Gleason score < 8), logrando una prolongación de la supervivencia global (53.6 vs 41.8 meses), y la prolongación de la supervivencia libre de progresión radiológica (27.6 vs 11.1 meses), demostró nuevamente un marcado beneficio en los criterios de valoración secundaria, especialmente los relacionados a calidad de vida. Retrasó el inicio de quimioterapia hasta en 37 meses vs 24.3.⁶⁹

Tabla 13. Recomendaciones de la Guía de Cáncer de Próstata NCCN v2 2016.

CPRC Metastásico sin Metástasis Visceral	Categoría
Abiraterona + prednisona	1
Docetaxel + prednisona	1
Enzalutamida	1
Radium – 223	1



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 46 de 85

CPRC metastásico con metástasis visceral	
Docetaxel con prednisona	1
Abiraterona con prednisona (En pacientes no candidatos a Docetaxel)	1
Enzalutamida	1
Mitoxantrona con prednisona (En pacientes no candidatos a Docetaxel)	2b

Enzalutamida (anti-andrógeno). Su aprobación se basó en un estudio en hombres con CRPC metastásico con metástasis visceral, fase III, aleatorizado a enzalutamida vs placebo con un tiempo de seguimiento de 31 meses (PREVAIL).⁷⁰ Los resultados de los criterios de valoración primaria fueron la supervivencia global (35.3 vs 31.3) y la supervivencia libre de progresión radiográfica (no alcanzada vs 3.9 meses). Los resultados de la valoración secundaria fueron el retraso del inicio de la quimioterapia (28 vs 10.8 meses). La evaluación del tiempo al uso de opioides no fue considerada en el diseño de este estudio, por lo tanto, no se tienen datos relacionados a su efecto en la calidad de vida.

El manejo hormonal del Cáncer de Próstata metastásico resistente o no a la castración es de manejo multidisciplinario, donde el urólogo está capacitado para su diagnóstico, estudio, manejo y seguimiento de manera óptima. De la misma manera de ser necesario la evaluación por otras especialidades como oncología, radioterapia o medicina nuclear, se pondrá en consideración de forma oportuna.

Tabla 14. Status de Resistencia a Castración según Guía EAU 2015.

Recomendación	Nivel de evidencia
Los pacientes no deberían empezar una segunda línea de terapia a menos que sus niveles de testosterona sérica sean < de 50 ng/dL.	A
No existe evidencia de que los pacientes con CRPC no metastásicos fuera del contexto de ensayos clínicos.	A
Los pacientes con mCRPC deberían ser manejados y tratados por un equipo multidisciplinario.	A
Los hombres tratados con bloqueo androgénico máximo debería suspender la terapia anti-androgénica una vez que se documente que el PSA está incrementando.	A
No existe una clara recomendación respecto al tratamiento más eficaz como terapia en el set de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (terapia hormonal)	A





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC – DO – SOC - 005

CÁNCER DE PROSTATA

Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica
Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"

Edición N.º 001

Página 47 de 65

vs quimioterapia) así como ninguna claridad respecto a la existencia de factores predictivos.	
El rescate hormonal con acetato de abiraterona es una opción válida.	A
El rescate hormonal con enzalutamida es una opción válida.	A
En pacientes con mCRPC quienes son candidatos a terapia citotóxica de rescate, docetaxel a 75 mg/m ² c/3 semanas ha mostrado un significativo beneficio en la sobrevida.	A
En pacientes con recaída después de la quimioterapia con docetaxel de rescate, y enzalutamida, cabazitaxel, acetato de abiraterona son la primera opción de tratamiento como segunda línea de tratamiento en mCRPC.	A
En hombres con mCRPC y con síntomas de metástasis ósea, que no son elegibles para QT o progresan después de docetaxel, el tratamiento con Radium 223 ha mostrado beneficio en la sobrevida.	A
Los agentes protectores óseos pueden ofrecerse a pacientes con metástasis esquelética en el set de resistencia a la castración (denosumab es superior a ácido zoledrónico) para prevenir complicaciones óseas. Sin embargo, los beneficios deben ser balanceados vs la toxicidad de estos agentes. Debe vigilarse la posibilidad de necrosis mandibular.	A
Suplemento de calcio y vitamina D deben ser sistemáticamente considerados cuando se usan tanto denosumab como bifosfonatos.	A
En pacientes con síntomas neurológicos, la cirugía espinal o radioterapia descompresiva está indicada como intervención de emergencia. Altas dosis de corticoides deben ser siempre indicadas como terapia inicial.	A

Tabla 15. Recomendaciones de la Guía EAU 2017 para la manipulación hormonal secundaria.

