



EXPERT VIEW POINT

DR. DIEGO BARREIRO

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

Actualización de uso de radium 223 en COVID-19

Content Medicine ©2020

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3,
CABA, Argentina.
tel. +54 11 3220 3380
www.contentmedicine.com

Todos los derechos reservados

STAFF

Edición y Dirección

Content Medicine

Diseño y diagramación

Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial
en cualquier forma o por cualquier medio
sin previa autorización por escrito de
Content Medicine Argentina.

*Las opiniones aquí vertidas pertenecen al autor
y no necesariamente reflejan las opiniones y
recomendaciones del laboratorio.*

Material producido con
el apoyo profesional de



Science For A Better Life

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

Actualización de uso de radium 223 en COVID-19



Dr. Diego Barreiro

Urólogo Consultor, SAU. Jefe del Servicio de Urología del Instituto Lanari, UBA.
Magíster en Urología Oncológica, UNCUYO. Docente Autorizado de Urología, UBA.

Cáncer de próstata metastásico

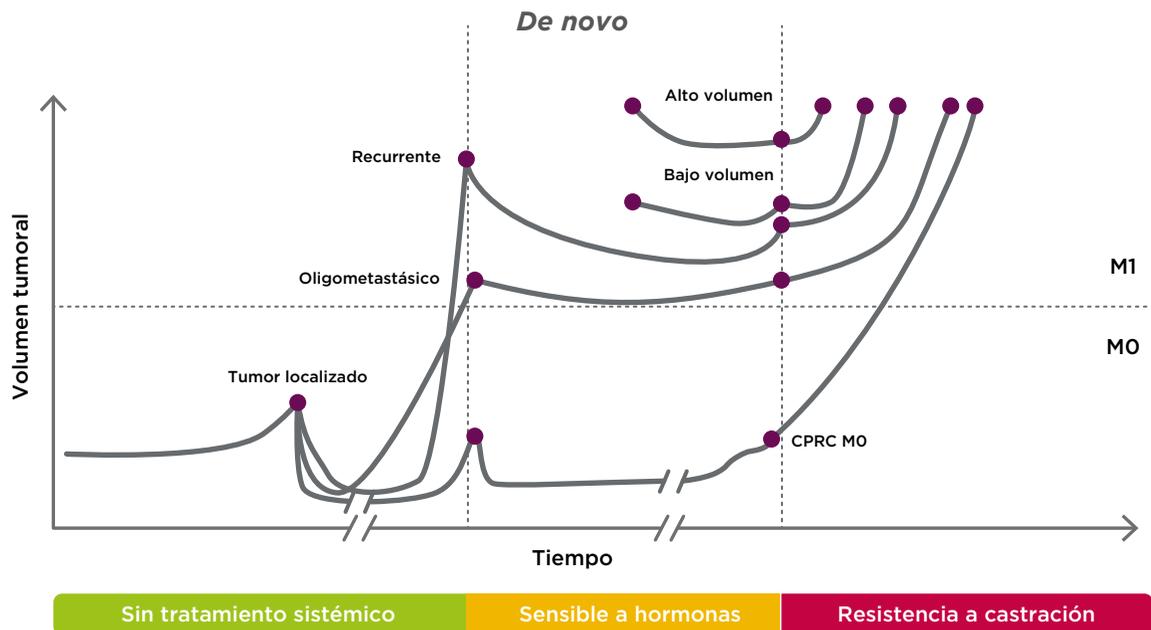
¿Son todos los tipos de cáncer de próstata metastásico iguales?, ¿requieren el mismo tratamiento? ¿Tienen la misma biología?, ¿la misma sobrevida?

¿Es lo mismo un paciente de 55 años sin comorbilidades que debuta con más de veinte lesiones óseas, que un paciente de 82 años con una recurrencia diez años después de una prostatectomía radical con dos metástasis óseas?

Dentro del cáncer de próstata metastásico, podemos distinguir los siguientes subgrupos:

- **Oligometastásico**
- **Recurrente de alto volumen**
- **De Novo bajo volumen**
- **De Novo alto volumen**
- **Resistente a castración M0**
- **Oligoprogresivo**
- **Resistente a la castración M1**

Gráfico 1. Tipos de cáncer de próstata metastásico y su sensibilidad a castración



Fuente: Adaptado de Scher H. *et al. Urology*. 2000; 55(3):323-27.

