

Aprobado por la Junta Directiva de AUA abril de 2019.

La divulgación por parte de los autores de posibles conflictos de intereses y las contribuciones del autor / personal aparecen al final del artículo

CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN: GUÍA DE LA ASOCIACIÓN UROLÓGICA AMERICANA (AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, AUA)

Michael S. Cookson, Bruce J. Roth, Philipp Dahm, Christine Engstrom, Stephen J. Freedland, Maha Hussain, Daniel W. Lin, William T. Lowrance, Mohammad Hassan Murad, William K. Oh, David F. Penson y Adam S. Kibel

El Comité a Cargo de las Guías para la Práctica desea reconocer las contribuciones del Dr. David Jarrard y del Dr. Matthew Resnick a la Enmienda de la Guía para el año 2018.

Notas para el Lector:

El 21 de Julio del 2014, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) emitió una recomendación señalando que los profesionales de la salud deberán considerar el contenido de alcohol de docetaxel al prescribir o administrar el medicamento citado a los pacientes.

El 26 de Julio del 2013, la FDA emitió una alerta de seguridad en relación con el empleo de ketoconazol en la forma de tabletas orales. Los efectos colaterales pueden incluir a los siguientes: hepatotoxicidad, insuficiencia suprarrenal e interacciones medicamentosas peligrosas.

Este documento fue modificado en Abril del 2014 y en Marzo del 2015 para que refleje la literatura que ha aparecido desde la publicación original de esta guía en Mayo del 2013. Se condujo una enmienda adicional en el año 2018 para que refleje la nueva literatura que ha salido en relación con el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata no metastásico y resistente a la castración. Este documento continuará siendo actualizado periódicamente, a fin que refleje la creciente cantidad de literatura relacionada con esta enfermedad.

Propósito

Como un resultado directo del aumento significativo en los múltiples agentes terapéuticos aprobados por la FDA para utilizarse en los pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración (CRPC, castration-resistant prostate cancer), los médicos ahora tienen que considerar una multitud de opciones para el tratamiento y elaborar una secuencia potencial en el uso de estos agentes; lo cual, en consecuencia, hace que la toma de decisiones clínicas sea más compleja. A fin de asistir en la toma de decisiones clínicas, se desarrollaron los casos de seis pacientes modelo, los cuales representan los escenarios clínicos que se encuentran más comúnmente en la práctica clínica. Teniendo en mente a estos pacientes, se desarrollaron los enunciados en la guía, apuntando a proporcionar una base racional para el tratamiento, sobre la base de la información publicada actualmente disponible.

Metodología

Se condujo una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura publicada, utilizando un vocabulario controlado, suplementado con palabras clave relacionadas con los conceptos relevantes del cáncer de próstata y resistencia a la castración. La estrategia de búsqueda original fue desarrollada y ejecutada por bibliotecólogos y metodólogos expertos en el manejo de referencias, a fin de crear un reporte final de evidencias limitado a literatura revisada por pares y en idioma inglés, publicada entre Enero de 1996 y Febrero del 2013. Esta revisión produjo 303 artículos, los cuales se utilizaron para sustentar los enunciados presentados en esta guía como Estándares, Recomendaciones u Opciones. Cuando existió evidencia suficiente para algún tratamiento en particular, se le asignó una calificación de nivel o fortaleza de la evidencia en los grados A (alta), B (moderada) o C (baja). En ausencia de evidencia suficiente, se proporciona información adicional como Principios Clínicos y Opiniones de Expertos. En Abril del 2014, la guía para el CRPC fue sometida a enmiendas, sobre la base de una búsqueda de literatura adicional, en donde se obtuvieron más estudios, los cuales fueron publicados entre Febrero del 2013 y Febrero del 2014. Treinta y siete estudios obtenidos en esta búsqueda proporcionaron información relevante a las modalidades específicas para el tratamiento del CRPC. En Marzo del 2015, la guía para el CRPC tuvo una segunda enmienda, la cual incorporó a 10 estudios adicionales en la base de la evidencia publicada hasta Febrero del 2015. En Abril del 2018 tuvo lugar una tercera enmienda, la cual incorporó estudios adicionales publicados hasta Abril del 2018, todos relevantes con el CRPC no metastásico.

ENUNCIADOS EN LA GUÍA**Paciente Modelo N° 1**

1. Los médicos deberán ofrecer apalutamida o enzalutamida con una continua deprivación de andrógenos a los pacientes con CRPC no metastásico que se encuentren en un alto riesgo para desarrollar enfermedad metastásica. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado A)
2. Los médicos podrán recomendar observación con una continua deprivación de andrógenos a los pacientes con CRPC no metastásico que se encuentren en un alto riesgo para desarrollar enfermedad metastásica y que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)
3. Los médicos podrán ofrecer tratamiento con un inhibidor de la síntesis de andrógenos de segunda generación (por ejemplo, abiraterona más prednisona) a pacientes seleccionados con CRPC no metastásico que se encuentren en un alto riesgo para desarrollar enfermedad metastásica que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar y que no deseen aceptar quedarse en observación. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)
4. Los médicos no deberán ofrecer quimioterapia sistémica o inmunoterapia a los pacientes con CRPC no metastásico, por fuera del contexto de un estudio clínico. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Paciente Modelo N° 2

5. Los médicos deberán ofrecer abiraterona más prednisona, enzalutamida, docetaxel, o sipuleucel-T a los pacientes con mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, con una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado A [abiraterona más prednisona y enzalutamida] / B [docetaxel y sipuleucel-T])
6. Los médicos podrán ofrecer una terapia anti-andrógenos de primera generación, ketoconazol más esteroides u observación a los pacientes con mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, con una buena condición de desempeño, que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel y que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Paciente Modelo N° 3

7. Los médicos deberán ofrecer abiraterona más prednisona, enzalutamida o docetaxel a los pacientes con mCRPC sintomático que tengan una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado A [abiraterona más prednisona y enzalutamida] / B [docetaxel])
8. Los médicos podrán ofrecer ketoconazol más esteroides, mitoxantrona o una terapia con agentes radiactivos a los pacientes con mCRPC sintomático que tengan una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel y que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C [ketoconazol y la terapia con agentes radiactivos] / B [mitoxantrona] / C [terapia con agentes radiactivos])
9. Los médicos deberán ofrecer radio-223 a los pacientes con síntomas por las metástasis óseas del mCRPC que tengan una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel; y que no tengan enfermedad visceral conocida. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado B)
10. Los médicos no deberán ofrecer tratamiento con estramustina o con sipuleucel-T a los pacientes con mCRPC sintomático que tengan una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Paciente Modelo N° 4

11. Los médicos podrán ofrecer tratamiento con abiraterona más prednisona o enzalutamida a los pacientes con mCRPC sintomático con una pobre condición de desempeño y que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)
12. Los médicos podrán ofrecer tratamiento con ketoconazol más una terapia con esteroides o con agentes radiactivos a los pacientes con mCRPC sintomático con una pobre condición de desempeño, que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel y que no estén en capacidad o que no deseen recibir abiraterona más prednisona o enzalutamida. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)
13. Los médicos podrán ofrecer quimioterapia con docetaxel o mitoxantrona a los pacientes con mCRPC sintomático, con una pobre condición de desempeño y que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel en casos seleccionados, específicamente cuando la condición de desempeño esté directamente relacionada con el cáncer. (Opinión de Expertos)
14. Los médicos podrán ofrecer radio-223 a los pacientes con síntomas por las metástasis óseas del mCRPC que tengan una pobre condición de desempeño, que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel y que no tengan enfermedad visceral conocida en casos seleccionados, específicamente cuando la condición de desempeño esté directamente relacionada con los síntomas de las metástasis óseas. (Opinión de Expertos)
15. Los médicos no deberán ofrecer sipuleucel-T a los pacientes con mCRPC sintomático, con una pobre condición de desempeño y que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Paciente Modelo N° 5

16. Los médicos deberán ofrecer un tratamiento con abiraterona más prednisona, cabazitaxel o enzalutamida a los pacientes con mCRPC con una buena condición de desempeño y que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. Si el paciente hubiera recibido abiraterona más prednisona antes de la quimioterapia con docetaxel, se les deberá ofrecer cabazitaxel o enzalutamida. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado A [abiraterona más prednisona y enzalutamida] / B [cabazitaxel] / A [enzalutamida])
17. Los médicos podrán ofrecer ketoconazol más esteroides a los pacientes con mCRPC, con una buena condición de desempeño y que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel, si no estuvieran disponibles abiraterona más prednisona, cabazitaxel o enzalutamida. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)
18. Los médicos podrán ofrecer un nuevo tratamiento con docetaxel a los pacientes con mCRPC y una buena condición de desempeño que se estaban beneficiando en el momento de la discontinuación (debido a la aparición de efectos colaterales reversibles) de la quimioterapia con docetaxel. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)
19. Los médicos deberán ofrecer radio-223 a los pacientes con síntomas por las metástasis óseas del mCRPC y una buena condición de desempeño que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel y que no tengan enfermedad visceral conocida. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado B)

Paciente Modelo N° 6

20. Los médicos deberán ofrecer cuidados paliativos a los pacientes con mCRPC y una pobre condición de desempeño que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. Alternativamente, para pacientes seleccionados, los médicos podrán ofrecer un tratamiento con abiraterona más prednisona, enzalutamida, ketoconazol más esteroides, o una terapia con agentes radiactivos. (Opinión de Expertos)
21. Los médicos no deberán ofrecer una quimioterapia sistémica o inmunoterapia a los pacientes con mCRPC y una pobre condición de desempeño que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. (Opinión de Expertos)

Salud Ósea

22. Los médicos deberán ofrecer un tratamiento preventivo (por ejemplo, suplementos de calcio, vitamina D) para las fracturas y los eventos relacionados con el esqueleto a los pacientes con CRPC. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)
23. Los médicos podrán elegir entre denosumab o el ácido zoledrónico al seleccionar un tratamiento preventivo para los eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con mCRPC que tengan metástasis óseas. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Introducción

Incidencia y Epidemiología. El cáncer de próstata es la malignidad de órganos sólidos más comúnmente diagnosticada en los Estados Unidos; y sigue siendo la segunda causa principal de las muertes por cáncer en esta población. Se estimó que hubo aproximadamente 165,000 diagnósticos de casos nuevos y cerca de 30,000 defunciones en los EE.UU. para el año 2018.¹ Las muertes por el cáncer de próstata típicamente son el resultado del cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración (mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer); e, históricamente, la mediana de la supervivencia para los varones con mCRPC ha sido menor de dos años. La reciente disponibilidad de nuevos tratamientos para el mCRPC ha llevado a un resurgimiento de la esperanza para estos varones, puesto que los estudios ahora demuestran una mejor y mayor supervivencia con una variedad de agentes nuevos. Sin embargo, la desafortunada realidad es que el mCRPC sigue siendo una enfermedad incurable; y es considerando esta base que miramos hacia el futuro con un optimismo cauteloso y con nuevas esperanzas en cuanto a los descubrimientos científicos.

Aun no se entiende por completo el mecanismo exacto para la transición de un cáncer de próstata sensible a la castración a una enfermedad resistente a la castración, pero con los recientes avances científicos en la investigación en ciencias básicas, ahora existe un mayor entendimiento. Ahora sabemos que a pesar de los niveles de castración en los andrógenos, el receptor para éstos andrógenos (AR, androgen receptor) se mantiene en actividad y continúa impulsando la progresión del cáncer de próstata.^{2,3} Este entendimiento ha llevado al desarrollo de nuevos agentes que apuntan hacia reducir aún más la producción de andrógenos o a bloquear el funcionamiento del AR. Sin embargo, también existen muchas otras vías biológicas que funcionan independientemente de la señalización para los andrógenos, dando como resultado el desarrollo de un CRPC. Con un mayor entendimiento de la biología del tumor, existe esperanza para un continuo desarrollo de opciones innovadoras en el tratamiento que mejoren la supervivencia de los varones con CRPC.

El tratamiento de los varones con CRPC ha cambiado dramáticamente a lo largo de la última década. Antes del año 2004, una vez que los pacientes fallaban con una deprivación primaria de los andrógenos, los tratamientos se administraban solamente con fines paliativos. Artículos clave por Tannock et al.⁴ y por

Petrylak et al.⁵ demostraron que docetaxel mejoró la supervivencia de estos pacientes con mCRPC. Desde la aprobación de docetaxel, seis agentes adicionales que muestran beneficios en la supervivencia han sido aprobados por la FDA, sobre la base de estudios clínicos randomizados. Estas investigaciones han incluido a enzalutamida, abiraterona y apalutamida, agentes que han sido diseñados específicamente para afectar al eje de los andrógenos;⁶⁻⁸ sipuleucel-T, el cual estimula al sistema inmune;⁹ cabazitaxel, un agente de quimioterapia;¹⁰ y el radio-223, una terapia con un agente radiactivo.¹¹ Se ha evaluado a los agentes en mención en múltiples "estados de enfermedad" del CRPC, para determinar si los pacientes pudieran beneficiarse de cada opción de tratamiento o cuándo pudieran lograr ello. Se ha demostrado que otros tratamientos para el CRPC mejoran la evolución, pero aun deberán ser aprobados por la FDA.

Propósito de la Guía. Como un resultado directo del aumento significativo en los múltiples agentes terapéuticos aprobados por la FDA para utilizarse en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, castration-resistant prostate cancer), los médicos ahora tienen que considerar una multitud de opciones para el tratamiento y elaborar una secuencia potencial en el uso de estos agentes; lo cual, en consecuencia, hace que la toma de decisiones clínicas sea más compleja. Estas Guías fueron desarrolladas para proporcionar una base racional dirigida al tratamiento de los pacientes con CRPC, sobre la base de la información publicada actualmente disponible. A fin de asistir en la toma de decisiones clínicas, se desarrollaron los casos de seis pacientes modelo, los cuales representan los escenarios clínicos que se encuentran más comúnmente en la práctica clínica. Se creó a estos modelos de pacientes sobre la base de la presencia o ausencia de enfermedad metastásica, el grado de los síntomas, la condición de desempeño de los pacientes (tal como se define en la escala del ECOG) y un tratamiento previo con una quimioterapia sobre la base de docetaxel.