Recomendación	NE
La activación del receptor de andrógenos y la síntesis autocrina/paracrina del andrógeno son mecanismos potenciales de recidiva del CaP durante la ADT (CRPC). Por ende, los niveles de testosterona en estos pacientes deben mantenerse mientras se apliquen las terapias adicionales.	2a
Una vez que el tumor se vuelve resistente a ADT inicial, hay varias opciones terapéuticas que pueden proporcionar un beneficio clínico. Las opciones disponibles se basan en si el paciente tiene evidencia de metástasis mediante diagnóstico por imagen, CRPC no metastásico frente a CRPC metastásico (mCRPC) y si el paciente es sintomático.	2a
En el entorno en que los pacientes no fueron tratados con docetaxel y tienen síntomas mínimos o ninguno, puede considerarse la administración de manipulaciones hormonales secundarias que incluyen la adición de un antiandrógeno diferente (flutamida, bicalutamida, nilutamida), la adición de inhibidores de síntesis	2a



R. CORCUERA R.



T. ACACLI



C. HERRERA



V. RONCEROS R.



A. J. HINOJA A.



A. J. HINOJA A.

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 48 de 65

adrenal/paracrina de andrógeno (ketoconazol), o el uso de un estrógeno como DES (dietilestilbestrol), acciones terapéuticas todas sin beneficio en sobrevida y sin estudios fase 3 que demuestren su beneficio.	
En un ensayo aleatorizado fase III controlado en el contexto de mCRPC antes de quimioterapia con docetaxel, abiraterona (1000 mg al día con estómago vacío) y prednisona en dosis bajas (10 mg al día) en comparación con solo prednisona mejoró la sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS), el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia, el tiempo hasta la aparición o empeoramiento del dolor, y el tiempo hasta el deterioro del estado funcional. Hubo una tendencia a la mejoría de la sobrevida global.	1
Los efectos secundarios de abiraterona que requieren control constante incluyen hipertensión, hipocalemia, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, lesión hepática y fatiga. Así como también, los efectos secundarios conocidos de la ADT y del uso de corticoides a largo plazo.	
Un estudio en fase III de hombres no tratados con docetaxel anteriormente demostró que enzalutamida (160 mg al día) dio lugar a una mejora significativa en el PSA y en rPFS, aunque el criterio de valoración principal de la sobrevida global no se cumplió.	1
Los efectos secundarios de enzalutamida que requieren control a largo plazo incluyen fatiga, diarrea, sofocos, dolor de cabeza y convulsiones informados en el 0.9% de los hombres tratados.	
Los ensayos aleatorizados de abiraterona y enzalutamida en el contexto previo a docetaxel se realizaron en hombres que tenían poco o ningún síntoma debido a mCRPC metastásico. No queda clara la manera como estos agentes se compara con el docetaxel en la paliación del dolor en esta población de pacientes. Ambas drogas tienen efecto paliativo en el contexto posterior a docetaxel. Tanto abiraterona como enzalutamida están aprobadas en este contexto y tienen recomendaciones de categoría 1. Ambas drogas son opciones adecuadas para hombres que no son buenos candidatos para recibir docetaxel o progresaron a Docetaxel.	1
En ensayos aleatorizados y controlados, se ha demostrado que abiraterona más prednisona o enzalutamida, extienden la sobrevida global en la población CRPC después del docetaxel. Por lo tanto cada agente tiene una recomendación Categoría 1.	1
Las pautas basadas en las pruebas sobre el secuenciamiento de estos agentes, antes o después del docetaxel, siguen sin estar disponibles.	2a

Quimioterapia:

En el mCRPC, docetaxel más prednisona en dosis bajas es el estándar de tratamiento en segunda línea de tratamiento de mCRPC (primera línea de quimioterapia); pero la respuesta a la quimioterapia no es duradera y casi todos los pacientes con mCRPC



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 49 de 65

eventualmente progresan (mediana de supervivencia 18 meses). En esta etapa de la enfermedad, la quimioterapia fue aprobada como segunda línea de tratamiento del mCRPC.⁷¹ Sin embargo, considerando que el mCRPC es una enfermedad promovida por andrógenos, y ante la necesidad del uso de medicamentos que inhiben la producción de andrógenos de todas las fuentes (testicular, suprarrenal y del propio tumor) para controlar el crecimiento del cáncer,⁷² acetato de abiraterona fue estudiado en pacientes que progresan tras la quimioterapia y posteriormente fue estudiado también enzalutamida.



En la actualidad, seis agentes sistémicos han demostrado mejoría en la supervivencia global en pacientes con mCRPC, pero solo los cinco primeros están disponibles (aprobados) en nuestro país: Docetaxel, cabazitaxel, acetato de abiraterona, enzalutamida, Radium 223 y Sipuleucel-T.

Quimioterapia inicial:

Docetaxel. En 2004 dos grandes estudios fase III concluyeron que la quimioterapia basada en docetaxel prolongaba la mediana de la supervivencia global en enfermedad sintomática o de progresión rápida. El beneficio de la quimioterapia con docetaxel es independiente de la edad, grado de dolor o estado funcional al inicio de la enfermedad metastásica.