Oligometastásico

El tumor primario ya ha sido tratado con prostatectomía radical, con tratamiento radiante y con eventual tratamiento de rescate local. El valor de PSA se incrementa en los controles postratamiento y en los estudios por imágenes se evidencian escasas metástasis (este número varía, ya que no hay definición precisa, pero se acepta menos de 4 o 5).

Las imágenes juegan un rol fundamental en estos pacientes y pueden transformar una recaída bioquímica, PSA mayor a 0,2 ng/ml (post prostatectomía) o PSA nadir mayor a 2 ng/ml (postratamiento radiante) en cáncer oligometastásico. Las guías europeas indican utilizar el PET PSMA¹ con un valor de PSA mayor a 0,2 ng/ml post prostatectomía radical, con la finalidad de evaluar el sitio de recurrencia o persistencia. Las imágenes juegan un rol primordial en los pacientes a rescatar.

De esta forma, la incidencia de recaída bioquímica o cáncer oligometastásico variará según el acceso a nuevas imágenes (migración de estadios según disponibilidad de imágenes, fenómeno de Will Rogers²) y, en las localidades que dispongan de estudios de última generación, se diagnosticará mayor cantidad de casos de cáncer metastásico, mientras que en las localidades con acceso a tomografía y centellograma óseo (imágenes *vine*) solamente, se diagnosticará mayor cantidad de casos de recaída bioquímica.

La supervivencia a 5 años depende según el lugar de recurrencia. En el caso de recurrencia ganglionar pelviana, esta es del 79% a 5 años; para la ganglionar retroperitoneal, del 76%; para la recurrencia ósea, del 50% y para la visceral, del 35%³.

- Recaída bioquímica: en pacientes asintomáticos con una duplicación de PSA mayor a 12 meses, no está indicado el bloqueo androgénico; pero si este comienza en forma precoz⁴, se incrementa la sobrevida (aunque el aumento se evidencia a partir de los cinco años de seguimiento).
- Oligorrecurrente: al existir metástasis, el tratamiento de elección según las guías es el bloqueo androgénico. No obstante, existen estudios fase II⁵⁻⁷ en los cuales se realiza tratamiento dirigido a las metástasis con radioterapia (aunque podría ser quirúrgico), logrando un cierto control (consolidación) de la enfermedad metastásica y manteniendo al paciente libre de bloqueo androgénico por un tiempo determinado. En el estudio STOMP, los pacientes que recibieron tratamiento dirigido a las metástasis retrasaron 8 meses el inicio del bloqueo hormonal.

Steuber presentó un estudio retrospectivo con tratamiento dirigido a las metástasis en pacientes con recurrencia ganglionar, en el cual, al rescatarlos con cirugía⁸ o con tratamiento radiante, se incrementaba la sobrevida cáncer específica un 3% a 5 años y un 10% a 10 años.

Si bien la terapia dirigida a las metástasis aún no es un tratamiento estándar, día a día surge más evidencia a su favor.

Los estudios TITAN⁹ y ENZAMET¹⁰ han permitido la inclusión de pacientes recurrentes (incluso con una sola metástasis en el TITAN), por lo que en un futuro es posible que estos pacientes accedan al mismo tratamiento que los pacientes metastásicos *de novo* sensibles a la castración.

Metastásico recurrente

En los Estados Unidos, entre un 60-70% de los pacientes prostatectomizados no reciben radioterapia de rescate. Esto se debe a muchos factores: pacientes asintomáticos que no quieren realizar tratamiento, falta de controles o seguimiento posterior a la prostatectomía.

Aunque tengan alto volumen de metástasis, estos pacientes se consideran diferentes a los metastásicos *de novo*, debido a que el primario está tratado y no debutan en forma metastásica, sino que progresaron al tratamiento de un tumor localizado.

Los pacientes con recurrencia luego de un tratamiento local con alto volumen de metástasis no son candidatos a tratamientos dirigidos a las metástasis y deben ser tratados con bloqueo androgénico sumado a hormonas de nueva generación y, eventualmente, a docetaxel.