1. CRPC asintomático y no metastásico
2. mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, sin haber recibido una terapia previa con docetaxel
3. mCRPC sintomático, con una buena condición de desempeño y que no haya recibido una quimioterapia previa con docetaxel
4. mCRPC sintomático, con una pobre condición de desempeño y que no haya recibido una

quimioterapia previa con docetaxel

5. mCRPC sintomático, con una buena condición de desempeño y habiendo recibido una quimioterapia previa con docetaxel
6. mCRPC sintomático, con una pobre condición de desempeño y habiendo recibido una quimioterapia previa con docetaxel

Una vez que se desarrollaron los pacientes modelo, se revisó la literatura utilizando el protocolo descrito en la sección metodología en el presente documento.

La meta de esta Guía es proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento del CRPC. Dado que es un campo en rápida evolución, esta guía deberá utilizarse conjuntamente con las recientes revisiones sistemáticas de la literatura y con un entendimiento de las metas para el tratamiento del paciente individual. En todos los casos, deberán considerarse las preferencias y las metas personales de los pacientes al elegir la terapia. Si bien aquí estamos tratando acerca de la enfermedad resistente a la castración, respaldamos el manejo estándar para mantener los niveles de testosterona en el rango de castración, aun en la presencia de enfermedad resistente a la castración. Puede encontrarse en el Apéndice B un diagrama de flujo que resume los enunciados de la guía presentada en este documento.

Metodología

Proceso para la Selección Inicial de la Literatura.

En una forma consistente con la metodología publicada para las guías de la AUA,¹² el proceso se inició conduciendo una revisión sistemática detallada. La AUA encargó a un grupo independiente que conduzca una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura publicada referente a las diversas terapias para el CRPC. El protocolo de la revisión sistemática fue desarrollado a priori por el equipo de metodología conjuntamente con el panel de expertos. La estrategia para la búsqueda fue desarrollada y ejecutada por bibliotecarios especializados en referencias y por metodólogos; y se extendió en múltiples bases de datos, incluyendo a los sistemas Ovid Medline In-Process y Otras Referencias no Indexadas (Other Non-Indexed Citations), Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Base de Datos Ovid Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews), Registro Central Ovid Cochrane de Estudios Controlados (Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials) y Scopus. El reporte de la evidencia estuvo limitado a la literatura revisada por pares en idioma inglés,

publicada entre Enero de 1996 hasta Febrero del 2013. Se utilizó un vocabulario controlado suplementado con palabras clave para realizar la búsqueda de los conceptos relevantes para cáncer de próstata y resistencia a la castración (recurrencia bioquímica con elevaciones en los niveles del PSA y/o progresión de la enfermedad de acuerdo con criterios radiográficos a pesar de un nivel de testosterona consistente con castración). Un panel de expertos identificó manualmente referencias adicionales que se requirió que cumplan con los mismos criterios de búsqueda de los estudios previamente utilizados, para suplementar la búsqueda electrónica.

La estrategia para la búsqueda se centró en las terapias comúnmente utilizadas, así como en los tratamientos experimentales incluyendo a la quimioterapia sistémica (estramustina, mitoxantrona, docetaxel, cabazitaxel), la inmunoterapia (sipuleucel-T) y la terapia con vacunas, los agentes que apuntan hacia la vía de señalización de los andrógenos (abiraterona, ketoconazol, corticosteroides, anti-andrógenos), la radioterapia y los agentes radiofarmacéuticos (estroncio-89 [Metastron®], samario-153 [Quadramet®], radio-223 [Alpharadin®]), el retiro de los agentes anti-andrógenos, las terapias dirigidas al tejido óseo (ácido zoledrónico, denosumab), un inhibidor del receptor de andrógenos (enzalutamida), los cuidados paliativos y una terapia experimental, (un inhibidor de la isoenzima CYP-17 [TAK700]; y un inhibidor de las estructuras cMET/VEGFR [cabozantinib]).

Los resultados de interés fueron determinados a priori por el Panel, sobre la base de su importancia respectiva para los pacientes, reconociendo que algunos de estos criterios de valoración son marcadores sustitutos para los pacientes; e incluyeron a los siguientes: sobrevida global (OS, overall survival), sobrevida libre de progresión (PFS, progression-free survival), sobrevida libre de metástasis, PFS del PSA, caída del PSA, respuesta mensurable de la enfermedad, efectos adversos/efectos colaterales del tratamiento, calidad de vida (QOL, quality of life), eventos relacionados con el esqueleto (SRE, skeletal-related events), sobrevida libre de dolor y respuesta del dolor.

El equipo de metodología calificó en forma independiente la calidad metodológica de los estudios; y proporcionó un juicio global de toda la evidencia sobre la base de la confianza en las estimaciones disponibles el efecto.

El equipo de metodología resumió los resultados con una descripción explícita de las características del

estudio, la calidad metodológica, los principales hallazgos y la calidad de la evidencia (confianza en las estimaciones). El equipo de metodología asistió a las reuniones del Panel y facilitó la incorporación de la evidencia en la guía.

Calidad de los Estudios Individuales y Determinación de la Fortaleza de la Evidencia. La revisión sistemática incluyó a 303 estudios elegibles que se enfocaron en las preguntas de interés previamente identificadas. Una gran cantidad de evidencia estableció a los agentes de quimioterapia, tales como docetaxel [19 estudios randomizados y controlados (RCT, randomized controlled trials)], estramustina (5 RCT) y mitoxantrona (5 RCT). También estuvo disponible evidencia randomizada para diversas inmunoterapias (8 RCT), tratamientos dirigidos hacia la vía de señalización de los andrógenos (12 RCT), radioterapia y agentes radiofarmacéuticos (4 RCT); y las terapias dirigidas al tejido óseo (6 RCT). La calidad de los estudios citados fue aceptable en forma global; y fluctuó de un riesgo moderado a bajo para sesgo. Todos los estudios restantes fueron – de otro modo – no randomizados (observacionales) y considerados como de alto riesgo para tener sesgo.

La calidad de la evidencia (confianza en las estimaciones) estuvo limitada en muchos estudios por su naturaleza indirecta. Ello ocurre cuando los estudios utilizan criterios de valoración sustitutos que dependen de mediciones radiográficas o de laboratorio (sobrevida libre del PSA, caída del PSA o PFS basada en estudios por imágenes).¹³ Estos resultados usualmente son marcadores sustitutos de otros resultados de los pacientes que son más esenciales para la toma de decisiones, tales como la mortalidad, el dolor y la calidad de vida. La imprecisión (intervalos de confianza amplios debido a un pequeño número de eventos) también fue común en la mayoría de los estudios sobre CRPC; y puede reducir la confianza en las estimaciones proporcionadas.

Limitaciones de la Literatura. El proceso de revisión sistemática en la elaboración de la guía identificó brechas notables en la base de evidencia disponible. Ninguna de las terapias identificadas en la presente revisión fue curativa ni dio como resultado una remisión a largo plazo. En consecuencia, se requiere claramente una revisión primaria referente a nuevos agentes para esta condición tan importante y tan común. Los estudios futuros también deberán utilizar e incorporar los resultados reportados por los pacientes, tales como la calidad de vida y el control del dolor. La evidencia actual es afectada por la

imprecisión, la cual puede superarse con colaboraciones de estudios randomizados y controlados realizados en múltiples sedes o con meta-análisis prospectivos (previamente planificados).

Enmiendas de la Guía. En Abril del 2014 y en Marzo del 2015, se actualizó la guía del CRPC a través del proceso de enmiendas de la AUA, en el cual la literatura recientemente publicada es revisada e integrada en las guías previamente publicadas, en un esfuerzo por mantener su actualización. Una enmienda adicional tuvo lugar en Abril del 2018, relacionada específicamente con los pacientes con CRPC no metastásico (Paciente Modelo N° 1). Las enmiendas permitieron la incorporación de la literatura adicionalmente publicada desde la salida inicial de esta guía en el año 2013. Se condujeron búsquedas detalladas de diversas bases de datos en idioma inglés entre Febrero del 2013 y Febrero del 2014 (enmienda del año 2014), Febrero del 2014 a Febrero del 2015 (enmienda del año 2015); y de Febrero del 2015 a Abril del 2018 (enmienda del año 2018, específica para los pacientes con CRPC no metastásico). La estrategia para la búsqueda fue diseñada y conducida por un bibliotecólogo experimentado, con los aportes del investigador principal de cada estudio. Se utilizó un vocabulario controlado suplementado con palabras clave para hacer las búsquedas de los estudios referentes a la terapia para el CRPC.

La búsqueda del año 2014 produjo 998 referencias, de las cuales 662 fueron excluidas después de una revisión por duplicado de los resúmenes y los títulos. Se obtuvo el texto completo para los 336 estudios incluidos. Eventualmente, 37 estudios proporcionaron información relevante acerca de las modalidades específicas para el tratamiento del CRPC. La enmienda resultante se centró en la incorporación de la literatura referente al empleo del radio-223 en el tratamiento de los varones con mCRPC.

La búsqueda del año 2015 produjo 1,150 referencias, de las cuales 1,090 fueron excluidas después de una revisión por duplicado de los resúmenes y los títulos. Se obtuvo el texto completo de 60 estudios incluidos. Eventualmente, 10 estudios (publicados en 14 manuscritos) proporcionaron información relevante acerca de las modalidades específicas de tratamiento para el CRPC. La enmienda resultante se centró en la incorporación de información adicional referente al empleo de enzalutamida en pacientes que nunca habían recibido quimioterapia, así como en el uso de abiraterona más prednisona.

La búsqueda del año 2018 produjo 770 referencias, de las cuales 700 fueron excluidas después de haber revisado los resúmenes y los títulos. Se obtuvo el texto completo de 70 estudios. Eventualmente, 47 estudios que proporcionaron información relevante fueron incluidos para la extracción de información. De estos, cinco contenían información específica para el CRPC no metastásico; y fueron incluidos en el reporte final de la actualización. La enmienda resultante se centró en la incorporación de información adicional referente al tratamiento de los pacientes con CRPC no metastásico.

Nomenclatura de la AUA: Relacionando el Tipo de Enunciado con la Fortaleza de la Evidencia. El

sistema de nomenclatura de la AUA relaciona explícitamente el tipo de enunciado con la fortaleza de la evidencia y con la opinión del Panel con respecto al equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas (ver la Tabla 1).¹² El marco de trabajo para la calificación de la calidad de la evidencia es una adaptación y modificación¹² del sistema GRADE (Gradación de las Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación [Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation]).^{13,14} En esta adaptación, la AUA califica la calidad de la evidencia como alta, moderada o baja (A, B o C). Los estándares son enunciados o directivas señalando que deberá tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no deberá tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) sobre la base de evidencia de Grado A o de Grado B. Las recomendaciones son enunciados o directivas señalando que deberá tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no deberá tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) sobre la base de evidencia de Grado C. Las opciones son enunciados que no son directivas; y que dejan que la decisión para tomar acción sea tomada por el médico y el paciente en forma individual, debido a que el equilibrio entre los beneficios y los riesgos parece ser relativamente igual o no parece estar claro; las opciones podrán estar sustentadas por evidencia de los Grados A, B o C. Es importante observar que la gradación (A, B o C) no refleja la magnitud de un beneficio o un daño potencial, sino que más bien está relacionada con la revisión metodológica del estudio. Para algunos temas clínicos, hubo poca o ninguna evidencia a partir de la cual pueda construirse enunciados basados en evidencia. Cuando existían brechas en la evidencia, el Panel proporcionaba orientación en la forma de Principios Clínicos u Opiniones de Expertos, alcanzándose el consenso utilizando una técnica de Delphi modificada si existían diferencias de opinión entre los integrantes del Panel.¹⁵ Un Principio Clínico es un enunciado acerca de un

componente del manejo clínico que es ampliamente aceptado (acordado) por los urólogos o por otros especialistas, para el cual podrá o no podrá haber evidencia presente en la literatura médica. La Opinión de Expertos se refiere a un enunciado, acordado por consenso en el Panel, que está basado en el entrenamiento clínico, la experiencia, el conocimiento y el juicio de sus integrantes; y para el cual no existe evidencia de sustento. Podrá solicitarse a la AUA el reporte completo de la evidencia.

Tabla 1: Nomenclatura de la AUA para Relacionar los Enunciados con la Fortaleza de la Evidencia

<p>Estándar: Es un enunciado que constituye una directiva, que señala que deberá tomarse una acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o no deberá tomarse tal acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) sobre la base de evidencia de los Grados A o B</p>
<p>Recomendación: Es un enunciado que constituye una directiva, que señala que deberá tomarse una acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o no deberá tomarse tal acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) sobre la base de evidencia de Grado C</p>
<p>Opción: Es un enunciado que no constituye una directiva; y que deja la decisión con respecto a una acción a tomarse al médico y al paciente en forma individual, debido a que el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas parece ser igual o parece ser incierto sobre la base de la evidencia de los Grados A, B o C</p>
<p>Principio Clínico: Es un enunciado acerca de un componente del manejo clínico que ha sido ampliamente acordado por los urólogos o por otros clínicos, para el cual puede o no podría haber evidencia en la literatura médica</p>
<p>Opinión de Expertos: Es un enunciado, al cual se arribó por consenso del Panel, que está basado en el entrenamiento clínico, la experiencia, el conocimiento y el juicio de sus miembros, para el cual no existe evidencia (de sustento)</p>

Selección del Panel y Proceso de Revisión por Pares. El Panel fue creado por el Área de Educación e Investigación de la Asociación Urológica Americana (AUA, the American Urological Association Education and Research, Inc.). El Comité de Guías para la Práctica (PGC, Practice Guidelines Committee) de la AUA seleccionó al Presidente y al Vicepresidente del Panel, los cuales a su vez designaron a los miembros adicionales del Panel, todos ellos con experticia específica con respecto al tema de la guía, incluyendo tanto a urólogos como especialistas en oncología médica.