En pacientes sintomáticos con enfermedad rápidamente progresiva y metástasis viscerales, docetaxel cada tres semanas con o sin prednisona confiere beneficio en la supervivencia, por lo que es considerado el tratamiento estándar.^{73,74} El estudio TAX327 comparó docetaxel (cada tres semanas o semanalmente) más prednisona con mitoxantrona más prednisona en 1006 hombres. Docetaxel cada tres semanas resultó en una supervivencia global mayor que la de mitoxantrona (18.9 vs 16.5 meses) beneficio que se mantuvo en el tiempo luego de un seguimiento prolongado. El estudio SWOG 9916 también mostró mayor supervivencia global de docetaxel más estramustina vs mitoxantrona más prednisona. Luego fue aprobado por FDA para CRPC metastásico sintomáticos, con esquema de cada 3 semanas aunque puede ser usado cada 2 semanas por el beneficio en la supervivencia global de 19.5 meses vs 17 meses con el régimen de cada 3 semanas.⁷⁵ El índice de tiempo hasta la progresión, descenso de PSA y tolerabilidad se favoreció con la terapia cada 2 semanas. El índice de neutropenia febril fue del 4% vs 14% de otras toxicidades.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 50 de 65

Esquemas Post quimioterapia inicial:

Cabazitaxel en junio del 2010 fue aprobado por FDA en asociación con prednisona. Es un derivado del taxano semi sintético indicado para hombres con CRPC metastásico progresivo previamente tratados con un esquema que contenga docetaxel. Ensayo fase III, aleatorizado que comparó cabazitaxel 25 mg/m² vs mitoxantrona 12 mg/m² cada uno con prednisona. Mostró mejora en la supervivencia global de 2.4 meses.⁷⁶ Se sopesó la supervivencia y el índice de muerte tóxica más alto con cabazitaxel (4.9 vs 1.9%) atribuido a las diferencias en los índices de sepsis e insuficiencia renal.

Según NCCN 2015 la selección de los pacientes se limita a pacientes sin neuropatía severa, adecuada función hepática, renal y de la médula ósea dado el alto riesgo de neutropenia (82%) y otros efectos colaterales. Además, se debe considerar el uso de factor estimulante de granulocitos. Mitoxantrona, al igual que en la primera línea de quimioterapia, es considerada como una opción paliativa especialmente en pacientes no candidatos a cabazitaxel.

Acetato de abiraterona (inhibidor de la síntesis de andrógenos) fue aprobado en abril del 2011 por la FDA en combinación con prednisona a dosis bajas para el tratamiento CRPC metastásico que habían recibido anteriormente quimioterapia con docetaxel. La aprobación se basó en un estudio fase III, aleatorizado en una relación 2:1 controlado contra placebo (COU AA 301)⁷⁷ en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1000 mgs de abiraterona vía oral una vez al día y ambos grupos recibieron prednisona diariamente. En el análisis final acetato de abiraterona demostró incrementar la supervivencia global de 4.6 meses (15.8 vs 11.2 meses), supervivencia libre de progresión radiográfica (5.6 vs 3.6 meses), tasa de respuesta a PSA (38% vs 10.2%) y en un subanálisis la tasa de paliación de dolor (45% vs 29%) y tiempo a primer evento esquelético (25 vs 20.3 meses) a pesar que los pacientes no recibieron medicación suplementaria para los huesos, lo cual proporciona calidad de vida al paciente.⁷⁸

Enzalutamida (anti-androgénico) aprobada por FDA en agosto del 2012, indicado para hombres con metástasis CRPC que habían recibido previamente quimioterapia con



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 51 de 65

docetaxel. La aprobación se basó en los resultados del ensayo aleatorizado en fase III controlado contra placebo (AFFIRM).⁷⁹ Los hombres con CRPC fueron aleatorizados en proporción 2:1 siendo la valoración primaria la supervivencia global la cual resultó incrementada en 4,8 meses (18,4 vs 13,6 meses). Los criterios de valoración secundaria también mejoraron con enzalutamida como el tiempo al primer evento esquelético 16,7 vs 13,3 meses; sin embargo, los pacientes del estudio AFFIRM recibieron medicación suplementaria para los huesos.



R. CORCUERA R.

• **Agentes Relacionados con la Salud Ósea:**

Ácido zoledrónico.

Ha demostrado retrasar los eventos esqueléticos (compresión medular, fractura patológica y necesidad de radiación para manejo del dolor óseo) en pacientes con CRPC metastásicos asintomáticos o mínimamente sintomáticos quienes recibieron ácido zoledrónico cada 3 semanas vs placebo.⁸⁰ A 24 meses de seguimiento reveló un mayor tiempo al primer evento esquelético 488 vs 321 días ($p=0.001$). Sin embargo, el ácido zoledrónico no incrementa la supervivencia global. Otros bifosfonatos no han mostrado ser eficaces en la prevención de eventos esqueléticos relacionados con la enfermedad. La dosis a administrar es de 4mg EV en infusión lenta de 30 minutos cada mes. El tiempo de administración establecido no se ha determinado, pero se estima mínimo un año.



Denosumab.

Fue comparado vs ácido zoledrónico en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo en hombres con CRPCm.⁸¹ La incidencia absoluta de eventos esqueléticos fue similar en ambos grupos. Sin embargo, el tiempo promedio hasta el primer evento esquelético se retrasó 3,6 meses con denosumab en comparación al ácido zoledrónico. (20,7 vs 17,1 meses).



