



**TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
RESISTENTE A CASTRACIÓN**

ASOCIACIÓN ANDALUZA DE UROLOGÍA

MARZO DE 2013

CONTENIDO

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PRÓSTATA DISEMINADO

TRATAMIENTO HORMONAL

DEFINICION DE CPRC

EVALUACION Y SEGUIMIENTO DEL CPRC

HORMONOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

CRITERIOS DE INDICACIÓN DE ABIRATERONA PREQUIMIOTERAPIA

ABIRATERONA. MANEJO DE EFECTOS SECUNDARIOS

ASPECTOS GENERALES DE LA QUIMIOTERAPIA

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA TRAS TERAPIA HORMONAL

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

APENDICE I. CRITERIOS RECIST

APENDICE II. ESCALA ECOG

APENDICE III. ESCALA DE EVALUACIÓN DEL DOLOR

APÉNDICE IV. CRITERIOS PCWG2

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN

La Asociación Andaluza de Urología, tras analizar la propuesta de un grupo de expertos de la Asociación Española y Andaluza de Urología, sobre tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración, y recogiendo el apoyo y recomendaciones recibidas de los urólogos andaluces, CONSIDERA que debe manifestarse públicamente y defender el protocolo de tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a castración con manipulación hormonal y terapias emergentes, validando el texto definitivo, como un documento de consenso de todos los urólogos andaluces.

Todo ello va dirigido a defender la equidad en relación a la terapia de los pacientes afectados por cáncer de próstata en Andalucía; así como, a defender el papel del urólogo frente a planteamientos de otras sociedades médicas no admitidos por las Asociaciones Científicas de Urología (Asociación Andaluza de Urología, Asociación Española de Urología, Asociación Europea de Urología y Asociación Americana de Urología).

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Existen distintas formas de clasificar al paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason), su estadio clínico o histopatológico o su riesgo.

a) Clasificación TNM¹

T: Tumor primario (T)

TX: No se puede evaluar el tumor primario

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen

- **T1a:** Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.

- **T1b:** Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.

- **T1c:** Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).

T2: Tumor confinado dentro de la próstata (*)

- **T2a:** El tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos

- **T2b:** El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos, más del 50% de un lóbulo pero no ambos lóbulos

- **T2c:** El tumor afecta ambos lóbulos

T3: El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática (**)

- **T3a:** Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)

- **T3b:** El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)

T4: El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis

(*) El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no es palpable o confiablemente visible por imágenes de resonancia magnética es clasificado

como T1c.

(**) Invasión al ápice prostático o a (pero no más allá) la cápsula prostática no está clasificada como T3, pero sí como T2.

N: Ganglios linfáticos regionales (*)

Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

(*) Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor (fundamentalmente, ganglios iliopélvicos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas).

M: Metástasis a distancia.

Mx: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M0: No hay metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia

- **M1a:** Afectación de linfáticos no regionales
- **M1b:** Metástasis óseas
- **M1c:** Cualquier otra localización con o sin afectación ósea

b) Grado histopatológico¹

El sistema de gradación propuesto por Gleason et al. está reconocido internacionalmente; se basa en la realización de un examen, por parte de un anatomopatólogo, de tejido prostático obtenido por biopsia o tras prostatectomía. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10. La clasificación según Gleason es la siguiente:

GX: No se puede evaluar el grado de diferenciación.

G1: Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2-4.

G2: Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5-6

G3-4: Pobremente diferenciado/indiferenciado (elevada anaplasia): Gleason 7-10

En el año 2005, la International Society of Urological Pathology (ISUP) estableció un consenso internacional acerca del diagnóstico de un Gleason 2-4, estableciendo que tal puntuación debería ser excepcional (sólo en tumores de zona transicional).

c) Clasificación según el estadio clínico o patológico¹

En el cáncer de próstata, la fase en la que se encuentra el paciente se define según parámetros clínicos, **clínica** (estadio que se sospecha antes de extraer la próstata, teniendo en cuenta la información clínica y analítica de la que se dispone en ese momento, que puede ser inexacta o incompleta: cT1 a cT4) o **patológica** (estadio que se define a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica: pT1 a pT4).

Existen diferentes definiciones de estas fases. Por ejemplo, muchos estudios hablan de cáncer de próstata avanzado para referirse de manera global a los que tienen afectación localmente avanzada o diseminada. En esta guía se utilizan las siguientes definiciones:

Cáncer de próstata localizado:

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata localizado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática (pT1-pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado se corresponde con un estadio cT1-cT2, N0-Nx, M0-Mx.