Metastásico sensible a castración

La supervivencia del cáncer de próstata localizado alcanza casi el 100% de los pacientes; en cambio, la supervivencia del cáncer de próstata metastásico a 5 años apenas llega al 29,8% de los casos.

El bloqueo androgénico fue el tratamiento de elección para pacientes con cáncer de próstata metastásico desde 1941¹¹ hasta 2015. Luego de 74 años, el bloqueo androgénico ha dejado de ser el gold standard en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.

Se publican en 2015 el estudio CHAARTED¹² y en 2016 el estudio STAMPEDE¹² que demuestran que la adición de seis ciclos de docetaxel al bloqueo androgénico incrementa más de un año de sobrevida global (13,6 meses en CHAARTED y 15 meses en STAMPEDE), por lo que se convierte en el nuevo estándar en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico.

Este nuevo estándar solo se encuentra al alcance de los médicos oncólogos, quienes tienen experiencia en el manejo del paciente con docetaxel y su toxicidad (neutropenia febril grado 3/4 en hasta el 12% de los pacientes, neuropatía, alopecia, diarrea y fatiga).

En 2017 se publican otros dos estudios: el LATITUDE¹⁴ y el STAMPEDE brazo G¹⁵, en los cuales se adicionan abiraterona y prednisona al bloqueo hormonal, lo que incrementa la sobrevida global. Al bloquear la CYP17, se acumulan precursores de esteroides que llevan a hipokalemia e hipertensión; por eso, debe administrarse en forma conjunta con prednisona en dosis de 10 mg (actualmente, se aceptan dosis de 5 mg). Se postula que el agregado de corticoides aumenta la actividad antitumoral.

La efectividad del tratamiento que se basa en docetaxel o en abiraterona es equivalente: el tratamiento con docetaxel obtiene este beneficio luego de 18 semanas (seis ciclos, mientras que el tratamiento con abiraterona se debe continuar hasta la progresión).

En 2019 se publica el estudio TITAN¹⁶, en el cual se agregó apalutamida al bloqueo androgénico. Se demostró un 33% de disminución del riesgo de muerte a los dos años del tratamiento. Dentro de los efectos adversos atribuibles al agregado de la apalutamida, se pueden mencionar *rash* cutáneo (27,1%, grado 3/4 6,3%), hipotiroidismo (cualquier grado 6,5%), infarto de miocardio (cualquier grado 4,4%), fracturas (6,3%) y caídas (7,4%).

En cuanto al tratamiento con enzalutamida, en 2019 se publican los estudios ARCHES¹⁷, que demostró diferencia significativa (61%) en la progresión radiográfica (aunque son inmaduros los datos de sobrevida global), y ENZAMET¹⁸, en el cual el objetivo principal era la sobrevida global y se permitió el uso concomitante de docetaxel, siendo positivo para la sobrevida global.

Según la carga tumoral, estos pacientes se clasifican en alto y bajo volumen. Siguiendo los criterios del estudio CHAARTED, se define alto volumen cuando el paciente presenta metástasis viscerales y/o más de 4 lesiones óseas (o una fuera de la columna).

Alto volumen

Los pacientes con alto volumen no se benefician del tratamiento con radioterapia del tumor primario. El bloqueo androgénico (u orquiectomía) deben mantenerse en forma ininterrumpida.

Hay varios tratamientos disponibles que se deben adicionar al bloqueo androgénico: docetaxel, abiraterona (con prednisona), apalutamida o enzalutamida. ¿Con qué tratamiento se debe comenzar: taxanos o tratamientos hormonales?

Los pacientes candidatos a inicio de tratamiento con docetaxel son los que tienen metástasis viscerales, scores de Gleason altos, o cuando se busca beneficio en poco tiempo de tratamiento.

Los pacientes candidatos a tratamientos hormonales son los que no son candidatos a docetaxel, y se deberá elegir entre abiraterona, enzalutamida o apalutamida, según las comorbilidades del paciente, la experiencia del médico y el acceso a los fármacos.