Calcio. Todo paciente con CaP Metastásico a hueso, debe recibir como complemento al Ácido zoledrónico o al Denosumab Calcio elemental 1500mg como dosis diaria. Su administración también debe hacerse en pacientes con CaP y presencia de Osteoporosis.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 52 de 65

Vitamina D. Como complemento al Calcio debe administrarse 400UI de vitamina D elemental como mínimo dosis diaria. Existen presentaciones que combinan el calcio y la vitamina D en una sola tableta.

- **Efectos Adversos o Colaterales del Tratamiento.**

ADT: Sofocos, rubor, inestabilidad vasomotora, osteoporosis, mayor incidencia de fracturas, obesidad, resistencia a la insulina, alteración lipídica y mayor riesgo de diabetes, lesiones agudas en el riñón y enfermedad cardiovascular. En general los eventos adversos van incrementando conforme dure el tratamiento. Los efectos adversos de la hormonoterapia incluyen: Osteoporosis, mayor incidencia de fracturas (patológicas), obesidad, resistencia a la insulina, alteraciones en lípidos, mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. NCCN 2015 recomienda la detección y manejo de osteoporosis según las pautas para la población general de National Osteoporosis Foundation: Complemento de calcio 1200 mgs y Vitamina D3 800 a 1000 UI diarias, para mayores de 50 años. Tratamiento con Denosumab (80 mgs c/6 meses), ácido zolendrónico (4mgs IV al año) o alendronato (70 mgs oral por semana). Se recomienda densitometría basal y DEXA anual para controlar la respuesta del tratamiento.

El desarrollo de diabetes se debe al incremento de masa grasa y disminución de masa magra. ADT con agonistas LHRH aumenta los niveles de insulina plasmática en ayunas y disminuye la sensibilidad a insulina. ADT también incrementa colesterol y triglicéridos en sangre. El desarrollo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio también están asociados a ADT. Se recomienda evaluación y manejo de diabetes y enfermedad cardiovascular con las mismas pautas que en la población general.

Acetato de Abiraterona: Fatiga, molestias en espalda o articulaciones, edema periférico, diarrea, náuseas o constipación, hipocalcemia, incremento de AST/ALT. En su mayoría de grado 1 y 2 manejados de manera ambulatoria. Sin embargo, se recomienda monitoreo de AST/ALT, presión arterial, potasio sérico. Adicionalmente, dado que su metabolismo es hepático se debe monitorear ALT/AST quincenalmente los primeros tres meses y luego de manera mensual.

Enzalutamida: Fatiga, diarrea, sofocos, cefalea. El riesgo de convulsiones en la etiqueta



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 53 de 65

de enzalutamida FDA fue (0.9%) frente a 0.6% en el manuscrito, lo que muestra que el riesgo de convulsión y pérdida de conciencia de los pacientes ha ido incrementando.

Docetaxel: Neutropenia febril (4%), entre muchos otros.



Cabazitaxel: Neutropenia (82%), neutropenia febril (7.5%), diarrea (6%), fatiga (5%), náuseas y vómitos (2%), anemia (11%), trombocitopenia (4%). Se requiere vigilancia y tratamiento o profilaxis en este entorno para prevenir la neutropenia febril.

Monitorización durante el tratamiento con quimioterapia: Los eventos adversos más frecuentes que se presentan durante el tratamiento con quimioterapia son los hematológicos y gastrointestinales. Se recomienda el uso profiláctico de factor estimulante de colonias y antidiarreicos. Estas dos opciones ofrecen un incremento en la supervivencia global libre de progresión y disminución de los síntomas.

Ácido zoledrónico: Hipocalcemia (6%), artralgia y osteonecrosis mandibular (1-2%), estos últimos con problemas dentales pre existentes.

Denosumab: Hipocalcemia (13%), artralgia y osteonecrosis mandibular (1-2%), estos últimos con problemas dentales pre existentes.

6.4.2. SIGNO DE ALARMA

El paciente puede estar asintomático o presentar síntomas obstructivos al vaciamiento vesical o dolor óseo por metástasis. Al tacto rectal puede encontrarse una masa o nódulo firme, duro en la próstata. El curso clínico va a variar según la edad al diagnóstico, el grado tumoral, el estadio del tumor, y la extensión de la enfermedad.

Los signos de alarma son:

- Dolor y/o dificultad al orinar
- Aumento de la frecuencia y/o de la urgencia para orinar, o nicturia
- Hematuria
- Dolor osteomuscular a nivel dorso lumbar
- Signos de focalización neurológica



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 54 de 65

- Paraparesia de miembros inferiores.
- Pérdida de apetito y pérdida de peso
- Edema de miembros inferiores
- Afección del estado general

6.4.3. CRITERIOS DE ALTA

Cuando se ha realizado prostatectomía radical, al tercer día del pos operatorio el paciente está en condición de alta. En el rango de 7 a 12 días del pos operatorio se retira la sonda Foley de manera ambulatoria y se revisa la anatomía patológica para categorizar al paciente. El paciente es citado en tres meses con PSA total.