Una vez designados, se solicita a los miembros del

Panel que escriban sus declaraciones de conflictos de intereses (COI, conflict of interest), proporcionando detalles específicos en la página web interactiva de la AUA. Esta información es revisada en primera instancia por el Comité de Supervisión de las Guías (GOC, Guidelines Oversight Committee), un subcomité integrante del PGC que incluye a su Vicepresidente y a otros dos integrantes. El GOC determina si el individuo tiene conflictos potenciales relacionados con la guía. Si no hubiera conflictos, entonces se revisa la declaración de los COI del designado y es aprobada por el Comité de Asuntos Judiciales y Ética (J&E, Judicial and Ethics) de la AUA. La mayoría de los integrantes del Panel podrán no tener relaciones relevantes con el tema material de la guía.

La AUA condujo un proceso detallado de revisión por pares. El borrador inicial del documento de la guía fue distribuido a 56 revisores pares con diversas experiencias; 30 de ellos respondieron haciendo sus comentarios. El Panel revisó y conversó acerca de todos los comentarios enviados; y revisó el borrador tantas veces fue necesario. Una vez finalizada, la guía fue enviada al PGC para su aprobación. Luego, el material fue enviado a la Junta Directiva de la AUA para su aprobación final. Todas las enmiendas posteriores también pasaron por el proceso de aprobación por el PGC, el Consejo de Ciencia y Calidad (Science and Quality Council) y la Junta Directiva. El financiamiento para el Panel fue proporcionado por la AUA. Los miembros del Panel no recibieron ninguna remuneración por su trabajo.

Paciente Modelo N° 1

CRPC asintomático y no metastásico

Una de las primeras presentaciones clínicas del CRPC ocurre en un paciente con niveles crecientes del PSA a pesar de haber sido sometido a una castración médica o quirúrgica. Ello se define típicamente como un paciente con valores del PSA en aumento y sin evidencia radiológica de cáncer de próstata metastásico. El Segundo Grupo de Trabajo en Estudios Clínicos sobre Cáncer de Próstata (PCWG2, Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) solo define a la falla en el PSA como niveles crecientes de dicho componente que sean más de 2 ng/mL mayores que el nadir; la elevación deberá ser por lo menos un 25% por encima del nadir; y la elevación tendrá que ser confirmada por una segunda medición del PSA por lo menos tres semanas más tarde. Adicionalmente, se requiere que el paciente tenga niveles de testosterona compatibles con castración (menos de 50 ng/dL) y sin

evidencia radiográfica de enfermedad metastásica.¹⁶ Estos pacientes representan una presentación clínica relativamente común y el cuadro constituye la manifestación clínica más temprana de resistencia a la castración.

1. Los médicos deberán ofrecer apalutamida o enzalutamida con una continua privación de andrógenos a los pacientes con CRPC no metastásico que se encuentren en un alto riesgo para desarrollar enfermedad metastásica. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado A)

Hasta hace poco, ningún agente había demostrado beneficios significativos en estudios en Fase 3 a gran escala en la población de pacientes con CRPC no metastásico. En Febrero del 2018, apalutamida se convirtió en el primer tratamiento aprobado por la FDA para los pacientes con enfermedad no metastásica. Adicionalmente, también se ha demostrado que enzalutamida ofrece beneficios en esta población de pacientes; y la FDA le otorgó su aprobación en Julio del 2018.

Apalutamida: Apalutamida es un anti-andrógeno no esteroideo. Este agente administrado por la vía oral actúa como un inhibidor del receptor para andrógenos (AR, androgen receptor) que se fija directamente al dominio que se une al ligando en el AR. Apalutamida inhibe la translocación nuclear del AR, inhibe la ligazón del ADN; e impide la transcripción mediada por el AR. Este agente posee una afinidad 7 a 10 veces mayor por el AR en comparación con bicalutamida, un anti-andrógeno de primera generación.¹⁷

En el trabajo SPARTAN (Tratamiento Selectivo con ARN-509 Dirigido hacia el Receptor de Andrógenos en la Próstata [Selective Prostate Androgen Receptor Targeting with ARN-509]), un estudio en Fase 3 a doble ciego y controlado con placebo, Smith et al. asignaron en forma randomizada a 1,207 varones en una proporción 2:1 para ser tratados con apalutamida (240 mg por día) o placebo.⁸ Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico de CRPC no metastásico, con un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses y continuaron con una terapia de privación de andrógenos (ADT, androgen deprivation therapy). En el momento del análisis primario planeado, la mediana de la sobrevida libre de metástasis (MFS, metastasis-free survival) fue 40.5 meses en el grupo tratado con apalutamida en comparación con 16.2 meses en el grupo que recibió placebo (razón de riesgos [HR, hazard ratio]= 0.28; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0.23 a 0.35;

$P < 0.001$), representando una reducción de 72% en el riesgo de metástasis a distancia o de morir. No se alcanzó la mediana de la supervivencia global en el grupo tratado con apalutamida en comparación con 39.0 meses en el grupo que recibió placebo (HR= 0.70; IC al 95%: 0.47 a 1.04; $p = 0.07$). Se hace la siguiente observación, dado el tiempo requerido para la maduración de la información referente a la supervivencia global en los estudios citados, la supervivencia libre de metástasis actualmente es un criterio de valoración sustituto comúnmente utilizado, definido como el tiempo desde la randomización hasta la fecha de la primera evidencia de haberse hallado metástasis a distancia o la fecha de la muerte, la que haya ocurrido primero. Adicionalmente, los criterios de valoración secundarios, incluyendo al tiempo hasta la progresión sintomática (HR= 0.45; IC al 95%: 0.32 a 0.63; $P < 0.001$) y el tiempo hasta una metástasis (HR= 0.27; IC al 95%: 0.22 a 0.34, $p < 0.001$) fueron significativamente mayores en el grupo tratado con apalutamida en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 40.5 meses en el grupo tratado con apalutamida en comparación con 14.7 meses en el grupo que recibió placebo (HR= 0.29; IC al 95%: 0.24 a 0.36; $p < 0.001$). En forma global, un 10.6% de los pacientes que fueron tratados con apalutamida discontinuaron la terapia debido a la aparición de eventos adversos, en comparación con un 7.0% de los pacientes que recibieron placebo. Los eventos adversos que ocurrieron en $\geq 15\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos (apalutamida contra placebo) incluyeron a los siguientes: fatiga (30.4 contra 21.1%), hipertensión (24.8% contra 19.8%), erupciones cutáneas (rash) (23.8% contra 5.5%), diarrea (20.3% contra 15.1%), náuseas (18.1% contra 15.8%), baja de peso (16.1% contra 6.3%), artralgia (15.9% contra 7.5%) y caídas (15.6% contra 9.0%). Otros eventos adversos de interés incluyeron a los siguientes: fracturas (11.7% contra 6.5%), mareos (9.3% contra 6.3%), hipotiroidismo (8.1% contra 2.0%), trastornos del estado mental (5.1% contra 3.0%) y convulsiones (0.2% contra 0%). Cabe señalar que los eventos relacionados con el hipotiroidismo fueron en su totalidad de los grados 1 o 2, por lo general fueron identificados precozmente después del inicio del tratamiento con apalutamida; y fueron manejados con una terapia médica. Deberá prestarse particular atención a la monitorización de la hormona estimulante del tiroides (TSH, thyroid stimulating hormone) en los individuos con hipotiroidismo conocido, dados los cambios observados en la función tiroidea con el tratamiento con apalutamida.

Enzalutamida: Enzalutamida es un nuevo inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos (AR, androgen receptor). Es un inhibidor competitivo de la ligazón de los andrógenos y también inhibe la translocación nuclear del AR, la ligazón del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el reclutamiento de los coactivadores.¹⁸ Este medicamento se liga al AR con una afinidad cinco a ocho veces mayor en comparación con bicalutamida.¹⁸

El trabajo PROSPER (Estudio Multinacional en Fase 3, Randomizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo, sobre la Eficacia y la Seguridad de Enzalutamida en Pacientes con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración [A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer]) es un estudio en Fase 3 randomizado, a doble ciego y controlado con placebo (que actualmente solo está disponible bajo la forma de resumen) que evalúa la eficacia y la seguridad de enzalutamida en pacientes con CRPC no metastásico.¹⁹ Todos los pacientes tuvieron CRPC en M0 con un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses (mediana del tiempo de duplicación del PSA, 3.7 meses) y niveles del PSA ≥ 2 ng/mL. Los 1,401 pacientes fueron asignados en forma randomizada (2:1) para ser tratados con enzalutamida administrada en una dosis de 160 mg por día o placebo. Ambos grupos continuaron con la ADT. Durante el primer análisis provisional de la supervivencia global, 103 pacientes (11%) en el grupo tratado con enzalutamida y 62 (13%) en el grupo que recibió placebo habían fallecido. No se alcanzó la mediana de la supervivencia global en ninguno de los grupos; sin embargo, hubo una reducción de 20% en el riesgo relativo de morir con enzalutamida en comparación con placebo. Hasta Junio del 2017, un total de 219 pacientes (23%) en el grupo tratado con enzalutamida habían desarrollado metástasis o habían fallecido, en comparación con 228 (49%) en el grupo que recibió placebo. La mediana de la supervivencia libre de metástasis fue aproximadamente 22 meses más prolongada en el grupo tratado con enzalutamida, 36.6 meses, en comparación con 14.7 meses en el grupo que recibió placebo (HR= 0.29; IC al 95%: 0.24 a 0.35; $P < 0.001$). Adicionalmente, la mediana del tiempo para la progresión del PSA fue aproximadamente 33 meses más prolongada en los pacientes que fueron tratados con enzalutamida en comparación con los que recibieron placebo, con una reducción de un 93% en el riesgo relativo de progresión del PSA (37.2 meses en el grupo tratado con enzalutamida en comparación con 3.9 meses en el grupo que recibió placebo; HR= 0.07; $P < 0.001$). Los eventos adversos como la razón primaria

para la discontinuación del tratamiento ocurrieron en 87 pacientes (9%) tratados con enzalutamida en comparación con 28 (6%) de los que recibieron placebo. Las muertes por eventos adversos en el estudio, sin importar su atribución, ocurrieron en 32 pacientes (3%) tratados con enzalutamida y en 3 pacientes (1%) que recibieron placebo. Los eventos adversos que se observe ocurrieron más frecuentemente con enzalutamida incluyeron a los siguientes: convulsiones, hipertensión, neutropenia, trastornos de deterioro de la memoria y eventos cardiovasculares mayores.

En el trabajo STRIVE (Estudio sobre la Seguridad y la Eficacia de Enzalutamida contra Bicalutamida en Varones con Cáncer de Próstata [Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Men With Prostate Cancer]), Penson et al. asignaron en forma randomizada (1:1) a una población mixta de varones diagnosticados con CRPC no metastásico (n= 139) o metastásico (n= 57) para ser tratados con enzalutamida administrada en una dosis de 160 mg por día o con bicalutamida a razón de 50 mg por día.²⁰ Ambos grupos se mantuvieron con una ADT. Mientras que el efecto del tratamiento fue consistentemente favorable en todas las poblaciones de pacientes, no se alcanzó la mediana de la sobrevida libre de progresión con enzalutamida en la población sin metástasis en comparación con 8.6 meses en el grupo tratado con bicalutamida (HR= 0.24; IC al 95%: 0.14 a 0.42; p<0.001). La declinación en los niveles del PSA, definida como reducciones $\geq 50\%$ y $\geq 90\%$ con respecto al inicio, favoreció a enzalutamida (enzalutamida: 91% contra bicalutamida: 42%; y enzalutamida: 76% contra bicalutamida: 12%, respectivamente). El análisis de otros criterios de valoración secundarios, tales como un menor riesgo de progresión radiográfica o de morir, favoreció a enzalutamida, con una reducción de 76% en el riesgo (HR= 0.24; IC al 95%: 0.10 a 0.56). No se reportó la sobrevida global. Los eventos adversos comunes más frecuentemente reportados en el grupo tratado con enzalutamida fueron los siguientes: fatiga, dolor lumbar, bochornos, caídas, hipertensión, mareos y apetito disminuido.

2. Los médicos podrán recomendar observación con una continua privación de andrógenos a los pacientes con CRPC no metastásico que se encuentren en un alto riesgo para desarrollar enfermedad metastásica y que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Como todos los agentes poseen efectos colaterales potenciales y solamente las terapias estándar han demostrado evidencia de beneficio, es el juicio del Panel que no deberá recomendarse ningún tratamiento (esto es, solo observación) aparte de una ADT continua para los pacientes que no deseen o que no puedan recibir una terapia estándar. Dada la falta de información que demuestre que cualquier tratamiento aparte de las terapias estándar en este contexto de enfermedad tenga un impacto significativo en la evolución clínica, es la opinión del Panel que deberá estimularse a estos pacientes para que ingresen en estudios clínicos, cuando estén disponibles.

3. Los médicos podrán ofrecer tratamiento con un inhibidor de la síntesis de andrógenos de segunda generación (por ejemplo, abiraterona más prednisona) a pacientes seleccionados con CRPC no metastásico que se encuentren en un alto riesgo para desarrollar enfermedad metastásica, que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar y que no deseen aceptar quedarse en observación. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Puede existir un subgrupo de pacientes que no deseen o que no puedan recibir una terapia estándar y que no se encuentren cómodos recibiendo un tratamiento con una ADT sistémica como única terapia. Tales pacientes pueden desear iniciar un tratamiento adicional a pesar de la falta de buena evidencia con respecto a los beneficios y riesgos en este contexto. Para tales pacientes, los médicos podrán ofrecer abiraterona más prednisona como una opción que ha demostrado beneficios superiores en la sobrevida en el CRPC metastásico y en el cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración.