Bajo volumen

Los pacientes con bajo volumen se benefician al irradiar el tumor primario (estudios HORRAD¹⁹, STAMPEDE rama H²⁰), produciendo un aumento en la sobrevida global del 8% a los 3 años, por lo que el tratamiento radiante del tumor primario es un estándar.

Existen estudios en marcha para evaluar si la cirugía también aumenta la sobrevida global en estos pacientes. La información sobre estudios retrospectivos en algunos casos muestra beneficio en sobrevida^{21,22}; en cambio, otros autores²³ no encontraron impacto en sobrevida global, pero sí menor tasa de complicaciones locorregionales. El rol de la cirugía prostática citorreductiva será aclarado luego del estudio S1802²⁴, en el cual se evalúa el rol de la cirugía o la radioterapia en este grupo de pacientes.

En estos pacientes el docetaxel no ha demostrado beneficio; en cambio, sí lo han mostrado abiraterona (LATITUDE), enzalutamida (ARCHES, ENZAMET) y apalutamida (TITAN).

Resistente a la castración MO

En los pacientes MO, se define como resistencia a la castración a los tumores de próstata que progresan en un paciente castrado quirúrgicamente o con castración química, que mantienen valores de testosterona por debajo de 1,7 nmol/L (menor a 50 ng/dl) y con un valor de PSA mayor a 2 ng/ml, sin evidencia de metástasis por métodos convencionales tomografía y centellograma óseo (imágenes *vintage*) y un tiempo de duplicación del PSA menor a 10 meses.

Se incluye a estos pacientes dentro del grupo de metastásicos, ya que cerca del 46% son metastásicos si se utilizan métodos de imágenes modernos (PET PSA o PET Colina). En 2019 Fendler²⁵ demostró que más del 50% de los pacientes MO por métodos *vintage* son M1 al utilizar un PET PSMA.

Este es un grupo de pacientes heterogéneo y, según el tipo de tratamiento que hayan recibido con anterioridad, tendrán más posibilidades de ser metastásicos o no. Hay pacientes MO que nunca han recibido tratamiento local (pacientes añosos que solo comenzaron su tratamiento con bloqueo hormonal) y, en el otro extremo, hay pacientes que han sido tratados con prostatectomía radical con vaciamiento ganglionar y radioterapia de salvataje; por ello, no todos los MO son iguales y deberían recibir distinto tratamiento.

Gráfico 2. Posibilidad de utilizar nuevas imágenes para diagnosticar pacientes M1

Posibilidad de ser M1 según tratamientos previos					
Bloqueo hormonal	Radioterapia prostática	Prostatectomía radical	Trat. local + rescate	Probabilidad M1	Imagen
✓	✗	✗	✗	Muy baja	Centello + TC
✓	✓	✗	✗	Baja	Centello + TC
✓	✗	✓	✗	Alta	PET
✓	✗	✓	✓	Muy Alta	PET
✓	✓	✓	✓	Muy Alta	PET

Fuente: elaboración propia.

En el marco del estadio M0, tres trabajos similares han demostrado eficacia en el tratamiento de estos pacientes: PROSPER²⁶, SPARTAN²⁷ y ARAMIS²⁸. Los tres estudios tuvieron criterios de inclusión muy similares, al igual que los resultados. Todos demostraron un retraso a la aparición de metástasis de cerca de 2 años en comparación con el grupo placebo. Últimamente, PROSPER y ARAMIS han demostrado impacto en supervivencia global, no así SPARTAN por cuestiones estadísticas y se deberá esperar hasta el último informe.

Cuadro 1. Cuadro comparativo estudios de tratamientos para el CPRC M0

	Enzalutamida	Apalutamida	Darolutamida
Inhibición del receptor androgénico	Antagonista (ic50 219 nM)	Antagonista (ic50 200 nM)	Antagonista (ic50 26 nM)
Activación de receptores mutados	Sí (F877L)	Sí (F877L)	No
Elevación de testosterona sérica	Sí	Sí	No
Penetración en barrera hematoencefálica	Sí	Sí	No
Estudio clínico	PROSPER	SPARTAN	ARAMIS
Diseño	Fase III	Fase III	Fase III
Tamaño de la muestra	1401	1207	1509
Enfermedad N1	No	Sí (<2 cm)	Sí (<2 cm)
Objetivo	SLM	SLM	SLM
Tiempo a progresión del PSA (meses)	37,2 vs. 3,9 (p<0,001)	No alcanzado vs. 3,7	33,2 vs. 7,3 (p<0,001)
Supervivencia libre de metástasis (meses)	36,6 vs. 14,7 (p<0,001)	40,5 vs. 16,2 (p<0,001)	40,4 vs. 18,4 (p<0,001)
Supervivencia global	Positivo	2022	Positivo