- Cuando recibe tratamiento médico hormonal puede ser manejado ambulatoriamente.
- Cuando recibe quimioterapia el paciente deberá ser hospitalizado según su estado general y funcionalidad.

6.4.4. PRONÓSTICO

El pronóstico del paciente varía según la estratificación de riesgo, el Estadio de la enfermedad determinado por el TNM 2017, si es sintomático o no, status performance del paciente, y de sus comorbilidades.

6.5. COMPLICACIONES

1. Obstrucción uretral.

Pacientes pueden debutar con obstrucción debido al volumen prostático, a la infiltración local de la enfermedad, a hematuria significativa, así como por problema neurológico alto. El manejo inicial será la colocación de una sonda Foley con o sin irrigación vesical. Posteriormente, dependiendo de la causa será manejado con tratamiento médico o quirúrgico.

2. Disfunción eréctil.

Los pacientes con cáncer de próstata bordean los 67 años al momento del diagnóstico, por lo que el 70% ya presenta algún grado de deterioro de la erección, su actividad sexual es



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 55 de 65

muy irregular y episódica. Además, los tratamientos con intención curativa locales como: Prostatectomía radical y radioterapia, producen disfunción eréctil por un efecto anatómico y funcional. Los últimos avances en procedimientos quirúrgicos han hecho que estas complicaciones ocurran con menos frecuencia. El tratamiento hormonal, al reducir los niveles de Testosterona, en definitiva, también van a comprometer severamente la libido y por ende la función eréctil. El manejo, para los pacientes que estén interesados en mejorar la erección, sin comprometer los resultados oncológicos, será la colocación de prótesis peneana en sus distintas variedades. Alternativamente en pacientes después de la PR, con preservación de bandeletas neurovasculares, se les inicia tempranamente Tadalafilo 5mg VO al día, con precoz inicio de rehabilitación en la erección, evaluándose el efecto final al cabo de 1 año de manejo.

3. Incontinencia.

Es importante evaluar antes de cualquier tratamiento el grado de continencia de cada paciente. La cirugía radical de Próstata puede producir un 5% de incontinencia. Dependiendo del grado de incontinencia, esta debe ser manejada desde el empleo de terapia física hasta la colocación de esfínter artificial. Siempre tener en cuenta para su manejo la no evidencia de enfermedad local.

4. Compresión Medular.

Es una complicación dada en pacientes con metástasis ósea nivel de columna, según el nivel de la vértebra comprometida, es la presentación del síndrome neurológico. El paciente inicia con dolor en miembros inferiores, progresivamente disminución de la fuerza y posteriormente parálisis total. La evaluación es mediante una Resonancia Magnética de columna total, la cual debe ser valorada por el neurólogo, para determinar el nivel de afectación. Es importante determinar precozmente signos de compresión medular, debido a que la recuperación total depende de lo pronto del tratamiento instaurado, antes de que la compresión esté establecida. Se debe iniciar corticoide EV (Dexametazona 16mg EV cada 8 horas) y en 24 – 48 horas debe darse radioterapia a la zona afectada. Gradualmente se va disminuyendo la dosis del corticoide. En los casos en que exista desplazamiento óseo fractura patológica, debe ser evaluada por el Neurocirujano para determinar el manejo. La



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC – 005
	CÁNCER DE PROSTAT	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 56 de 65

sola sospecha de compresión medular debe motivar la acción conjunta y rápida de los servicios de urología, neurocirugía y radioterapia para agilizar el diagnóstico y el tratamiento dentro de las 48 horas, sabiendo que su manejo antes de la instalación completa de la compresión, permite una recuperación total y pronta de la afectación nerviosa.

5. Otros.

Los medicamentos pueden tener efectos secundarios que incluyen sofocos y pérdida del deseo sexual. Las complicaciones de la enfermedad en etapas avanzadas incluyen la compresión medular, la trombosis venosa profunda, el trombo embolismo pulmonar y la mieloptisis.

• SEGUIMIENTO

El paciente posterior al tratamiento planteado con intención curativa o paliativa, debe tener un seguimiento planificado, usando métodos clínicos, laboratoriales o imagenológicos, dependiendo del Grupo de Riesgo, del Tratamiento instalado, del Estadio clínico según el TNM y del Pronóstico de la Enfermedad. El seguimiento en los estadios locales y localmente avanzados es a través del PSA total y El EDR. En los estadios avanzados, se utiliza el PSA total y sólo en los casos en que el manejo puede cambiar según los nuevos hallazgos se utilizan la gammagrafía ósea, Tomografía, Resonancia Magnética o PET CT.