Abiraterona: Abiraterona es un inhibidor irreversible de las actividades hidroxilasa y liasa de la isoenzima CYP17A, la cual cataliza la conversión de los precursores C21 de progesterona a andrógenos suprarrenales C19, DHEA (dihidroepiandrosterona) y androstenediona.²¹ Si bien abiraterona es considerada como terapia estándar en otras poblaciones de pacientes, no está aprobada por la FDA para los pacientes sin metástasis. El agente citado ha sido recientemente aprobado por la FDA en combinación con prednisona para el tratamiento de los varones con cáncer de próstata metastásico, de alto riesgo y sensible a la castración. Previamente a ello, este agente fue inicialmente aprobado por la FDA para los pacientes con CRPC metastásico que habían recibido

quimioterapia previamente; luego la indicación fue ampliada para los pacientes con mCRPC antes de una quimioterapia. Si bien este agente por lo general es bien tolerado y está asociado con menos eventos adversos serios en comparación con los otras terapias disponibles, tales como ketoconazol o los anti-andrógenos de primera generación, abiraterona está asociada con los aumentos esperados en los mineralocorticoides anteriormente presentes en la vía de la isoenzima CYP17A, explicando los efectos colaterales relacionados con el tratamiento, tales como hipertensión, hipokalemia, edema y fatiga, los cuales responden a la administración de glucocorticoides en dosis bajas. Se requiere el empleo de abiraterona en combinación con prednisona en dosis bajas para manejar estos aumentos relacionados con el tratamiento en los niveles de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, adrenocorticotropic hormone) y los efectos colaterales concurrentes.

Antes de un inicio potencial de una terapia con abiraterona en esta población de pacientes, los médicos deberán considerar una cuidadosa conversación acerca de los riesgos/beneficios con los pacientes, particularmente con aquellos que tengan comorbilidades significativas de base. Se califica a la evidencia para este paciente modelo como de Grado C debido a la falta de resultados clínicamente significativos a largo plazo que muestren beneficios en la sobrevida en esta población específica.

4. Los médicos no deberán ofrecer quimioterapia sistémica o inmunoterapia a los pacientes con CRPC no metastásico, por fuera del contexto de un estudio clínico. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)

En los últimos años se ha observado una abundancia de nuevos tratamientos para los varones con mCRPC. Por cierto, se ha demostrado que múltiples agentes (por ejemplo, docetaxel, diversos inhibidores de los puntos de control [checkpoint inhibitors]) prolongan la sobrevida de los varones con mCRPC. Solamente se ha estudiado a algunos agentes que han demostrado beneficio clínico en esta población de pacientes. En consecuencia, el panel recomienda firmemente no seguir esta práctica debido a la falta de información de resultados en el contexto de la enfermedad no metastásica.

De los tipos de agentes cuyo uso no ha sido recomendado, solamente denosumab ha sido estudiado sistemáticamente en la enfermedad no metastásica. En

un ensayo randomizado y controlado con placebo²², se demostró que denosumab administrado por la vía subcutánea en una dosis de 120 mg una vez por mes, retrasó modestamente el desarrollo de metástasis óseas radiográficamente detectadas, pero no tuvo un impacto en la calidad de vida o en la sobrevida global. Este agente demostró solamente un modesto retraso en las metástasis óseas a tres meses; y la FDA le negó específicamente la aprobación para esta indicación. Denosumab estuvo asociado con efectos colaterales significativos, incluyendo osteonecrosis del maxilar inferior. En consecuencia, denosumab administrado mensualmente no está indicado para el CRPC no metastásico.

Por tanto, la razón primaria por la cual el Panel no recomienda el uso rutinario de estos agentes en esta población de pacientes es la preocupación acerca de la toxicidad. La totalidad de los agentes no recomendados tiene el potencial para la aparición de toxicidad significativa. Si bien esta toxicidad puede ser mayor con algunas clases de agentes (por ejemplo, la quimioterapia) en comparación con otros, la totalidad de estos agentes posee el potencial para causar daño en los pacientes. En consecuencia, la combinación de la ausencia de un beneficio conocido y los daños reconocidos y potencialmente serios da como resultado la recomendación de no utilizar estos agentes.

Paciente Modelo N° 2

mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, sin una quimioterapia previa con docetaxel

Estos pacientes representan una presentación clínica que se observa comúnmente en el contexto del CRPC en la actualidad. Estos pacientes se caracterizan por tener elevaciones en los niveles del PSA en un contexto de valores de testosterona compatibles con castración, enfermedad metastásica documentada en los estudios de imágenes radiográficas y no haber recibido previamente un tratamiento de quimioterapia con docetaxel para el CRPC. La diferencia clave entre estos pacientes y los Pacientes Modelo N° 3 y 4 es el estado de los síntomas. Específicamente, se define a estos pacientes como asintomáticos o con síntomas leves atribuibles a su cáncer de próstata. Sin embargo, entonces uno deberá considerar si el paciente tuviera que requerir el uso regular de medicamentos opioides para el dolor, ante síntomas que se piensa son atribuibles a metástasis documentadas, apuntando a alcanzar este nivel de control del dolor. En general, si los pacientes requieren el uso regular de medicamentos narcóticos para el alivio del dolor, no son incluidos en

esta categoría. Reconociendo estas importantes definiciones, el Panel formula los siguientes enunciados en la guía:

5. Los médicos deberán ofrecer abiraterona más prednisona, enzalutamida, docetaxel, o sipuleucel-T a los pacientes con mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, con una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado A [abiraterona más prednisona y enzalutamida] / B [docetaxel y sipuleucel-T])

Abiraterona más prednisona, enzalutamida, la quimioterapia con docetaxel y la inmunoterapia con sipuleucel-T son en la actualidad los únicos agentes que poseen una indicación de la FDA para utilizarse en los varones con mCRPC que aun no han recibido una quimioterapia con docetaxel. Para cada uno de estos agentes, existe un estudio clínico randomizado que demuestra un beneficio en la sobrevida.

Abiraterona: Antes de la quimioterapia con docetaxel, abiraterona más prednisona han demostrado una mejora en la sobrevida libre de progression radiográfica y en la sobrevida global. En el estudio COU-AA-302, Ryan et al.^{23,24} asignaron en forma randomizada a 1,088 varones con mCRPC que no habían recibido una quimioterapia previa para que sean tratados con abiraterona administrada en una dosis diaria de 1,000 mg más prednisona en una dosis de 5 mg dos veces por día, o para recibir placebo más prednisona en la dosis de 5 mg dos veces por día. Los resultados primarios del estudio fueron estar libre de la progression radiográfica y la sobrevida global. Los participantes asignados en forma randomizada para ser tratados con abiraterona más prednisona tuvieron una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida libre de progression radiográfica (HR= 0.53 p<0.001), tal como se había reportado previamente durante los análisis provisionales.²³ El análisis final de la sobrevida global demostró un aumento estadísticamente significativo en los pacientes tratados con abiraterona más prednisona (HR= 0.81; IC al 95%: 0.70 a 0.93; P= 0.0033).²⁴ Si bien los eventos adversos de los grados 3-4 relacionados con los mineralocorticoides y las anomalías en la función hepática fueron más comunes en el grupo tratado con abiraterona, el agente por lo general fue bien tolerado.

Enzalutamida: En el estudio en fase 3 y a doble ciego 3 PREVAIL, Beer et al. asignaron en forma randomizada a

1,717 para que reciban enzalutamida (administrada en una dosis de 160 mg) o placebo una vez por día.²⁵ Los pacientes elegibles estuvieron asintomáticos o levemente sintomáticos; y no habían recibido previamente una quimioterapia citotóxica, ketoconazol, o abiraterona. Los resultados demostraron que enzalutamida redujo significativamente el riesgo de progression radiográfica (HR= 0.19; IC al 95%: 0.15 a 0.23; P<0.001) y de morir (disminución de 29% en el riesgo de morir; HR= 0.71; IC al 95%: 0.60 a 0.84; P<0.001); y retardó el inicio de la quimioterapia (HR= 0.35; IC al 95%: 0.30 a 0.40; P<0.001) en un grupo de varones con mCRPC y con una mediana de duración del seguimiento en cuanto a la sobrevida de aproximadamente 22 meses. En forma global, los eventos adversos más comúnmente observados con el tratamiento con enzalutamida incluyeron a la fatiga y la hipertensión.

Docetaxel: Docetaxel es un inhibidor potente del ensamblaje y desensamblaje de los microtúbulos. En el estudio TAX-327, Tannock et al.⁴ asignaron en forma randomizada a 1,006 varones con mCRPC y una buena condición de desempeño para que reciban prednisona administrada en una dosis de 5 mg dos veces por día y una de las siguientes opciones: docetaxel en una dosis de 75 mg/m² cada tres semanas; docetaxel a razón de 30 mg/m² semanalmente, o; mitoxantrona en una dosis de 12 mg/m² semanalmente. Como el resultado primario del estudio en mención fue la sobrevida, mitoxantrona sirvió con efectividad como un grupo "placebo", puesto que un estudio randomizado y controlado anterior demostró una mejora de los síntomas pero no pudo demostrar una ventaja en la sobrevida asociada con mitoxantrona cuando se hizo la comparación contra placebo.²⁶ Los pacientes que recibieron docetaxel más prednisona cada tres semanas en el estudio TAX-327 tuvieron una sobrevida significativamente mejor en comparación con los que fueron tratados con mitoxantrona (HR para la muerte: 0.75; p= 0.009). La mediana de la sobrevida en el grupo que recibió docetaxel más prednisona cada tres semanas fue 18.9 meses en comparación con 16.5 meses en el grupo tratado con mitoxantrona. No se observaron diferencias significativas en la sobrevida entre el grupo tratado semanalmente con docetaxel más prednisona y el grupo que recibió mitoxantrona. Mientras que el estudio en mención proporciona evidencia contundente para sustentar el empleo de docetaxel más prednisona en los varones con mCRPC, existen dos limitaciones importantes a tener en mente, particularmente cuando se compara a esta investigación con estudios posteriores referentes a nuevos agentes.

En primer lugar, esta investigación incluyó a muchos pacientes con mCRPC sintomático (Paciente Modelo N° 3). En segundo término, un 26% de los pacientes en el grupo tratado con docetaxel más prednisona cada tres semanas tuvieron uno o más eventos adversos serios; y aproximadamente un 11% de los pacientes en este grupo discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de eventos adversos. En un segundo estudio, el trabajo SWOG 9916 evaluó a docetaxel y estramustina contra mitoxantrona y prednisona en 12 ciclos en 674 varones con mCRPC.⁵ Los pacientes en el grupo tratado con docetaxel más prednisona tuvieron mejoras en la mediana de la supervivencia (17.5 vs. 15.6 meses, $p=0.02$) y en el tiempo para la progresión (TTP, time to progression) (6.3 vs. 3.2 meses, $p<0.001$) y una reducción de 20% en el riesgo de morir. El perfil de efectos colaterales asociado con docetaxel puede llevar a los pacientes a retardar el tratamiento con docetaxel hasta que se tornen sintomáticos o hasta que decidan no recibir este tratamiento en absoluto. Se amerita tener una conversación detallada acerca de los riesgos y los beneficios con todos los pacientes que estén considerando esta terapia.

Sipuleucel-T: Sipuleucel-T es una inmunoterapia aprobada para el manejo del mCRPC. La administración de Sipuleucel-T como inmunoterapia ha sido aprobada por la FDA en este contexto sobre la base de los resultados del estudio IMPACT (Identificación de los Varones con una predisposición genética para desarrollar cáncer de próstata; tamizaje dirigido en los varones en un mayor riesgo genético y en los controles [Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer; Targeted Screening in men at higher genetic risk and controls]), el cual fue publicado en el año 2010.⁹ En el citado trabajo, un ensayo clínico randomizado, a doble ciego y controlado con placebo, 512 varones con mCRPC asintomáticos o mínimamente sintomáticos y un buen estado funcional fueron asignados en forma randomizada para ser tratados con sipuleucel-T o para recibir placebo, en una proporción 2:1. En comparación con placebo, sipuleucel-T estuvo asociado con una reducción relativa de 22% en el riesgo de morir (HR= 0.78; $p=0.03$). Las medianas de la supervivencia fueron 25.8 meses en el grupo tratado con sipuleucel-T, en comparación con 21.7 meses en el grupo que recibió placebo. Vale la pena señalar que los pacientes que recibieron la terapia con sipuleucel-T raramente (<10%) exhibieron una respuesta clínica, serológica o radiográfica; y, en consecuencia, se les deberá indicar apropiadamente en la consejería que no esperen observar una caída en los niveles del PSA o una reducción en el volumen radiológico de la enfermedad al estar recibiendo este tratamiento.

En resumen, abiraterona más prednisona, enzalutamida, docetaxel y sipuleucel-T son considerados como terapias estándar en este paciente modelo. Desafortunadamente, no existen estudios que comparen directamente a los agentes que pueden ser utilizados, a fin de conocer y comunicar la secuencia óptima. Como principio general, es preferible administrar primero el agente menos tóxico, particularmente dada la falta de resultados de comparaciones directas, pero ello deberá discutirse a la luz de otras consideraciones, incluyendo a la conveniencia de la administración. Por tanto, deberá informarse a los pacientes acerca de todas las decisiones, de modo tal que se les permita tomar una decisión informada sobre la base de sus propias preferencias y metas en relación con la terapia.

6. Los médicos podrán ofrecer una terapia anti-andrógenos de primera generación, ketoconazol más esteroides u observación a los pacientes con mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, con una buena condición de desempeño, que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel y que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

La manipulación con los agentes anti-andrógenos existentes, tales como bicalutamida, nilutamida o flutamida, o con ketoconazol más esteroides, solamente podrá ser considerada como una opción en este contexto, puesto que se ofrece a los pacientes que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar, como una opción terapéutica relativamente menos tóxica.