Ref.: SLM: Supervivencia Libre de Metástasis

Fuente: Adaptado de Bastos D. y Antonarakis E. Darolutamide for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Onco Targets and Therapy*. 2019; 12 8769-77.

La indicación en este caso depende de la preferencia del urólogo y del perfil del paciente en cuanto a los efectos adversos.

Es necesario prestar especial atención a la salud ósea de estos pacientes, ya que recibirán antiandrógenos de última generación, por un término medio de 36 meses, y en este estadio no está autorizado el uso de denosumab o de ácido zoledrónico para la prevención de eventos óseos.

Según mi opinión personal, una de las ventajas de realizar estudios funcionales (PET) para el diagnóstico de los MO con mayor riesgo de ser M1 es que al diagnosticarlos como M1 acceden a tratamiento con denosumab o ácido zoledrónico para disminuir los eventos óseos.

Oligoprogresivo M1 (CPRC M1 Oligometastásico)

Este grupo de pacientes abarca a los MO reales que progresaron y a los MO transformados en M1 oligometastásicos al usar PET.

Como ocurre con los cánceres recurrentes, en este estadio también se pueden realizar tratamientos dirigidos a las metástasis con el fin de demorar el ingreso a la próxima línea de tratamiento; como resistentes a castración M1, hay pocas publicaciones y son estudios fase II²⁹.

Resistente a la castración M1

Este grupo de pacientes suele progresar en forma más precoz y cerca del 25% lo hacen sin modificar el PSA³⁰, por lo que, para monitorearlos, se tiene que recurrir a los criterios de Halabi³¹ y realizar estudios de imágenes en forma más frecuente y aunque el paciente se encuentre asintomático.

Se debe mantener el bloqueo androgénico y es mandatorio el soporte óseo con denosumab o ácido zoledrónico (tener en cuenta la salud bucal para evitar osteonecrosis mandibular).

Solo se deben utilizar tratamientos que otorguen beneficio en sobrevida global: docetaxel, abiraterona, enzalutamida, radium 223 y sipuleucel (no disponible en la Argentina). No hay pautas claras de cómo secuenciar estos tratamientos.

Existen dos formas de llegar a M1 RC: una es por progresión de un *de novo* o recurrente sensible a castración y la otra es la progresión a partir de un MO.

La primera línea de tratamiento dependerá de la línea de tratamiento realizada antes de progresar. Un paciente progresado a taxanos debe comenzar con tratamientos hormonales o radium 223, mientras que un paciente progresado a tratamientos hormonales debe empezar con docetaxel o radium en la primera línea, ya que se ha demostrado que cambiar hormonas por hormonas no otorga beneficio en sobrevida global.

Se debe indicar docetaxel en pacientes con poca respuesta a un tratamiento hormonal, pacientes que progresan sin elevar el valor del PSA o pacientes con metástasis viscerales.

Para cambiar a una segunda línea de tratamiento, se debe tener 2 de 3 tipos posibles de progresión³²: progresión clínica, PSA o progresión radiológica. No alcanza con un solo tipo de progresión, en ausencia de los otros dos, para cambiar de tratamiento.

Tratamientos hormonales *back to back*, ¿es una buena opción?

Abiraterona y enzalutamida son excelentes opciones para el tratamiento de cáncer metastásico, sensible o resistente a la castración. ¿Cuál de las dos opciones da mejor resultado? ¿Se pueden indicar juntas para obtener mayor beneficio? En caso de dar una continuación de la otra, ¿con cuál se debería empezar el tratamiento?

Ambas drogas son de administración oral y manejadas por los urólogos, con toxicidades manejables, y otorgan un beneficio en sobrevida global similar a taxanos o radium 223.