Grupo	Método de seguimiento	Observación
ESTADIO I Vigilancia Activa	PSA y EDR cada 6 meses por 3 años, luego anual. RMN multiparamétrica Pelvis anual.	La biopsia de Próstata de reestadiaje se planteará de acuerdo a la cinética del PSA (PSA total, velocidad de PSA, PSA-DT, Densidad de PSA) o a los cambios de la RMN multiparamétrica.
ESTADIOS I – II Sometidos a Prostatectomía Radical, Radioterapia Externa, Braquiterapia.		
Bajo Riesgo	PSA y EDR cada 6 meses los primeros 3 años, luego anual.	Siempre considerar estudios de imágenes en el contexto de una



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 57 de 65

Riesgo Intermedio	PSA y EDR cada 4 meses los dos primeros años, cada 6 meses los siguientes 3 años, luego anual.	recurrencia clínica o bioquímica de manera temprana.
Alto Riesgo	PSA y EDR cada 3 meses el primer año, cada 4 meses el segundo año, cada 6 meses los siguientes 3 años y luego anual.	
ESTADIO III Post PR o RTE con o sin HT.	PSA y EDR cada 3 meses los dos primeros años, luego cada 4 meses el tercer año, luego cada 6 meses los siguientes dos años y posteriormente anual.	Considerar estudios de imágenes de forma temprana en el contexto de una recurrencia clínica o bioquímica.
ESTADIO IV Hormonosensible	PSA cada 3 meses. Aún si el paciente pasara a terapia intermitente, el periodo de análisis se mantiene cada 3 meses.	Recordar que en el Estadio IV el empleo de la recategorización usando imágenes (TEM, RMN, Gammagrafía ósea, PET-CT colina) es necesario solo y solo si significa algún cambio en el manejo y por lo tanto en el pronóstico, considerando no sólo el impacto en la supervivencia, sino en la calidad de vida.
CPRC	PSA cada 2 meses	De acuerdo a la terapia que reciba (QT, Abiraterona, Enzalutamida, Radium-223, Sipuleucel-T) debe tener controles clínicos y laboratoriales periódicos.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

Ante la sospecha diagnóstica de Cáncer de Próstata en alguna dependencia, posta de salud o policlínico del hospital, el paciente deberá ser referido a este centro para su evaluación especializada.

En pacientes con enfermedad local y localmente avanzada, después de 10 años de



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 58 de 65

seguimiento, y sin tener evidencia de enfermedad, deben ser contrareferidos a su dependencia de origen.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

CÁNCER DE PROSTATA

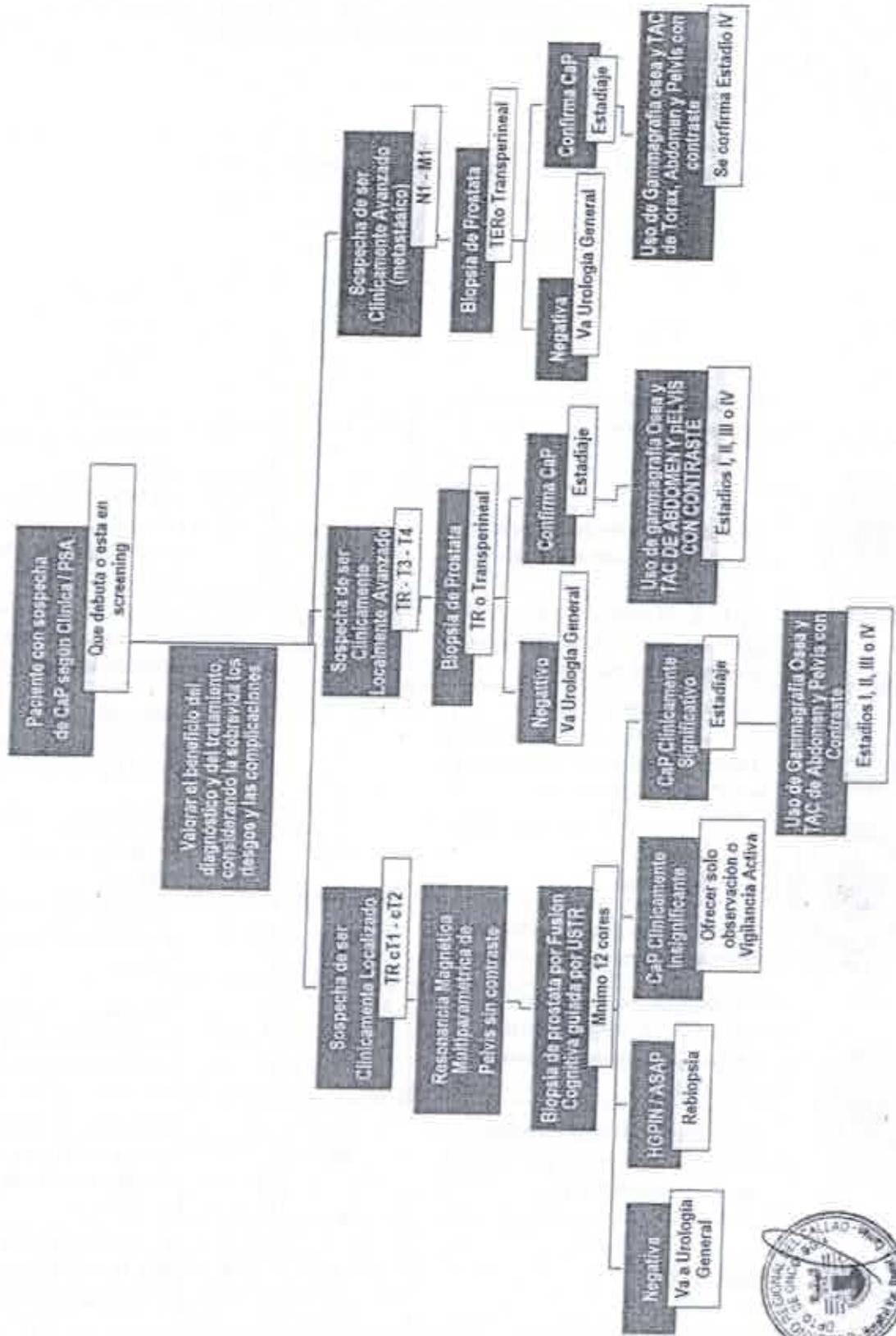
Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica
Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrion"