Cáncer de próstata localmente avanzado:

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b) o T4, sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado se corresponde con un estadio cT3-cT4, N0-Nx, M0-Mx.

Cáncer de próstata en progresión bioquímica:

El paciente con cáncer de próstata en progresión bioquímica es aquel que, tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, tiene un aumento del PSA (antígeno específico de la próstata) definido como "recidiva bioquímica". Los pacientes con PSA entre 0.008 y 0.1 ng/ml tras la PR no deben ser tratados, puesto que puede deberse a secreción ectópica del PSA en glándulas periuretrales y perineales así como a remanentes uracales.

-Tras una PR, valores de PSA > 0,2 ng/ml, confirmados con 2 elevaciones consecutivas,

traducen una recidiva del cáncer. El tratamiento de la recidiva local mediante radioterapia de rescate con 64 - 66 Gy, debe realizarse precozmente ya que se obtienen mejores resultados con PSA sérico < 1,5 ng/ml (Grado B de recomendación).

-Se considera recidiva bioquímica tras radioterapia cuando el PSA aumenta 2 ng/ml por encima del valor nadir. Un valor de 2 ng/ml sobre el nadir tras la radioterapia refleja una recidiva tumoral.

-Para diagnosticar una progresión bioquímica tras bloqueo hormonal se requieren 3 elevaciones consecutivas de PSA, separadas por al menos una semana, con el resultado de dos incrementos superiores al 50% sobre el nadir de PSA. El PSA debe situarse por encima de 2 ng/ml. El paciente debe presentar niveles de testosterona en rango de castración (<50 ng/dl, <1.7 nmol/l).

Cáncer de próstata diseminado:

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata diseminado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1).

El paciente con cáncer de próstata clínicamente diseminado se corresponde con un estadio cualquier T con N1 o M1.

d) Clasificación según el riesgo²

El estadio clínico TNM es insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en estadios clínicos localizado o localmente avanzado pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos, fundamentalmente tacto rectal, PSA y Gleason. Estas clasificaciones suponen una aproximación práctica para adecuar la toma de decisiones a la evaluación pronóstica que suponen. Una evaluación pronóstica más rigurosa proviene de la utilización de nomogramas predictivos validados.

Clasificación en grupos de riesgo

Cáncer de próstata localizado

Se trata de pacientes **T1 - T2 - N0 - M0**. A su vez pueden clasificarse en:

- Pacientes de muy bajo riesgo

T1c, Gleason ≤ 6 (3+3), PSA < 10 , un máximo de 3 cilindros positivos y ninguno de ellos con más del 50% de afectación, PSA densidad $< 0,15$ ng/ml.

- Pacientes de bajo riesgo

T1-T2a con PSA ≤ 10 ng/ml y Gleason ≤ 6

- Pacientes de riesgo intermedio

T2b-T2c y/o PSA 10-20 y/o Gleason 7

- Pacientes de alto riesgo

T3a y/o PSA > 20 ng/ml y/o Gleason ≥ 8

Cáncer de próstata localmente avanzado

- Pacientes de muy alto riesgo:

T3b-T4 - N0 - NX - M0 - MX

Cáncer de próstata metastásico

- Cualquier T con N1

- Cualquier T con cualquier N con M1

e) Clasificación por estadios²

Estadio I

T1a N0 M0; Gleason < 5

Estadio II

T1a N0 M0; Gleason ≥ 5

T1b N0 M0; Cualquier Gleason

T1c N0 M0; Cualquier Gleason

T1 N0 M0; Cualquier Gleason

T2 N0 M0; Cualquier Gleason

Estadio III

T3 N0 M0; Cualquier Gleason

Estadio IV

T4 N0 M0; Cualquier Gleason

Cualquier T N1 M0; Cualquier Gleason

Cualquier T, Cualquier N con M1 y cualquier Gleason

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DISEMINADO

-TRATAMIENTO HORMONAL

Los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) se han convertido en el tratamiento estándar dentro de la terapia hormonal, ya que evitan las secuelas físicas y psicológicas asociadas a la orquiectomía y carecen de la cardiotoxicidad potencial asociada al DES. La selección del agonista de la LHRH debería realizarse en base a los datos locales de costes, eligiendo la opción más eficiente.