Es casi obvio pensar que dos opciones terapéuticas con diferente mecanismo de acción sumarían beneficios. En un estudio aleatorizado³³, se comparó el tratamiento con enzalutamida + abiraterona vs. enzalutamida + placebo, y no se encontraron diferencias en sobrevida global, por lo que el tratamiento combinado no tiene sentido.

En el estudio PLATO³⁴, los pacientes tratados con enzalutamida ante la progresión del PSA recibieron enzalutamida + abiraterona o placebo, siendo la respuesta del PSA baja en ambos grupos (1% y 2%, respectivamente), por lo que la respuesta obtenida utilizando abiraterona luego de enzalutamida es casi nula.

En diciembre de 2019, se publicó un estudio³⁵ multicéntrico, aleatorizado, que comparaba la secuenciación entre abiraterona y luego enzalutamida vs. enzalutamida y luego abiraterona ante la progresión. Se produjo una respuesta del PSA en un 36% de los pacientes que recibieron enzalutamida luego de abiraterona vs. un 4% de respuesta en los pacientes que recibieron abiraterona luego de enzalutamida. No se encontraron diferencias significativas en la sobrevida global.

En pacientes en tratamiento con abiraterona, el *switch* de corticoides³⁶ produce respuestas objetivas al reemplazar prednisona por dexametasona. No se ha testeado utilizar ante la progresión dexametasona en comparación con enzalutamida, por lo que antes de cambiar por enzalutamida, sería útil probar con dexametasona (0,5-1 mg/día) y ante la falta de respuesta o progresión a dexametasona recién comenzar con enzalutamida.

Otra ventaja de iniciar con abiraterona es que se puede utilizar una dosis de 250 mg³⁷ con comidas y, de esta forma, disminuir un 75% el costo del tratamiento.

Recientemente, se publicó un estudio observacional, multicéntrico, fase IV que compara los efectos adversos de los tratamientos con abiraterona vs. los tratamientos con enzalutamida luego de 12 meses, y se demostró que los pacientes tratados con abiraterona presentaron ventajas al tener menos fatiga y desórdenes cognitivos.

Secuenciar un tratamiento hormonal y luego otro tratamiento hormonal no incrementa la sobrevida global, por lo que estas combinaciones no están indicadas para estos pacientes, por lo tanto, no es una opción a considerar.

Este tipo de tratamiento (abiraterona seguida de enzalutamida) solo se debe ofrecer a pacientes que no estén en condiciones de recibir otros tratamientos que sí impacten en la sobrevida global, como taxanos o radium 223.

COVID-19 y tratamiento del cáncer de próstata metastásico

La pandemia por COVID-19 ha cambiado las opciones de tratamiento en pacientes oncológicos^{39,40}.

Los objetivos a cumplir son los siguientes:

- Evitar el ingreso del paciente al medio hospitalario.
- Evitar tratamientos que generen mielotoxicidad.
- Evitar tratamientos que requieran corticoides.

En el caso de tratamiento de primera línea, se deberá optar, cuando fuera posible, por tratamientos hormonales y se desaconseja el tratamiento con abiraterona por utilizar corticoides.

Se desaconseja también la utilización del docetaxel o cabazitaxel por el alto riesgo de mielosupresión; se deberán usar en caso de excepción y se recomienda optar por un tratamiento hormonal en sensibilidad a castración o por radium 223 en el marco de la resistencia a la castración.

Dentro de los tratamientos para soporte óseo, se aconseja utilizar denosumab en lugar de ácido zoledrónico, ya que no requiere ingreso al medio hospitalario.

Cuadro 2. Cuadro comparativo con ventajas de radium 223 vs. docetaxel en tiempos de COVID-19

Radium 223	Docetaxel
Aplicación mensual	Aplicación cada 21 días
No requiere obligatoriamente aplicación intrahospitalaria	Requiere aplicación hospitalaria
Baja mielotoxicidad	Mayor mielotoxicidad
No requiere corticoides	Se utiliza con corticoides
Mayor impacto en OS en primera línea	Menor impacto en OS en primera línea

Fuente: modificado de, Barreiro D., Menna Cortes D., Radium 223 en tiempos de Codiv19, *Revista Mexicana de Urología*, Vol. 80, núm. 3, mayo-junio 2020:pp. 1-3.