En los pacientes que decidan no recibir las terapias estándar, existe una serie de otras opciones disponibles. La información que sustenta el empleo de tales opciones en el contexto de un cáncer de próstata asintomático o mínimamente sintomático es limitada y por lo general de menor contundencia en comparación con lo reportado para las terapias estándar. Algunos han sugerido que la suspensión de la terapia anti-andrógenos puede tener un efecto benéfico en el mCRPC. La mayoría de los estudios en mención que sustentan este abordaje son observacionales.²⁷⁻²⁹ El único estudio randomizado y controlado que enfoca este tema no pudo demostrar ningún beneficio en la supervivencia asociado con el retiro de los compuestos anti-andrógenos.³⁰

Anti-andrógenos: Si bien los anti-andrógenos

(flutamida, bicalutamida y nilutamida) se utilizan comúnmente, estos agentes pueden estar asociados con efectos colaterales, incluyendo malestar gastrointestinal y toxicidad hepática.

Ketoconazol: El inhibidor de la síntesis de andrógenos administrado por la vía oral ketoconazol es un débil inhibidor de las isoenzimas CYP11A y CYP17A; y suprime la síntesis de los andrógenos suprarrenales y en el tejido tumoral. Ketoconazol puede asociarse con náuseas y hepatotoxicidad; y deberá administrarse con una terapia de reemplazo de esteroides.

Finalmente, algunos pacientes podrán no desear recibir ninguna terapia, esperando a la aparición de los síntomas para buscar algún tratamiento (si en alguna ocasión fueran a elegir algún tratamiento). Dada la información actual en esta población de pacientes, este abordaje es una opción razonable. En todos los casos, deberán considerarse las preferencias de los pacientes y sus metas personales al elegir la terapia para el CRPC asintomático o mínimamente sintomático.

Paciente Modelo N° 3

mCRPC sintomático, con una buena condición de desempeño y que no ha recibido una quimioterapia previa con docetaxel

Estos pacientes tienen niveles crecientes del PSA en un contexto de tener valores de testosterona en niveles de castración, enfermedad metastásica documentada en los estudios radiológicos y no tener historia previa de haber recibido una quimioterapia con docetaxel por un cáncer de próstata. La definición de enfermedad sintomática amerita hacer una explicación adicional, en contraste con el Paciente Modelo N° 2. En primer lugar, el paciente deberá tener síntomas que sean claramente atribuibles a la carga de enfermedad metastásica, no solamente cualquier otra condición médica. En segundo término, si tuviera dolor, el paciente deberá requerir el uso regular de medicamentos opiáceos para el dolor debido a los síntomas atribuibles a las metástasis documentadas con el fin de alcanzar un nivel aceptable de control del dolor. Si los pacientes requirieran el uso regular de medicamentos narcóticos para el alivio del dolor, entonces son sintomáticos por su cáncer de próstata y deberán ser incluidos en esta categoría.

7. Los médicos deberán ofrecer abiraterona más prednisona, enzalutamida o docetaxel a los pacientes con mCRPC sintomático que tengan una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel. (Estándar; Nivel

de la Evidencia: Grado A [abiraterona más prednisona y enzalutamida] / B [docetaxel]

Abiraterona más prednisona: En el estudio COU-AA-302 que ha sido discutido previamente, el tratamiento con abiraterona prolongó la supervivencia global en comparación con prednisona administrada como agente único en una manera tanto clínica como estadísticamente significativa después de un seguimiento con una mediana de más de cuatro años. Los resultados sustentan el perfil de seguridad favorable de abiraterona en los pacientes con mCRPC que nunca han recibido una quimioterapia previamente.²⁴ Si bien el estudio randomizado en fase II mencionado fue conducido solamente en varones asintomáticos y mínimamente sintomáticos, el mecanismo de acción de abiraterona es similar al de ketoconazol; y ha demostrado marcados beneficios tanto paliativos como a nivel del esqueleto. Abiraterona ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de una población de pacientes sintomáticos; y las características del producto especifican que es solamente para el tratamiento del mCRPC; en consecuencia, es un agente apropiado para el Paciente Modelo N° 3.

Enzalutamida: Tal como se ha observado previamente, el estudio PREVAIL demostró que enzalutamida redujo significativamente el riesgo tanto de progresión radiológica como de morir en los varones que no han recibido una quimioterapia previamente, en quienes la enfermedad progresó a pesar de haberseles administrado una terapia de privación de andrógenos. El estudio fue detenido después de un análisis provisional planificado que demostró el beneficio del medicamento con respecto a todos los criterios de valoración secundarios, incluyendo al tiempo hasta el inicio de la quimioterapia, el tiempo hasta la aparición del primer evento relacionado con el esqueleto, una respuesta completa o parcial en los tejidos blandos, el tiempo hasta la progresión del PSA y una tasa de declinación de por lo menos un 50% en los niveles del PSA.²⁵

Docetaxel: Tal como se ha observado previamente, los estudios TAX-327 y SWOG-9916 sustentan el empleo de docetaxel como primera línea cada tres semanas, con prednisona a diario en el mCRPC sintomático.^{4,5} Las respuestas en el dolor óseo fueron más significativas en los pacientes tratados con docetaxel (35% vs. 22%; p=0.08), al igual que las mejoras en la calidad de vida en comparación con el grupo que recibió mitoxantrona. Los resultados actualizados mostraron un beneficio similar en las medianas de la supervivencia con docetaxel

administrado cada tres semanas en comparación con mitoxantrona, con tasas de supervivencia a tres años que fueron 18.6% y 13.5%, respectivamente ($p= 0.005$).³¹ La magnitud del beneficio asociado con el tratamiento del mCRPC con docetaxel más prednisona fue independiente de la edad, la condición de desempeño o los niveles iniciales del PSA.

8. Los médicos podrán ofrecer ketoconazol más esteroides, mitoxantrona o una terapia con agentes radiactivos a los pacientes con mCRPC sintomático que tengan una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel y que no deseen o que no puedan recibir alguna de las terapias estándar. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C [ketoconazol y la terapia con agentes radiactivos] / B [mitoxantrona] / C [terapia con agentes radiactivos])

Ketoconazol: Ketoconazol no ha demostrado mejoras significativas en la supervivencia global en los pacientes con mCRPC sintomáticos y que nunca han recibido una quimioterapia previa. Ketoconazol posee efectos colaterales substanciales relacionados con el tratamiento, los cuales han llevado al desarrollo de inhibidores más potentes de la isoenzima CYP17A, tales como abiraterona.

Mitoxantrona: Mitoxantrona, un inhibidor de la topoisomerasa, no ha demostrado un beneficio en la supervivencia en comparación con los regímenes de quimioterapia sobre la base de docetaxel en el mCRPC, tal como se ha señalado previamente.⁴ Mitoxantrona se utiliza primariamente en los pacientes con mCRPC que tienen una pobre condición de desempeño (por ejemplo, los que no son candidatos para recibir una quimioterapia sobre la base de docetaxel). Como sustento para su empleo, se ha demostrado que mitoxantrona proporciona una respuesta paliativa en los pacientes sintomáticos. En un estudio realizado por Tannock et al., se observó que mitoxantrona proporcionó un alivio paliativo significativo en un 29% de los pacientes que recibieron mitoxantrona más prednisona, en comparación con un 12% en los que recibieron prednisona como agente único ($P= 0.01$).²⁶

Terapia con Agentes Radiactivos: El uso de radioterapia sistémica con samario-153 o con estroncio-89 beneficia ocasionalmente a los pacientes con compromiso óseo ampliamente metastásico y sintomático; sin embargo, esta terapia usualmente se reserva para los pacientes que no responden a una quimioterapia paliativa y que

no son candidatos para recibir radioterapia localizada con haces externos (EBRT, external beam radiotherapy).^{32,33} Deberá considerarse el riesgo para que ocurra supresión de la médula ósea, el cual podría influir en la capacidad para administrar agentes de quimioterapia sistémica, antes de iniciar la terapia con agentes radiactivos. Se discute en mayor detalle el uso de samario-153 en el Paciente Modelo N° 6.

9. Los médicos deberán ofrecer radio-223 a los pacientes con síntomas por las metástasis óseas del mCRPC que tengan una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel; y que no tengan enfermedad visceral conocida. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado B)

Radio-223: El radio-223 es un agente radiactivo que emite partículas α , que tiene la capacidad de inducir rupturas en el ADN de doble cadena de las células cancerosas, a la vez que minimiza la exposición a la médula circundante. El uso del radio-223 para el tratamiento de las metástasis óseas se basa en la similitud química con el calcio y con la capacidad de la radiación α y con la vida corta de los productos de degradación del radio-223 en cuanto a eliminar las células cancerosas. El bajo rango de la radiación α reduce el daño al tejido saludable circundante al crear un efecto más localizado en comparación con otras terapias con agentes radiactivos, tales como estroncio-89. Este es un tratamiento apropiado para los pacientes con dolor óseo sintomático y metástasis no viscerales.

Un estudio en fase III realizado con radio-223 en varones sintomáticos con mCRPC progresivo con o sin una exposición previa a docetaxel y sin evidencia de tener metástasis viscerales reportó una mejora en las medianas de la supervivencia; 14.9 meses vs. 11.3 meses (razón de riesgos [HR, hazard ratio]= 0.695, intervalo de confianza [IC] al 95%: 0.581 a 0.832; $P= 0.00007$) en favor de radio-223 con respecto a placebo. El tiempo hasta la primer evento relacionado con el esqueleto (SRE, skeletal related event) mejoró, de 9.8 meses con placebo, a 15.6 meses con radio-223 (HR= 0.658, IC al 95%: 0.522 a 0.830; $P= 0.00037$). Se reportaron mejoras significativas en la calidad de vida en los pacientes tratados con radio-223. De los 921 pacientes en esta investigación, a los que recibieron tratamiento se les administró seis inyecciones por la vía intravenosa en dosis de 50 kBq por kilogramo de peso corporal cada cuatro semanas.¹¹ Las tasas de neutropenia y trombocitopenia de los grados 3 o 4 fueron bajas, 2.2% y 6.3%, respectivamente.³⁴

10. Los médicos no deberán ofrecer tratamiento con estramustina o con sipuleucel-T a los pacientes con mCRPC sintomático que tengan una buena condición de desempeño y que no hayan recibido previamente una quimioterapia con docetaxel. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Estramustina: Estramustina posee efectos tanto citotóxicos como hormonal es, aunque el principal mecanismo de acción es como agente alquilante, el cual no ha mostrado ventajas significativas en la sobrevida global. Petrylak et al. reportaron una sobrevida global de 17.5 meses con docetaxel más estramustina en comparación con 15.6 meses con mitoxantrona más prednisona (P= 0.02).⁵ Sin embargo, la ventaja en la sobrevida fue similar a la reportada por Tannock et al. para docetaxel sin estramustina. En consecuencia, se ha atribuido la ventaja a docetaxel. Dada la significativa toxicidad con estramustina, no puede favorecerse su empleo.⁴ Se ha estudiado una variedad de estrategias de deprivación hormonal secundaria después de la falla de una ADT inicial en el mCRPC, tales como el retiro de los anti-andrógenos, la administración de agentes anti-andrógenos alternativos y el empleo de derivados de los estrógenos, tales como dietilestilbestrol (DES) y estramustina; sin embargo, ninguna de estas estrategias ha demostrado una sobrevida global significativamente mejor en el contexto de un mCRPC sintomático y previo a la quimioterapia.

Sipuleucel-T: No se recomienda el uso de sipuleucel-T, un agente de inmunoterapia, en la enfermedad sintomática que requiera el uso de narcóticos, lo cual es consistente con la indicación de la FDA para este compuesto. En consecuencia, en la actualidad sipuleucel-T podrá ser considerado solamente para los pacientes con mCRPC asintomático o mínimamente sintomático; y es más apropiado para el Paciente Modelo N° 2, tal como se ha señalado previamente.⁹ Los pacientes con grandes cargas tumorales, aquellos con enfermedad visceral y los que tienen enfermedad más agresiva (sobrevida predicha \rightarrow <12 meses) tienen una menor probabilidad de responder a la inmunoterapia.

Paciente Modelo N° 4

mCRPC sintomático con una pobre condición de desempeño y que no ha recibido una quimioterapia previa con docetaxel

Los estudios clínicos por lo general han excluido de

participar a los pacientes con una pobre condición de desempeño (grados 3-4 según el Grupo Cooperativo en Oncología del Este [ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group]). En consecuencia, la mayor parte de la información referente al manejo de estos pacientes es extrapolada a partir de estudios randomizados realizados en pacientes elegibles que tuvieron una mejor condición de desempeño, así como de algunos estudios y registros más pequeños. Aun un estudio clínico en Fase 3 que fue presumiblemente diseñado para una población considerada como "no apta" para recibir docetaxel (ALSYMPCA, Alfaradina en el cáncer de próstata sintomático [ALpharadin in SYMPtomatic Prostate CANcer] para evaluar al radio-223) solamente permitió valores de la condición de desempeño en ECOG 0-1. Sin embargo, realmente existen tratamientos con perfiles de seguridad aceptables y deberán ser considerados, aun en los pacientes con una pobre condición de desempeño. Ello es especialmente cierto en aquellos pacientes en quienes esta pobre condición de desempeño pueda ser considerada como directamente relacionada con el cáncer en sí; y, en consecuencia, cuya condición pudiera mejorar con un tratamiento efectivo. Los tratamientos deberán ser adaptados en forma individual en estos pacientes después de una cuidadosa conversación acerca de los riesgos y beneficios, poniendo particular atención en la calidad de vida de los pacientes.