Bloqueo androgénico completo^{3,4}

El bloqueo androgénico completo consiste en la asociación de un antiandrógeno a un agonista de la LHRH. Muestra una pequeña ventaja de supervivencia a los 5 años frente a la monoterapia con análogos. Sigue siendo cuestionable si esta pequeña ventaja puede ser de alguna significación cuando se aplica a la práctica clínica diaria, máxime si se valoran los efectos secundarios. Por estos motivos, el tratamiento de privación androgénica más comúnmente utilizado actualmente es el bloqueo en monoterapia. Los antiandrógenos se utilizan en general sólo inicialmente, para evitar los efectos del ascenso inicial de testosterona que producen los agonistas de LHRH, y ante la progresión de la enfermedad, para realizar maniobras de manipulación hormonal.

Bloqueo androgénico intermitente^{3,4}

La idea del bloqueo androgénico intermitente es la de preservar la calidad de vida y reducir los costes asociados al tratamiento sin comprometer la eficacia terapéutica de la manipulación hormonal.

Varios estudios en fase 2 han demostrado la viabilidad del bloqueo androgénico intermitente en la enfermedad metastásica o en la recurrencia bioquímica, con una tasa de respuesta del PSA y de mejoría en los síntomas similar al bloqueo androgénico completo. Por tanto, se puede ofrecer el bloqueo androgénico intermitente a pacientes seleccionados pero aún se carece de resultados en estudios aleatorizados.

Los pacientes apropiados para someterse a bloqueo intermitente no están claramente definidos pero deben cumplir una serie de condiciones, como estar debidamente informados y ausentes de progresión clínica, así como presentar una clara respuesta de PSA, con niveles <4ng/ml en la enfermedad metastásica o <0.5 ng/ml en recidiva de enfermedad. El bloqueo androgénico se reanudará ante progresión clínica, elevación de PSA sobre un umbral previamente definido, que puede ser de 4-10 ng/ml en el paciente no metastásico o de 10-15

ng/ml en el metastásico. El papel del bloqueo en monoterapia no es conocido, ya que los estudios con bloqueo intermitente se han realizado con bloqueo completo.

Bloqueo androgénico inmediato vs. diferido^{3,4}

El momento más adecuado para introducir el tratamiento hormonal en pacientes con CAP avanzado está todavía en discusión. No está claro si el bloqueo inmediato en la enfermedad localmente avanzada o metastásica asintomática tiene una influencia positiva en la supervivencia y en la calidad de vida comparado con el bloqueo diferido hasta que haya síntomas.

En relación con la elevación del PSA tras una PR también se carece de estudios aleatorizados prospectivos. Sólo se dispone de estudios retrospectivos en los que el bloqueo androgénico precoz mostró un beneficio en relación con el intervalo libre de metástasis óseas sólo en los pacientes con un grado Gleason > 7 o un PSA-DT < 12 meses; no se halló una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global o cáncer específica

DEFINICIÓN DE CPRC

a) Se define como Cáncer de Próstata Resistente a Castración o **CPRC**, la progresión bioquímica (PSA) y/o clínica en un paciente adecuadamente castrado. Por tanto la definición de CPRC incluye dos condiciones imprescindibles:

- Una adecuada castración y
- Una progresión

El nivel de castración de testosterona considerado en las guías de la EAU es de 50 ng/dl o 1.7 nmol/ml. Los criterios de progresión que las guías de la EAU consideran con los Prostate Cancer Working Group (PCWG2).

Para diagnosticar una progresión bioquímica se requieren 3 elevaciones consecutivas de PSA, separadas por al menos una semana, con el resultado de dos incrementos superiores al 50% sobre el nadir de PSA. El PSA resultante debe situarse por encima de 2 ng/mL.

Para establecer el diagnóstico de CPRC, el PSA debe progresar a pesar de maniobras hormonales. Los antiandrógenos deben haber sido retirados al menos durante 4 semanas en el caso de la flutamida y de 6 semanas en caso de bicalutamida.