Referencias bibliográficas

1. Rauscher, I. *et al.* Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2018; 73: 656.
2. Feinstein, A. R, Sosin, D. A., Wells C. K. The Will Rogers phenomenon: improved technologic diagnosis and stage migration as a source of nontherapeutic improvement in cancer prognosis. *Trans Assoc Am Physicians.* 1984; 97: 19-24.
3. Nini, A., Gandaglia, G., Fossati, N., Suardi, N., Cucchiara, V., Dell'Oglio, P., Cazzaniga, W., Luzzago, S., Montorsi, F., Briganti, A. Patterns of Clinical Recurrence of Node-positive Prostate Cancer and Impact on Long-term Survival. *Eur Urol.* 2015 Nov; 68(5): 777-84. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.035. Epub 2015 May 8.
4. Duchesne, G. M., Woo, H. H., King, M., Bowe, S. J., Stockler, M. R., Ames, A., D'Este, C., Frydenberg, M., Loblaw, A., Malone, S., Millar, J., Tai, K. H., Turner, S.. Health-related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in patients with asymptomatic, non-curable prostate cancer (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep; 18(9): 1192-1201.
5. Decaestecker, K., De Meerleer, G., Ameye, F., Fonteyne, V., Lambert, B., Joniau, S., Delrue, L., Billiet, I., Duthoy, W., Junius, S., Huysse, W., Lumen, N., Ost, P. Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer.* 2014 Sep 15; 14:671. doi: 10.1186/1471-2407-14-671.
6. Phillips, R., Shi, W. Y., Deek, M., Radwan, N., Lim, S. J., Antonarakis, E. S., Rowe, S. P., Ross, A. E., Gorin, M. A., Deville, C., Greco, S. C., Wang, H., Denmeade, S. R., Paller, C. J., Dipasquale, S., DeWeese, T. L., Song, D. Y., Wang, H., Carducci, M. A. *et al.* Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Mar 26. doi: 10.1001.
7. Siva, S., Bressel, M., Murphy, D. G. *et al.* Stereotactic abative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol.* 2018;74: 455-62.
8. Steuber, T., Jilg, C., Tennstedt, P., De Bruycker, A., Tilki, D., Decaestecker, K., Zilli, T., Jerezek-Fossa, B. A., Wetterauer, U., Grosu, A. L., Schultze-Seemann, W., Heinzer, H., Graefen, M., Morlacco, A., Karnes, R. J., Ost, P. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. *Eur Urol Focus.* 2019 Nov;5(6): 1007-13. doi: 10.1016/j.euf.2018.02.015. Epub 2018 Mar 10.
9. Chi, K. N., Agarwal, N., Bjartell, A., Chung, B. H., Pereira de Santana Gomes, A. J., Given, R., Juárez Soto, Á., Merseburger, A. S., Özgüroğlu, M., Uemura, H., Ye, D., Deprince, K., Naini, V., Li, J., Cheng, S., Yu, M. K., Zhang, K., Larsen, J. S., McCarthy, S., Chowdhury, S.; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4; 381(1): 13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31.
10. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N., Chowdhury, S., Coskina, X., Frydenberg M., Hague, W. E., Horvath, L. G., Joshua, A. M., Lawrence, N. J, Marx, G., McCaffrey J., McDermott, R., McJannett, M., North, S. A., Parnis, F., Parulekar, W. *et al.*; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11; 381(2): 121-31. doi: 10.1056/NEJMoa1903835. Epub 2019 Jun 2.
11. Huggins, C. yHodges, C. V. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Res.* April 1 1941 (1)(4) 293-97.
12. Sweeney, C. J., Chen, Y. H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., Wong, Y. N., Hahn, N., Kohli, M., Cooney, M. M., Dreicer, R., Vogelzang, N. J., Picus, J., Shevrin, D., Hussain, M., Garcia, J. A., DiPaola, R. S. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20; 373(8): 737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5.

13. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., *et al.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024): 1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. Epub 2015 Dec 21.
14. Fizazi, K. *et al.* Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377, 352-60.
15. Sweeney, C. J., Chen, Y. *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 737-46.
16. Kim, N., Chi, M. D. Neeraj Agarwal, M. D. *et al.* Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 13-24.
17. Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., *et al.* ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10; 37(32): 2974-86.
18. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N., Chowdhury, S., Coskinas, X., Frydenberg, M., Hague, W. E., Horvath, L. G. *et al.* Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019, 381, 121-31.
19. Boeve, L. M. S., Hulshof, M., Vis, A. N., Zwinderman, A. H., Twisk, J. W. R., Witjes, W. P. J., Delaere, K. P. J., Moorselaar, R., Verhagen, P., van Andel, G. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2019, 75, 410-18.
20. Parker, C. C., James, N. D., Brawley, C. D., Clarke, N. W., Hoyle, A. P., Ali, A., Ritchie, A. W. S., Attard, G., Chowdhury, S., Cross, W. *et al.* Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the Primary Tumor for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *Lancet*. 2018; 392, 2353-66.
21. Satkunasingam, R., Kim, A. E., Desai, M., Nguyen, M. M., Quinn, D. I., Ballas, L., Lewinger, J. P., Stern, M. C., Hamilton, A. S., Aron, M. *et al.* Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *J Urol*. 2015, 194, 378-85.
22. Loppenberg, B., Dalela, D., Karabon, P., Sood, A., Sammon, J. D., Meyer, C. P., Sun, M., Noldus, J., Peabody, J. O., Trinh, Q. D. *et al.* The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer DataBase Analysis. *Eur Urol*. 2017,72, 14-19.
23. En un estudio prospectivo de casos, Steuber y sus colegas compararon los resultados de 43 pacientes con metástasis óseas de bajo volumen por cáncer de próstata (1-3 lesiones) sometidos a prostatectomía citorreductora y 40 pacientes que recibieron terapia sistémica.
24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025>.
25. Fendler, W., Weber, M. y Iravani, A., *et al.* PSMA-PET localizes M1 Disease in more than half of "non-metastatic" Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. May 1, 2019 vol. 60 no. supplement 1, 591.
26. Hussain, M. *et al.* Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018 378, 2465-74.
27. Smith, M. R. *et al.* Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018 378, 1408-18.
28. Fizazi, K. *et al.* Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019 380, 1235-46.
29. Triggiani, L., Mazzola, R., Magrini, S. M. *et al.* Metastasis-directed stereotactic radiotherapy for oligoprogressive castration-resistant prostate cancer: a multicenter study. *World J Urol*. 2019 Dec; 37(12): 2631-37.

30. Bryce, A. H., Alumkal, J. J., Armstrong, A. *et al.* Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017; 20(2): 221-27.
31. Halabi, S., Lin, C. Y., Kelly, W. K. *et al.* Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2014 May 1; 32(13): 1387]. *J Clin Oncol.* 2014;32(7):671-677.
32. Gillessen, S. *et al.* Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015 26(8): 1589-1604.
33. Morris, M., Heller, G. *et al.* Alliance A031201: A phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 37 15_suppl (May 20, 2019) 5008.
34. Attard, G., Borre, M. *et al.* Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 1; 36(25): 2639-46.
35. Khalaf, D. J., Annala, M., Taavitsainen, S. *et al.* Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec; 20(12): 1730-39.
36. Fenioux, C., Louvet, C., Charton, E. *et al.* Switch from abiraterone plus prednisone to abiraterone plus dexamethasone at asymptomatic PSA progression in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2019 Feb; 123(2): 300-06.
37. Szmulewitz, R. Z., Peer, C. J. *et al.* Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 36: 14, 1389-95.
38. Thiery-Vuillemin, A., Poulsen, M. H. *et al.* Impact of Abiraterone Acetate plus Prednisone or Enzalutamide on Patient-reported Outcomes in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final 12-mo Analysis from the Observational AQUARIUS Study. *Eur Urol.* 2020 Mar; 77(3): 380-87.
39. <https://uroweb.org/guideline/covid-19-recommendations/?type=appendices-publications>. Citado en línea 29/4/2020.
40. <https://uroweb.org/guideline/covid-19-recommendations>. Citado en línea 29/4/2020.