11. Los médicos podrán ofrecer tratamiento con abiraterona más prednisona o enzalutamida a los pacientes con mCRPC sintomático con una pobre condición de desempeño y que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

La FDA aprobó las características para el uso de abiraterona más prednisona en el mCRPC, independientemente de haber recibido un tratamiento con docetaxel, después de un análisis provisional de los resultados del estudio COU-AA-302 previamente citado.²³ El análisis del seguimiento realmente mostró mejoras significativas en la sobrevida global.²⁴ Notablemente, el estudio COU-AA-302 fue realizado solamente en pacientes con una buena condición de desempeño, pero es la opinión del panel que abiraterona más prednisona sería una alternativa razonable a la quimioterapia para los pacientes aun con una pobre condición de desempeño.

Por favor, referirse a los Pacientes Modelo N° 1, 2 y 3 en busca de una descripción más detallada de enzalutamida.

12. Los médicos podrán ofrecer tratamiento con ketoconazol más una terapia con esteroides o con agentes radiactivos a los pacientes con mCRPC sintomático con una pobre condición de desempeño, que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel y que no estén en capacidad o que no deseen recibir abiraterona más prednisona o enzalutamida. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Ketoconazol: Se ha demostrado que ketoconazol posee efectos contra el cáncer³⁰ en el contexto del mCRPC y podría ser una alternativa viable, en particular si no estuvieran disponibles abiraterona más prednisona. Es importante reconocer que ketoconazol posee un peor perfil de efectos colaterales, tal como se ha señalado previamente en la discusión del caso del Paciente Modelo N° 1.

Terapia con Agentes Radiactivos: Samario-153 y estroncio-89 no han demostrado un beneficio en la sobrevida, pero pueden ofrecer un beneficio paliativo en los pacientes sintomáticos con dolor óseo. Se describe su acción en mayor detalle en el caso del Paciente Modelo N° 6. Se presenta a continuación el uso del radio-223 en este Paciente Modelo.

13. Los médicos podrán ofrecer quimioterapia con docetaxel o mitoxantrona a los pacientes con mCRPC sintomático, con una pobre condición de desempeño y que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel en casos seleccionados, específicamente cuando la condición de desempeño esté directamente relacionada con el cáncer. (Opinión de Expertos)

Los pacientes con mCRPC pueden tener una pobre condición de desempeño por múltiples razones, pero las dos mayores posibilidades están relacionadas con el cáncer en sí u ocurren debido a causas no relacionadas con el cáncer de próstata. Por ejemplo, un paciente que previamente se encontraba activo y saludable, cuyo cáncer progresa rápidamente en el hueso y en el hígado, puede desarrollar dolor severo, debilidad, baja de peso y otros síntomas que se piensa están directamente relacionados con la progresión del cáncer. Este paciente podrá beneficiarse con el tratamiento. Un paciente alternativo puede ser aquel en quien una larga historia de trastornos crónicos, tales como diabetes, enfermedad cardiovascular, artritis, cirrosis y otras condiciones pueden ser subyacentes al nuevo diagnóstico de cáncer de próstata. En este caso, el tratamiento efectivo de su cáncer no habrá de mejorar

ninguna de sus condiciones subyacentes.

Docetaxel: Se considera a docetaxel como la terapia estándar de primera línea en el mCRPC; y ha demostrado tanto un beneficio en la sobrevida como un beneficio paliativo en la enfermedad sintomática. La mayoría de los pacientes con una pobre condición de desempeño no son considerados como candidatos calificados para recibir quimioterapia, pero es posible que algunos pacientes cuyos cánceres sean los principales factores que contribuyen con su discapacidad puedan beneficiarse del tratamiento contra el cáncer. Este abordaje deberá ser cuidadosamente realizado por un médico calificado con experiencia en la administración de la quimioterapia. Podrían considerarse modificaciones en las dosis y en los esquemas en los pacientes individuales, a fin de hacer esta terapia más tolerable.

Mitoxantrona: Mitoxantrona fue aprobada en el año 1996, sobre la base de dos estudios randomizados que demostraron un beneficio paliativo en el mCRPC sintomático.^{26,35} No se ha observado un beneficio en la sobrevida con mitoxantrona. Sin embargo, se le podría considerar como una opción alternativa a docetaxel, o potencialmente como una terapia de segunda línea en los varones con enfermedad sintomática y con una pobre condición de desempeño. Al igual que en la totalidad de trabajos mencionados, ninguno de los estudios clínicos permitió la participación de pacientes con una pobre condición de desempeño, de manera tal que deberá obrarse con cautela. Si la pobre condición de desempeño no está relacionada con la progression del cáncer, entonces no se recomienda utilizar una quimioterapia sistémica de ningún tipo.

14. Los médicos podrán ofrecer radio-223 a los pacientes con síntomas por las metástasis óseas del mCRPC que tengan una pobre condición de desempeño, que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel y que no tengan enfermedad visceral conocida en casos seleccionados, específicamente cuando la condición de desempeño esté directamente relacionada con los síntomas de las metástasis óseas. (Opinión de Expertos)

Podrá ofrecerse radio-223 a los pacientes con dolor óseo sintomático y metástasis no viscerales. Radio-223 ha demostrado beneficio en la sobrevida en pacientes con una buena condición de desempeño. Si se piensa que la pobre condición de desempeño del Paciente Modelo N° 4 se debe al dolor óseo sintomático, radio-

223 también podrá ser beneficioso para estos pacientes.

15. Los médicos no deberán ofrecer sipuleucel-T a los pacientes con mCRPC sintomático, con una pobre condición de desempeño y que no hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)

En los análisis subsecuentes del estudio IMPACT, parece ser que el beneficio en la supervivencia asociado con su empleo no aparece sino hasta seis meses después de la terapia.⁹ Sipuleucel-T parece beneficiar a los pacientes con una menor carga de enfermedad y con una mejor condición de desempeño. La mayoría de los pacientes en el estudio IMPACT no habían recibido una quimioterapia previa (un 18.2% de los pacientes había recibido una quimioterapia previa con docetaxel). Todos los pacientes en el estudio IMPACT tuvieron puntajes de 0 o 1 según el ECOG; y más de un 80% de los pacientes tuvieron un puntaje 0 según el ECOG.⁹

En consecuencia, el beneficio de utilizar sipuleucel-T en los varones con mCRPC y una menor expectativa de vida parece ser limitado. Es improbable que los pacientes con enfermedad muy sintomática y con una pobre condición de desempeño ganen un beneficio significativo en la supervivencia con el uso de sipuleucel-T; y se les deberá direccionar hacia opciones alternativas.

Paciente Modelo N° 5

mCRPC sintomático con una buena condición de desempeño y una quimioterapia previa con docetaxel

Como los pacientes con cáncer de próstata reciben una terapia hormonal más tempranamente durante el curso de la enfermedad (frecuentemente para la enfermedad no metastásica), ellos podrán realmente desarrollar enfermedad resistente a la castración (sobre la base de la progresión serológica), con enfermedad no metastásica o enfermedad metastásica asintomática. En consecuencia, los agentes adicionales, incluyendo a la quimioterapia con docetaxel, podrán ser administrados más temprano en el curso de la enfermedad metastásica. Estas tendencias han dado como resultado una población de pacientes con mCRPC que han completado el tratamiento con docetaxel y que podrán continuar estando asintomáticos o mínimamente sintomáticos, con una excelente condición de desempeño. Si bien estos pacientes se encontrarán lo suficientemente saludables como para recibir un número de terapias subsecuentes, una meta de la terapia también deberá ser mantener su

excelente condición de desempeño sin que se desarrolle toxicidad significativa por la terapia adicional. Es en este contexto que los profesionales de la salud deberán elegir de entre una serie de terapias adicionales que ofrecer a esta población de pacientes.

16. Los médicos deberán ofrecer un tratamiento con abiraterona más prednisona, cabazitaxel o enzalutamida a los pacientes con mCRPC con una buena condición de desempeño y que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. Si el paciente hubiera recibido abiraterona más prednisona antes de la quimioterapia con docetaxel, se les deberá ofrecer cabazitaxel o enzalutamida. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado A [abiraterona más prednisona y enzalutamida] / B [cabazitaxel]) / A [enzalutamida]

La tendencia a lo largo de los últimos seis a siete años ha sido utilizar docetaxel más tempranamente durante el curso del tratamiento para un paciente con enfermedad resistente a la castración, tal vez en aquellos con síntomas mínimos, o aun en los pacientes asintomáticos con evidencia de progresión serológica o radiográfica. El resultado es que muchos pacientes que han recibido docetaxel y que han fallado con esta medicación tienen una excelente condición de desempeño; y algunos pueden permanecer asintomáticos de su enfermedad. En consecuencia, la relación de riesgo/beneficio de una terapia subsecuente y el deseo por mantener una excelente calidad de vida ciertamente deberá ser la principal preocupación al seleccionar las terapias adicionales posteriores a docetaxel. A la luz de ello, abiraterona más prednisona y enzalutamida parecen proporcionar beneficio clínico equivalente (si no superior) al de una quimioterapia adicional administrada por la vía intravenosa con un agente tal como cabazitaxel. Abiraterona más prednisona y enzalutamida poseen una toxicidad significativamente menos intensa y no presentan una toxicidad acumulativa aparente en los pacientes que reciben estos agentes durante periodos prolongados. Ello se encuentra en contraposición con cabazitaxel, el cual puede mostrar una toxicidad acumulativa en la médula ósea (que se manifiesta como pancitopenia); y también neurotoxicidad acumulativa, particularmente en los pacientes con alguna neuropática periférica subyacente por el uso previo de docetaxel. Tanto abiraterona más prednisona como enzalutamida representan excelentes opciones para el tratamiento de estos pacientes. Si bien no existen estudios randomizados que comparen a estos agentes; y como

existe poca información con respecto a establecer una secuencia apropiada para estos medicamentos, los pacientes podrán tener respuestas prolongadas a cualquiera de estos agentes, o a ambos. Con la expansión de la indicación en las características del producto autorizada por la FDA para abiraterona más prednisona al contexto previo a la quimioterapia sobre la base de los resultados de un estudio clínico en fase III,²³ los pacientes ya habrán estado crecientemente expuestos a abiraterona más prednisona; y habrán desarrollado progresión con esta combinación para el momento en que arriben al contexto posterior a docetaxel, haciendo a enzalutamida una opción preferible en comparación con cabazitaxel.

Abiraterona: En un estudio en fase III (COU-AA-301), 1,195 pacientes que habían fallado con docetaxel recibieron 1,000 mg de abiraterona más prednisona o placebo. A una mediana de 12.8 meses, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión favorecieron a la cohorte tratada con abiraterona más prednisona (14.8 meses vs. 10.9 meses; razón de riesgos 0.65; $P < 0.001$; y 5.6 meses vs. 3.6 meses; $P < 0.001$, respectivamente).⁷ Tal como se ha observado previamente, la combinación de abiraterona más prednisona fue bien tolerada durante el estudio clínico, pero mostró un incremento en los eventos adversos; y específicamente en los efectos colaterales relacionados con un exceso de mineralocorticoides.

Cabazitaxel: Cabazitaxel es otro taxano que se une a la tubulina que fue elegido para su desarrollo clínico debido a que se halló actividad preclínica en modelos tumorales resistentes a otros taxanos. Un estudio randomizado en fase III que fue conducido en una modalidad abierta comparó a cabazitaxel administrado por la vía intravenosa a razón de 25 mg/m² contra prednisona por la vía oral más mitoxantrona administrada por la vía intravenosa a razón de 12 mg/m² con la misma dosis de prednisona; y ambos esquemas fueron administrados en una modalidad cada tres semanas.¹⁰ En esta investigación, 755 pacientes que habían recibido una quimioterapia previa con docetaxel fueron asignados en forma randomizada; y el grupo que recibió cabazitaxel demostró una mejor supervivencia global (15.1 meses vs. 12.7 meses); así como una mejor supervivencia libre de progresión (2.8 meses vs. 1.4 meses). Cabazitaxel dio como resultado más diarrea clínicamente significativa, pero su toxicidad primaria es hematológica, con un 82% de los pacientes que desarrollaron neutropenia de los grados 3 o 4, un 8% desarrolló neutropenia febril; y un 5% tuvieron un desenlace fatal. La indicación de la FDA para las características del producto correspondientes a este

medicamento recomienda el soporte con el factor de crecimiento de los neutrófilos administrado en una forma profiláctica en los pacientes que son más susceptibles para desarrollar neutropenia, incluyendo a los individuos de mayor edad y a aquellos que hayan recibido una radioterapia previa significativa. Debido a la necesidad de su administración por la vía intravenosa, el beneficio clínico más modesto; y las mayores frecuencias de toxicidad significativa, cabazitaxel se encuentra por debajo de abiraterona más prednisona y enzalutamida para este grupo de pacientes.

Enzalutamida: Los resultados de estudios en fases I/II demostraron respuestas serológicas y radiográficas tanto en los pacientes que nunca antes habían recibido quimioterapia, como en aquellos que si habían recibido una quimioterapia previa.³⁶ El estudio en fase III AFFIRM, una investigación a doble ciego y controlada con placebo se llevó a cabo en 1,199 pacientes que habían recibido una quimioterapia previa con docetaxel.⁶ Los pacientes recibieron enzalutamida administrada por la vía oral en una dosis de 160 mg/día o placebo; y la supervivencia global, el criterio de valoración primario, favoreció a enzalutamida (18.4 meses vs. 13.6 meses). También se reportó la superioridad estadística de enzalutamida en todos los criterios de valoración secundarios, incluyendo al porcentaje de pacientes con una reducción de 50% en los niveles del PSA, la tasa de respuesta en los tejidos blandos, la tasa de respuesta en la calidad de vida, el tiempo para la progresión del PSA, la supervivencia libre de progresión radiográfica y el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto. La toxicidad por enzalutamida estuvo primariamente relacionada con la aparición de fatiga, diarrea y bochornos, aunque 5 de 800 pacientes que recibieron la droga desarrollaron actividad convulsiva. Este medicamento fue aprobado por la FDA en Agosto del 2012; y representa ser otro agente oral altamente activo con una mínima toxicidad que ahora se encuentra disponible para estos pacientes.