Puesto que pueden existir progresiones clínicas sin elevación del PSA se considera: la progresión de lesiones óseas (dos o más en gammagrafía ósea) o lesiones de tejidos blandos según criterios RECIST.

b)El término de próstata hormonorefractario define aquél que no responde a la supresión de andrógenos. Se debe diferenciar el CAP andrógeno independiente pero hormono - sensible

del CAP verdaderamente hormono – refractario desde el inicio. El primer grupo todavía responde a maniobras hormonales secundarias tales como la retirada del antiandrógeno, estrógenos y corticoides, mientras que el último es resistente a cualquier manipulación hormonal. Sin embargo, el término Cáncer de Próstata Resistente a Castración se considera actualmente más apropiado, ya que el cáncer de próstata en esta situación no es uniformemente resistente al bloqueo hormonal, sino que aún depende de interacciones entre andrógenos y su receptor.

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CPRC⁵⁻¹²

Los pacientes con CPRC metastásico son aquellos en los que se ha objetivado la presencia de enfermedad metastásica. Las metástasis de pacientes con CPRC pueden tener tres patrones definidos con pronóstico y manejo significativamente diferente.

-Afectación ganglionar exclusiva.

-Afectación ósea, con o sin afectación ganglionar simultánea.

-Afectación visceral, independientemente de cualquiera de las anteriores.

La afectación ósea se observa en más del 80% de los pacientes con CP metastásico.

Hasta la irrupción en el arsenal terapéutico de una quimioterapia efectiva basada en taxanos y de los bifosfonatos para reducir el riesgo de aparición de eventos óseos, y dado que las posibilidades terapéuticas se reducían a mantener la castración, aplicar maniobras hormonales secundarias y asociar cuidados paliativos adaptados a cada paciente, esta evaluación era restrictiva pues no modificaba la actitud terapéutica en la mayoría de pacientes.

El escenario actual, en cambio, obliga a un diagnóstico lo más precoz y preciso posible ya que se dispone de tratamientos eficaces capaces de modificar su historia natural. En este sentido, y dado que el cáncer de próstata afecta principalmente al hueso, las pruebas diagnósticas a solicitar deben tener en cuenta cómo progresa así como el riesgo del paciente concreto de tener metástasis. En algunos casos resulta evidente ya que se diagnostican con enfermedad metastásica antes de progresar a CPRC. Más compleja resulta la situación en pacientes resistentes a la castración con enfermedad radiológicamente M0.

La evaluación inicial para objetivar la presencia de metástasis debería hacerse en todos aquellos pacientes con tumores de alto riesgo (Gleason \geq 8), PSA elevado (T1 con PSA > de 20 ng/ml; T2 con PSA > 10 ng/ml) y clínica de dolor óseo^{3,4}. Debe incluir una radiografía de tórax (con una TAC torácica ante la presencia de imágenes dudosas), una Gammagrafía ósea (nivel de evidencia 2A). En

la evaluación inicial no se recomienda la realización de TC y RM sistemáticos si el riesgo de afectación ganglionar es <20% y sólo si se plantea tratamiento curativo (RT o PR) (nivel de evidencia 2 A)^{2,4}

En el seguimiento de una cohorte de pacientes con CPRC no metastásico se ha observado que la aparición de metástasis es un evento progresivo e inexorable de forma que a los 2 años el 33% habían desarrollado metástasis óseas. Aquellos en los que el evento era precoz fueron los que partían de un PSA más elevado (> 10 ng/ml) y tenían una velocidad de PSA mayor. Estos parámetros son un reflejo de la extensión de la enfermedad y de su comportamiento biológico aunque hay tumores indiferenciados que expresan poco PSA.

El rendimiento de estas pruebas en la detección de las metástasis en función del valor del PSA o su cinética está por determinar aunque parece claro que la sensibilidad aumentará con la introducción de técnicas más sensibles como el PET-TAC, aunque en este momento no están recomendadas.

Recomendaciones en el seguimiento pacientes CPRC M+:

El seguimiento tiene como objetivo principal evaluar la respuesta clínico-radiológica de la enfermedad a los tratamientos aplicados. En la actualidad, dadas las características específicas del cáncer de próstata en cuanto a su patrón de progresión y la disponibilidad de nuevos tratamientos eficaces, la evaluación de la respuesta debe basarse tanto en variables subrogadas, como es el caso de los cambios en los niveles de PSA, como en la valoración del tiempo hasta eventos concretos como la progresión metastásica radiológica o clínica puesta de manifiesto por síntomas o signos como el dolor, aparición de eventos esqueléticos, signos neurológicos, etc.