GPC – DO – SOC – 005

Edición N.º 001

Página 59 de 65

6.8. FLUXOGRAMA / ALGORITMO



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 60 de 65

VII. ANEXOS.

Anexo 1: Estado de funcionalidad según Karnofsky y ECOG			
Status Karnofsky	Grado de Karnofsky	Grado de ECOG	Descripción
Normal sin quejas.	100	0	Asintomático: Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades de antes de enfermar.
Capaz de realizar sus actividades. Signos y síntomas mínimos de enfermedad.	90	1	Sintomático leve: Completamente ambulatorio. Restricción en actividad física exigente, pero ambulatorio, capaz de trabajar.
Capaz de realizar sus actividades normales pero con esfuerzo.	80	1	Sintomático leve: Completamente ambulatorio. Restricción en actividad física exigente, pero ambulatorio, capaz de trabajar.
Cuida de sí mismo. Incapaz de continuar actividades normales o actividades de trabajo.	70	2	Sintomático: <50% del día en cama, ambulatorio, cuida de sí mismo, pero imposibilitado de trabajar.
Requiere de asistencia ocasionalmente, pero es capaz de realizar actividades de autocuidado la mayoría de las veces.	60	2	Sintomático: <50% del día en cama, ambulatorio, cuida de sí mismo, pero imposibilitado de trabajar.
Requiere considerable asistencia y de cuidados médicos frecuentemente.	50	3	Sintomático: >50% del día en cama, pero no postrado, limitado en los cuidados de sí mismo.
Discapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia médica.	40	3	Sintomático: >50% del día en cama, pero no postrado, limitado en los cuidados de sí mismo.
Discapacitado severamente. Indicación de hospitalización aunque sin síntomas de muerte inminente.	30	4	Postrado: Completamente discapacitado, no puede cuidarse por sí mismo, totalmente confinado a la cama o una silla.
Muy enfermo. Hospitalización necesaria. Tratamiento de soporte activo necesariamente.	20	4	Postrado: Completamente discapacitado, no puede cuidarse por sí mismo, totalmente confinado a la cama o una silla.
Moribundo	10	4	Postrado: Completamente discapacitado, no puede cuidarse por sí mismo, totalmente confinado a la cama o una silla.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001 <hr/> Página 61 de 65

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFIA.

1. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Development, molecular biology and physiology of the prostate. In: Wein AJ, et al (eds). Campbell-Walsh Urology. 10th edn. Elsevier 2012, pp. 2533-69.
2. Pow-Sang M, Huamán M. Retos para el diagnóstico de cáncer de próstata en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013; 30(1):124-8.
3. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer 2000; 85:60-67.
4. Reddy S, Shapiro M, Morton R Jr, et al. Prostate cancer in black and white Americans. Cancer Metastasis Rev 2003; 22:83-86.
5. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M. EAU Guidelines on prostate cancer. Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. European Urology 2011; 59: 61-71.
6. Sobin L, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union against Cancer. 7a ed. Wiley-Blackwell. 2009; 243-248.
7. Catalona, W.J., 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. 151: 1283.
8. Roobol, M.J., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 79.
9. Hara, R., et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. Urology, 2008. 71: 191.
10. Takenaka, A., et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2008. 11: 134.
11. Nicholson, A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1.
12. Loeb, S., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol, 2013. 64: 876
13. Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? Eur Urol, 2016
14. Eifler, J.B., et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU Int, 2013. 111: 22.
15. Shen, G., et al. 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. 43: 1503.
16. Brierley, A., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union against Cancer. 8th edn. 2016.
17. Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol, 2016. 69: 428.