17. Los médicos podrán ofrecer ketoconazol más esteroides a los pacientes con mCRPC, con una buena condición de desempeño y que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel, si no estuvieran disponibles abiraterona más prednisona, cabazitaxel o enzalutamida. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Diversos estudios clínicos han establecido la eficacia y la toxicidad de ketoconazol administrado en dosis altas, en este contexto,^{30, 37-42} con tanto como un 50% de los

pacientes que muestran una caída >50% en los niveles del PSA, menos respuestas de enfermedad bidimensionalmente mensurable y una mediana del tiempo para la progresión de cinco a ocho meses. Un estudio ha sugerido que ocurre lo siguiente: 1) una respuesta previa a un anti-andrógeno; 2) tiempo de duplicación de los niveles del PSA previo al tratamiento; y 3) la magnitud de la enfermedad puede estar asociada con la probabilidad de una respuesta clínica a esta terapia.³⁹ Si bien ketoconazol probablemente posee una menor tasa de respuesta, un menor tiempo para la progresión y una mayor incidencia de toxicidad significativa en comparación con abiraterona más prednisona, sigue siendo una alternativa viable para los pacientes que no estén en capacidad de ser tratados con abiraterona más prednisona.

18. Los médicos podrán ofrecer un nuevo tratamiento con docetaxel a los pacientes con mCRPC y una buena condición de desempeño que se estaban beneficiando en el momento de la discontinuación (debido a la aparición de efectos colaterales reversibles) de la quimioterapia con docetaxel. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Mucho del beneficio de docetaxel en los pacientes con mCRPC se observa en la mejora de la supervivencia y de la calidad de vida. Sin embargo, una terapia prolongada y continua con docetaxel puede dar como resultado toxicidad no hematológica acumulativa y progresiva (por ejemplo, neuropatía) la cual puede más que contrarrestar cualquier beneficio serológico, radiográfico o sintomático potencial que pudiera obtener el paciente con el medicamento en mención. En un esfuerzo por prolongar el periodo global de control de la enfermedad con docetaxel, a fin de permitir que los efectos colaterales reversibles mejoren, así como para maximizar la calidad de vida global al pasar el máximo de tiempo posible sin quimioterapia, el uso de una terapia intermitente incluyendo periodos sin recibir el medicamento se ha convertido en una práctica común. Los resultados de estudios no randomizados,⁴³⁻⁴⁶ así como un ensayo randomizado⁴⁷ sugieren que una minoría de los pacientes pueden retener la sensibilidad al medicamento con múltiples periodos de discontinuación de su administración. Es aparente que estos periodos sin recibir el medicamento podrán durar, en promedio, cuatro a cinco meses; y que los periodos posteriores sin tratamiento también podrían durar por unos cuantos meses. Es lógico asumir que los pacientes con

el más dramático beneficio clínico con un tratamiento previo con docetaxel y con un periodo más prolongado sin tratamiento antes de reinstalarlo tienen una mayor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento adicional con el mismo medicamento. Los pacientes con estas características y que se han recuperado de una toxicidad previa podrán ser considerados para recibir un reto con docetaxel antes que este medicamento sea descartado del armamentario.

19. Los médicos deberán ofrecer radio-223 a los pacientes con síntomas por las metástasis óseas del mCRPC y una buena condición de desempeño que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel y que no tengan enfermedad visceral conocida. (Estándar; Nivel de la Evidencia: Grado B)

Durante el curso del tratamiento del cáncer, la médula ósea puede ser infiltrada por la malignidad. Los agentes de quimioterapia, tales como docetaxel, pueden suprimir la función de la médula ósea mientras estén siendo empleados para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Se demostró que radio-223 fue una terapia efectiva en el estudio por Parker et al.¹¹ que ha sido previamente descrito, en donde un 57% de los pacientes habían recibido quimioterapia con anterioridad. Al igual que con otros tratamientos, tales como la radioterapia con haces externos (EBRT, external beam radiotherapy), los efectos colaterales pueden incluir anemia y trombocitopenia. Los pacientes que han recibido quimioterapia previamente se encuentran en un mayor riesgo para la aparición de tales efectos colaterales en comparación con los pacientes que nunca han recibido quimioterapia previamente.

Paciente Modelo N° 6

mCRPC sintomático con una pobre condición de desempeño y una quimioterapia previa con docetaxel

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, American Society of Clinical Oncology) ha emitido recomendaciones acerca del tratamiento para los pacientes con tumores sólidos avanzados; particularmente en los últimos meses de su vida. La ASCO aboga por un énfasis creciente en la calidad de vida de los pacientes y se concentra en el manejo de los síntomas. El tratamiento administrado durante los últimos meses de la vida puede retardar el acceso a los cuidados del final de la vida, aumentar los costos y agregar un manejo sintomático innecesario. No deberá ofrecerse tratamiento adicional a los pacientes con una

pobre condición de desempeño (grados 3 o 4 según el ECOG) (<http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/american-society-of-clinical-oncology/>).

20. Los médicos deberán ofrecer cuidados paliativos a los pacientes con mCRPC y una pobre condición de desempeño que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. Alternativamente, para pacientes seleccionados, los médicos podrán ofrecer un tratamiento con abiraterona más prednisona, enzalutamida, ketoconazol más esteroides, o una terapia con agentes radiactivos. (Opinión de Expertos)

Los cuidados paliativos constituyen un abordaje interdisciplinario y holístico para el manejo de una enfermedad avanzada, tal como el cáncer de próstata con un pronóstico reservado. Pueden incluir el control de los síntomas que sean de naturaleza física, psicológica, espiritual y social. La meta de la paliación es evitar y aliviar el sufrimiento y sustentar la mejor calidad de vida posible para el paciente y su familia. El cáncer de próstata avanzado puede ser debilitante, con dolor óseo, fatiga y baja de peso. La radioterapia paliativa puede ser una opción para controlar el dolor óseo en algunos pacientes. Una creciente dependencia en otras personas y una sensación de perder el control pueden contribuir con la ansiedad y la depresión. Otros síntomas incluyen a los siguientes: obstrucción del tracto de salida de la orina, debilidad secundaria a una compresión de la médula espinal, linfedema y anemia. La evaluación y el tratamiento deberán ser detallados y centrados en el paciente, enfocándose en las metas del paciente individual, así como en las de su familia. Los cuidados paliativos exhaustivos a menudo requieren un abordaje multidisciplinario, en donde varios profesionales con experticia diferente evalúen y traten las complejas necesidades del paciente con un cáncer de próstata avanzado.^{48,49}

Abiraterona: Abiraterona es para los pacientes que tienen CRPC que es resistente a los tratamientos médicos o quirúrgicos y que han recibido una quimioterapia previa con docetaxel. Se ha señalado previamente el modo de acción y la información para su dosificación.

Enzalutamida: Enzalutamida está indicada para el tratamiento de los pacientes con mCRPC que han recibido previamente docetaxel. El estudio AFFIRM que ha sido comentado previamente encontró que enzalutamida prolongó significativamente la sobrevida de los varones con mCRPC después de la

quimioterapia. Se ha señalado previamente el modo de acción y la información para su dosificación.

Ketoconazol: Ketoconazol proporciona un plan de tratamiento disponible pero bastante tóxico para los pacientes con mCRPC que han recibido una quimioterapia previa con docetaxel y con una pobre condición de desempeño. Se ha señalado previamente el modo de acción y la información para su dosificación.

Terapia con Agentes Radiactivos: Un ejemplo de un estudio clínico randomizado en Fase III con samario-153 (¹⁵³Sm) lexidronam radiactivo contra ¹⁵³Sm-lexidronam no radioactivo para el alivio del dolor óseo en pacientes con CRPC es el realizado por Sartor (2004).⁴⁹ Un total de 152 varones con metástasis óseas dolorosas fueron enrolados en este trabajo prospectivo, randomizado y a doble ciego. Los pacientes fueron asignados en forma randomizada (en una proporción 2:1) para recibir el agente radiactivo ¹⁵³Sm-lexidronam. Los criterios de inclusión fueron tener un cáncer de próstata avanzado, a pesar de haber sido sometido a una orquiectomía médica o quirúrgica, una centelleografía ósea positiva, puntajes para el dolor mayores de 30 mm en una escala análoga visual de 100 mm, o el uso de analgésicos opioides en dosis diarias equivalentes a 60 mg de morfina oral, una condición de desempeño en la escala de Karnofsky menor de 50%; y una expectativa de vida mayor de cuatro meses. Los criterios de exclusión fueron un tratamiento hormonal iniciado dentro de ocho semanas de dosificación o una radioterapia administrada dentro de un lapso de seis semanas, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, irradiación previa en un hemicuerpo, función hematológica, renal o hepática inadecuadas, alergias a compuestos con fosfato y una exposición previa a agentes radiofarmacéuticos o a bisfosfonatos dentro de las seis semanas de la dosificación. Los pacientes completaron registros diarios para el dolor y el uso de analgésicos dos veces por día. Las medicaciones fueron administradas por la vía intravenosa en una modalidad a ciegas; se revelaron los códigos del estudio después de cuatro semanas cuando 28 de 52 pacientes que recibieron placebo no habían logrado un alivio satisfactorio del dolor para la semana cuatro; 22 de 28 eligieron recibir un tratamiento en una modalidad abierta con ¹⁵³Sm-lexidronam radiactivo. Los autores concluyeron que ¹⁵³Sm-lexidronam administrado en una dosis de 1 mCi/Kg es seguro y efectivo para el alivio de las metástasis óseas dolorosas en los pacientes con cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal. Los efectos colaterales incluyeron una leve supresión de la médula ósea. Los recuentos nadir promedio de los leucocitos y

de las plaquetas (tres a cuatro semanas después del tratamiento) fueron 3,800/ μ L y 127,000/ μ L, respectivamente. Los recuentos se recuperaron a sus niveles iniciales después de aproximadamente ocho semanas. No se documentaron reducciones de grado 4 en las plaquetas o en los leucocitos.

Se han realizado múltiples estudios no randomizados con Samario-153 como agente único,^{50,51} con eventos adversos y resultados que no estuvieron claros. Otros estudios incluyeron a Samario-153 con docetaxel,^{52,53} Estas investigaciones tampoco estuvieron claras en cuanto a sus resultados o en los eventos adversos. Los estudios que evaluaron a radio-223 se han centrado en aquellos pacientes con una buena condición de desempeño; y no hay resultados que indiquen alguna ventaja con respecto a los agentes radiofarmacéuticos estándar en esta población de pacientes.

21. Los médicos no deberán ofrecer una quimioterapia sistémica o inmunoterapia a los pacientes con mCRPC y una pobre condición de desempeño que hayan recibido una quimioterapia previa con docetaxel. (Opinión de Expertos)

Existe evidencia insuficiente que demuestre un beneficio en esta población de pacientes. El potencial para que ocurra daño supera en mucho al beneficio potencial, de manera tal que no deberán ofrecerse estos tratamientos.

Salud Ósea (no específicos para alguno de los pacientes modelo)

Diversos factores conspiran para colocar al paciente promedio con cáncer de próstata metastásico en un mayor riesgo para desarrollar complicaciones óseas. En primer lugar, la mediana de la edad en la aparición de la enfermedad es a fines de los 60s, lo cual significa que el paciente promedio con enfermedad metastásica puede estar en sus 70s (o más allá), claramente una población en riesgo de tener reducciones fisiológicas y relacionadas con la edad en la densidad mineral ósea. En segundo término, una intervención terapéutica primaria en los pacientes con enfermedad recurrente (por ejemplo, con una ADT) está asociada con una pérdida progresiva de la densidad mineral ósea, no infrecuentemente hasta el punto de tener osteopenia mensurable o una franca osteoporosis, aumentando el riesgo del paciente para sufrir fracturas, aun en los pacientes con enfermedad no metastásica.^{54,55} Finalmente, en los pacientes con enfermedad avanzada, los huesos son la localización más común de la enfermedad metastásica, con tanto como un 70% de

los pacientes que demuestran evidencia de enfermedad en dicha localización en algún momento durante el curso de su enfermedad.

22. Los médicos deberán ofrecer un tratamiento preventivo (por ejemplo, suplementos de calcio, vitamina D) para las fracturas y los eventos relacionados con el esqueleto a los pacientes con CRPC. (Recomendación; Nivel de la Evidencia: Grado C)

La información publicada acerca del uso de suplementos de calcio y vitamina D para minimizar la pérdida de la densidad mineral ósea en los pacientes que estén con o sin enfermedad metastásica ósea y que estén recibiendo una terapia hormonal es confusa; y la discusión al respecto es polémica. Parte de la confusión surge de las diferentes poblaciones de pacientes que han sido estudiadas (pacientes ancianos sin cáncer, mujeres post-menopáusicas, pacientes con cáncer de próstata que reciben una ADT, etc.), así como por las diferencias en las dosis de los suplementos y la incapacidad de modelar el efecto fisiológico de la vitamina D en la absorción intestinal de calcio en el contexto del laboratorio.

Vitamina D: Un meta-análisis de estudios randomizados y controlados realizados en más de 9,000 pacientes de 60 años de edad o más ha reportado una reducción de un 26% en el riesgo relativo para sufrir una fractura de caderas (en comparación con calcio como agente único o placebo) y de un 23% en el riesgo para las fracturas no vertebrales, aunque estas reducciones se observaron solamente con las dosis más elevadas de la vitamina D (700-800 Unidades Internacionales [UI]/día).⁵⁶ No se observó ningún beneficio con la dosis de 400 UI/día, una dosis que es comúnmente incorporada en las preparaciones de multivitamínicos. En otro estudio que resumió los resultados de 12 ensayos clínicos realizados con suplementación de calcio y vitamina D en varones que estaban recibiendo una ADT por cáncer de próstata, las dosis de vitamina D en el rango de 200-500 UI/día fueron inadecuadas para evitar la pérdida de la densidad mineral ósea.⁵⁷

Calcio: Como la aparición de hipocalcemia que requiera una modificación o un abandono de las dosis no es un efecto colateral inusual tanto del ácido zoledrónico como de denosumab; entonces parece ser razonable ofrecer suplementos de calcio a los individuos que estén recibiendo estos medicamentos, en un esfuerzo por mantener una terapia de soporte. Sin embargo, parece ser que la suplementación con calcio como única terapia (500-1,000 mg/día) no evita la pérdida de la densidad

mineral ósea generada por la ADT.⁵⁷ Del mismo modo, la suplementación con calcio puede no ser inocua, puesto que los estudios epidemiológicos han sugerido una relación entre la ingesta de calcio y el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular subsecuente,^{58,59} así como con el riesgo para desarrollar cáncer de próstata, incluyendo las formas fatales, aunque existen resultados contradictorios.^{60,61}

Con estas advertencias, es imposible formular recomendaciones firmes acerca del empleo de suplementos de calcio y vitamina D en los pacientes con cáncer de próstata que experimenten una pérdida de la densidad mineral ósea por una ADT de largo plazo. Los médicos que decidan recomendar estos suplementos deberán estar al tanto de los riesgos y beneficios potenciales.

23. Los médicos podrán elegir entre denosumab o el ácido zoledrónico al seleccionar un tratamiento preventivo para los eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con mCRPC que tengan metástasis óseas. (Opción; Nivel de la Evidencia: Grado C)

Denosumab: El ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) y sus inhibidores son moléculas importantes involucradas en el recambio óseo. RANKL es un impulsor importante de la función y la sobrevivencia de los osteoclastos. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra RANKL; e inhibe la destrucción ósea mediada por los osteoclastos. En los pacientes con enfermedad no metastásica y que están recibiendo una ADT, se ha demostrado que denosumab realmente aumenta la densidad mineral ósea a nivel total de la cadera, en el cuello femoral y en la columna lumbar; y reduce la incidencia de las fracturas vertebrales.⁶² En un estudio randomizado posterior realizado en más de 1,900 pacientes con mCRPC, denosumab administrado por la vía subcutánea demostró tener un tiempo más prolongado hasta el primer evento relacionado con el esqueleto en comparación con el ácido zoledrónico administrado por la vía intravenosa en un esquema cada cuatro semanas (20.7 meses vs. 17.1 meses).⁶³ Denosumab dio como resultado hipocalcemia más significativa (13% de los pacientes vs. 6%). Por esta razón, al prescribir denosumab se recomienda incluir suplementos de calcio y monitorizar los niveles séricos de dicho elemento. Si bien no se requiere ajustar las dosis de denosumab sobre la base de la creatinina sérica, un 22% de los pacientes que fueron tratados con ácido

zoledrónico requirieron un ajuste inicial de las dosis sobre la base de la función renal; y un 15% adicional requirieron que se hagan más modificaciones de las dosis debido a los niveles séricos de creatinina mientras estuvieron en el estudio. La osteonecrosis del maxilar inferior fue poco común en ambos grupos (2% con denosumab, 1% con ácido zoledrónico). Sobre la base de estos resultados, tanto denosumab como el ácido zoledrónico pueden ser considerados como opciones, con denosumab proporcionando resultados ligeramente mejores en la eficacia en una comparación directa; y, en consecuencia, se le considera como la primera opción.

Ácido zoledrónico: Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos que son potentes inhibidores de la resorción ósea; y se ha demostrado previamente que diversos medicamentos de este tipo disminuyen la incidencia de complicaciones esqueléticas en el cáncer de mama y el mieloma múltiple. El ácido zoledrónico es el único bisfosfonato que ha demostrado un efecto benéfico en los pacientes con mCRPC. En un estudio randomizado en fase III,⁶⁴ se administró una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico por la vía intravenosa cada tres semanas tuvo los siguientes resultados: 1) redujo la incidencia de eventos relacionados con el esqueleto (SRE, skeletal related events) en un 36%; y 2) una terapia más prolongada (hasta por 24 meses) parece conferir un beneficio continuo, aun en los pacientes que han experimentado un SRE, en comparación con placebo. La toxicidad de esta terapia incluye una pequeña incidencia de osteonecrosis del maxilar inferior, hipocalcemia y nefrotoxicidad. Estas dos últimas complicaciones obligan a hacer mediciones de los niveles séricos de creatinina y calcio antes de administrar cada dosis, haciendo las modificaciones apropiadas de las mismas en caso se obtengan resultados anormales.

Terapia con Agentes Radiactivos: Se han desarrollado los agentes radiactivos para administrarse por la vía intravenosa como un intento por aliviar a los pacientes que tienen metástasis óseas dolorosas. Inicialmente se desarrolló a estroncio-89, el cual proporcionó una mejoría a corto plazo en el dolor en una minoría de pacientes, pero a expensas de toxicidad moderada a severa en la médula ósea, probablemente relacionada con su vida media prolongada.⁶⁵⁻⁶⁷ Se ha demostrado en dos estudios randomizados que samario-153 proporciona paliación a los pacientes con metástasis óseas dolorosas y que tiene una toxicidad hematológica menos severa y más transitoria, probablemente relacionada con su vida media más corta,^{68,69} lo cual también da como resultado la posibilidad de administrar

múltiples dosis a los pacientes con seguridad.⁷⁰ El perfil de toxicidad por sí solo daría como resultado la selección de samario-153 antes que estroncio-89 en este grupo de pacientes.

Direcciones para el Futuro

A lo largo de los últimos 15 años ha habido un progreso científico e inversiones sin punto de comparación en cuanto al desarrollo de medicamentos para los pacientes con CRPC. Como resultado directo de estas investigaciones, diversas líneas de terapias sistémicas han sido aprobadas por la FDA para utilizarse en el CRPC en las áreas de alivio del dolor, minimizando los efectos adversos de la enfermedad y prolongando la sobrevida.

Investigación Futura. El impacto en la sobrevida en el mCRPC obtenido con cada uno de estos agentes individuales hasta ahora sigue siendo modesto, midiéndose solamente en meses. Para que una terapia tenga mayores impactos en la evolución de los pacientes, el desarrollo en esta etapa de la enfermedad deberá centrarse en la totalidad de la biología de la enfermedad, integrando un entendimiento molecular detallado de la resistencia a la castración e investigando los mecanismos de resistencia a las terapias actuales, de manera tal que así se oriente mejor el desarrollo de los futuros tratamientos. Se requiere de inversión continua en el descubrimiento, la investigación y la validación de nuevos blancos potenciales que sean importantes.

Una de las deficiencias más evidentes en el desarrollo de medicamentos para el cáncer de próstata, en comparación con otros diversos tumores sólidos, ha sido la falta de biomarcadores predictivos para ayudar a personalizar mejor la terapia. Ello es especialmente importante si apuntamos a optimizar el riesgo/beneficio, particularmente dado que un porcentaje significativo de pacientes no se benefician u obtienen pequeños beneficios con los agentes actualmente aprobados por la FDA.

Adicionalmente a la investigación continua de nuevos agentes en la población con mCRPC, es crítico que definamos en una forma prospectiva la secuencia óptima de los tratamientos aprobados con el fin de orientar el uso apropiado, tomando en cuenta la eficacia y el costo-efectividad, particularmente para los agentes que apuntan hacia vías similares. Además, maximizar el efecto antitumoral investigando combinaciones científicamente racionales deberá ser un área de alta prioridad.

A lo largo de la última década, se han registrado avances significativos en nuestro entendimiento biológico del CRPC, lo cual ha llevado a una suerte de explosión de nuevos tratamientos. Desafortunadamente, el mCRPC sigue siendo una enfermedad fatal. En consecuencia, es crucial la investigación para maximizar la eficacia de la ADT con el empleo de agentes aun más efectivos e investigando las estrategias alternativas de combinaciones en estudios clínicos bien diseñados y bien sustentados.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 7.
2. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R et al: Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008; **68**: 4447.
3. Mohler JL, Titus MA, Bai S et al: Activation of the androgen receptor by intratumoral bioconversion of androstenediol to dihydrotestosterone in prostate cancer. *Cancer Res* 2011; **71**: 1486.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1502.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1513.
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1187.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1995.
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1408.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**: 411.
10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; **376**: 1147.
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; **369**: 213.
12. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. *BJU Int* 2009; **104**: 294.
13. Atkins D, Best D, Briss PA et al: GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; **328**: 1490.
14. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 401.
15. Hsu C and Sandford BA: The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 2007; **12**: 1.
16. Scher HI, Halabi S, Tannock I et al: Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1148.
17. Clegg NJ, Wongvipatt J, Joseph JD et al: ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012; **72**: 1494.
18. Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; **324**: 787.
19. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* **378**: 2465.
20. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R et al: Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 2098.
21. Mostaghel EA: Steroid hormone synthetic pathways in prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2013; **2**: 212.
22. Smith MR, Saad F, Coleman R et al: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; **379**: 39.

23. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; **368**: 138.
24. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COI-AA-302): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 152.
25. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; **371**: 424.
26. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1756.
27. Oliver RTD, Williams G, Paris AMI et al: Intermittent androgen deprivation after PSA-complete response as a strategy to reduce induction of hormone-resistant prostate cancer. *Urology* 1997; **49**: 79.
28. Nishiyama T and Terunuma M: Hormonal sensitivity following endocrine withdrawal in hormone-refractory prostate cancer. *Urol Int* 2000; **65**: 28.
29. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MG et al: Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008; **112**: 2393.
30. Small EJ, Halabi S, Dawson NA et al: Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1025.
31. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; **28**: 242.
32. Finlay IG, Mason MD and Shelley M: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; **6**: 392.
33. Pandit-Taskar N, Batraki M and Divgi CR: Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004; **45**: 1358.
34. Parker C, Coleman RE, Nilsson S et al: Updated survival, quality of life (QOL), and safety data of radium-223 chloride (RA-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases from the phase 3 double-blind, randomized, multinational study (ALSYMPCA). *Ann of Oncol* 2012; **23**: ix294.
35. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2506. Scher HI, Beer TM, Higano CS et al: Antitumor activity of MDV-3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; **375**: 1437.
36. Harris KA, Bok RA, Kakefuda M et al: Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002; **168**: 5425.
37. Johnson DE, Babaian RJ, von Eschenbach AC et al: Ketoconazole therapy for hormonally refractive metastatic prostate cancer. *Urology* 1988; **31**: 132.
38. Keizman D, Huang P, Carducci MA et al: Contemporary experience with ketoconazole in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: clinical factors associated with PSA response and disease progression. *Prostate* 2012; **72**: 461.
39. Ryan CJ, Weinberg V, Rosenberg J et al: Phase II study of ketoconazole plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for prostate cancer: effect of extent of disease on outcome. *J Urol* 2007; **178**: 2372.
40. Small EJ, Baron AD, Fippin L et al: Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; **157**: 1204.

41. Beer TM, Garzotto M, Henner WD et al: Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004; **91**: 1425.
42. Small EJ, Baron A and Bok R: Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 1997; **80**: 1755.
43. Lin A, Ryan CJ and Small EJ: Intermittent chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer. *Crit Rev Onc/Hem* 2007; **61**: 243.
44. Mountzios I, Bournakis E, Efstathiou E et al: Intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Urology* 2011; **77**: 682.
45. Soga N, Kato M, Nishikawa K et al: Intermittent docetaxel therapy with estramustine for hormone-refractory prostate cancer in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2009; **14**: 130.
46. Beer TM, Ryan CJ, Venner PM et al: Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2008; **112**: 326.
47. de Bono DJ: Integration of palliative medicine into routine oncological care: what does the evidence show us? *J Oncol Pract* 2011; **7**: 1.
48. Thompson JC, Wood J and Feuer D: Prostate cancer: palliative care and pain relief. *Brit Med Bull* 2007; **83**: 341.
49. Sartor O: Overview of samarium Sm 153 lexidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004; **6**: s3.
50. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T et al: Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007; **15**: 339.
51. Dolezal J, Vizda J and Odrazka K: Prospective evaluation of samarium-153-EDTMP radionuclide treatment for bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urol Int* 2007; **78**: 50.
52. Fizazi K, Beuzeboc P, Lumbroso J et al: Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2429.
53. Suttman H, Grgic A, Lehmann J et al: Combining 153Sm-lexidronam and docetaxel for the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer: first experience. *Cancer Biother Radiopharm* 2008; **23**: 609.
54. Smith MR, Lee WC, Brandman J et al: Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Fracture Risk; a Claims-Based Cohort Study of Men with Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7897.
55. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**: 154.
56. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al: Fracture prevention with vitamin D supplementation. *JAMA* 2005; **293**: 2257.
57. Datta M and Schwartz GG: Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist* 2012; **17**: 1171.
58. Lind L, Skarfors E, Berglund L et al: Serum Calcium: A new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol* 1997; **50**: 967.
59. Li K, Kaaks R, Linseisen J et al: Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012; **98**: 920.
60. Schwartz GG and Skinner HG: A prospective study of total and ionized serum calcium and time to fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; **21**: 1768.
61. Skinner HG and Schwartz GG: Serum calcium and incident and fatal prostate cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; **17**: 2302.

62. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Eng J Med* 2009; **361**: 745.
63. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; **377**: 813.
64. Saad F, Gleason DM, Murray R et al: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 879.
65. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991; **64**: 816.
66. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM et al: A Prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991; **27**: 954.
67. Lee CK, Aeppli DM, Unger J et al: Strontium-89 chloride (metastron) for palliative treatment of bony metastases: The University of Minnesota experience. *Am J Clin Oncol* 1996; **19**: 102.
68. Serafini AN, Houston SJ, Resche I et al: Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1574.
69. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ et al: Samarium-153-lexidronam complex for the treatment of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer. *Urology* 2004; **63**: 940.
70. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL et al: Safety and efficacy of repeat administration of samarium sm-153 lexitronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007; **109**: 637.