R. CORCUPIRA R.



R. CORCUPIRA R.



R. CORCUPIRA R.



V. RONCEROS R.



A. J. NOVICA A.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 62 de 65

18. Smith, J.A., Jr., et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*, 1997. 157: 902.
19. Flanigan, R.C., et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology*, 1996. 48: 428.
20. Gaunay G. et al. Role of multi-parametric MRI of the prostate for screening and staging; Experience with over 1500 cases. *Asian J Urol*. 2017 Jan; 4(1):68-74.
21. Von Eyben, F.E., et al. Meta-analysis of (11) C-choline and (18) F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*, 2014. 35: 221.
22. Even-Sapir, E., et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*, 2006. 47: 287.
23. Andriole, G.L., et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 2009. 360: 1310.
24. Schroder, F.H., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009. 360: 1320.
25. Hugosson, J., et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 725.
26. Vickers, A.J., et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*, 2013. 346: f2023.
27. Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2015. 25: 232.
28. Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1415.
29. Wilt, T.J., et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 2012. 367: 203.
30. Yossepowitch, O., et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*, 2007. 178: 493.
31. Roach, M., 3rd, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 585
32. Mason, M.D., 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. 33: 2143
33. Gerber, G.S., et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol*, 1997. 32: 385.
34. Kalbasi, A., et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 897.
35. Ash, D., et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2000. 57: 315.
36. Moul, J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*, 2000. 163: 1632.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 63 de 65

37. Toussi, A., et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol*, 2016. 195: 1754
38. Roach, M., 3rd, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65: 965.
39. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281: 1591.
40. Zumsteg, Z.S., 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. 67: 1009.
41. Rouviere, O., et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*, 2010. 20: 1254
42. Treglia, G., et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2014. 52: 725.
43. Eiber, M., et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. *J Magn Reson Imaging*, 2011. 33: 1160
44. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016
45. Kitajima, K., et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*, 2014. 55: 223.
46. Abd-Alazeez, M., et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 128.
47. Ohri, N., et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 837.
48. Heidenreich, A., et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol*, 2010. 57: 437
49. Chen, C.P., et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86: 324.
50. Huggins C, Hodges CU. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002; 168(1):9-12.
51. Denmeade, S.R., Isaacs, J.T. (2002). A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2(5):389- 96.
52. Labrie F, Dupont A. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostate cancer patients treated with a LHRH. *J Urol* 1987; 138:804-806.
53. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 64 de 65

- patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008 Dec; 102(11):1531-8.
54. Morote J, Pianas J, Salvador C, et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009 Feb; 103(3):332-5; discussion 335.
 55. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001 Aug; 58(2 Suppl 1):5-9.
 56. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011 Sep; 186(3):889-97.
 57. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
 58. Lu-Yao GL, Albertsen PC. Fifteen year survival outcomes following primary androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Inter Med* 2014; 174:1460-67
 59. Potosky AL. Effectiveness of primary androgen deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:1324-1330.
 60. Schroder FH. Early vs delayed endocrine treatment MO prostate cancer without local treatment of the primary tumor, after 13 year of follow up. *Eur urol* 2009; 55:14-22.
 61. Loblaw DA. Initial hormonal management of androgen sensitive metastatic recurrent or progressive prostate cancer 2006. *J Clin Oncol* 2007; 25:1595-1605.
 62. Hussain M. Absolute PSA value after ADT is strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer *J Clin Oncol* 2006; 24: 3984–3990.
 63. Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *NEJM* 2013; 368: 1314–1325.
 64. Botrel TE. Intermittent vs continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer, a systematic review and metanalysis *BMC Urol* 2014; 14:9.
 65. Niraula S. Treatment of Prostate cancer with intermittent vs continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 2029:2036.
 66. Holzbeirlein J. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004; 164:217-227?
 67. Mohler JL. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:440-448.
 68. Dana E, Rathkopf, Matthew R. Smith, Johann S. de Bono, et al. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *European Urology* (2014). Available online 6 March 2014.
 69. Beer TM. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Eng J Med* 2014; 371:424-433.
 70. Hofland, J., van Weerden, W.M., et al. (2010). Evidence of limited contributions for intratumoral steroidogenesis in prostate cancer. *Cancer Res.* 70(3):1256-64.
 71. National Comprehensive Cancer Network. (2015). Prostate Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC – DO – SOC - 005
	CÁNCER DE PROSTATA	Edición N.º 001
	Departamento de Oncología – Servicio de Oncología Clínica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 65 de 65

72. Tannock I, De Wit R, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM* 2004; 351(15):1502-1512.
73. Petrilak DP, Tangen CM, Hussain M, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *NEJM* 2004; 351:1513-1520.
74. Tannock I, De Wit R, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM* 2004; 351(15):1502-1512.
75. De Bono JS, 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
76. De Bono JS. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 2011; 364:1995-2005.
77. Karim Fizazi, Howard I Scher, 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.
78. Scher HI. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Eng J Med* 2012; 267:1187-1197.
- Saad F. A randomized placebo controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastasis prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-1468.
79. Fizazi K. Denosumab vs zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with CRPC: a randomized double blind study. *Lancet* 2011; 377:813-822.
80. Kurt Miller, Joan Carles, Jürgen E. Gschwend, Hendrik Van Poppel, Joris Diels, Sabine D. Brookman-May, The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate in Men With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-Specific Antigen and Gleason Score. Poster presented at the 31st Annual EAU Congress, 11-15 March 2016, Munich, Germany.