El seguimiento de estos pacientes debe estar integrado desde una perspectiva multidisciplinar. Esto cobra especial importancia al tratarse con frecuencia de pacientes añosos con un estado general deteriorado. La eficiencia debe manifestarse no sólo en la aplicación de las pruebas estrictamente necesarias sino también en evitar la duplicación de visitas a especialidades distintas. En este sentido, el diseño de consultas compartidas multidisciplinarias puede ser una iniciativa interesante.

La periodicidad y las pruebas a realizar difieren según se esté en un contexto de ensayo clínico o fuera de él. En el primer caso, se ha propuesto que las pruebas bioquímicas y hemograma, incluido el PSA, se realicen cada ciclo de 3-4 semanas y las morfológicas cada tres meses (12 semanas). En el segundo, no están bien definidas.

En la práctica clínica habitual la frecuencia de las revisiones las determina el estado

clínico y las peculiaridades tratamiento aplicado. Los objetivos son controlar los síntomas para mejorar la calidad de vida, identificar efectos adversos relacionados con el tratamiento y detectar precozmente la progresión que constata la ausencia de respuesta al tratamiento para optar por otras alternativas terapéuticas. Por tanto, no puede haber recomendaciones generales sino que debe adaptarse a cada situación particular dada la heterogeneidad clínica y los diferentes perfiles de seguridad de los tratamientos disponibles.

Así, un paciente sintomático, especialmente si presenta dolor, deberá revisarse con la frecuencia necesaria hasta conseguir un control clínico aceptable. Una alteración de la función renal puede poner de manifiesto el desarrollo de una uropatía obstructiva asintomática y obliga a descartarla mediante ecografía o TAC. Una alteración del perfil hepático puede reflejar una toxicidad farmacológica o el desarrollo de enfermedad visceral, etc.

Cada revisión deberá incluir una analítica completa con bioquímica y hemograma. Es obligatoria la determinación de PSA, testosterona, LDH, calcio, perfil renal con electrolitos, perfil hepático y marcadores de remodelado óseo. Servirá para evaluar la respuesta terapéutica, desarrollo de posibles efectos adversos de los tratamientos específicos así como un deterioro de la función renal por la aparición de uropatía obstructiva que sugiera la posible necesidad de derivación urinaria.

Las pruebas morfológicas deben ir destinadas a objetivar la progresión con la menor carga de exploraciones posibles y, por tanto, debería adaptarse a los patrones concretos de enfermedad metastásica. La aparición de dolor en nuevas localizaciones, síntomas neurológicos, o alteraciones bioquímicas orientarán, en cada visita, la necesidad de solicitar exploraciones concretas.

El tratamiento y seguimiento el paciente con CPRC metastásico debe ser multidisciplinar

El esquema de seguimiento debe ser individualizado según situación clínica y respuesta

La revisiones deben incluir analítica completa con bioquímica y hemograma, PSA, LDH, calcio, perfil renal, electrolitos, marcadores de remodelado óseo, perfil hepático

La presencia de signos o síntomas compatibles con progresión ósea, obstrucción de vía urinaria, desarrollo de metástasis viscerales, debe ser confirmada mediante pruebas radiológicas

La progresión de la enfermedad es un hecho que acontece obligatoriamente en el seguimiento de los pacientes con CPRC y es condición previa a su fallecimiento por el

cáncer. Su identificación, ante la disponibilidad de diferentes tratamientos capaces de retrasar la progresión e incrementar la supervivencia, cobra especial importancia para introducir las pertinentes modificaciones terapéuticas aunque la secuencia apropiada de tratamientos, hoy en día, está por definir.

Definición de progresión. El PCWG2 estableció criterios de progresión en CPRC con la finalidad de homogeneizar la evaluación de pacientes con CPRC incluidos en ensayos clínicos. Aquí consideramos el escenario de tratamiento de enfermedad metastásica conocida y no los definidos para los ensayos en los que se evalúa el retraso de aparición de nuevas lesiones. *La aparición del primero de estos criterios, clínicos, bioquímicos o morfológicos definiría la progresión.* Hay que tener en cuenta que fueron propuestos en un periodo en el que no se disponía de los tratamientos actuales. Por ello, deberían adaptarse a los perfiles de pacientes tratados con las nuevas terapias. A modo de ejemplo, es necesario incorporar información sobre fenómenos que pueden ser malinterpretados como progresión, como puede ser el caso de elevaciones de PSA precoces atribuidas a la lisis celular en pacientes con importante carga tumoral. Como se deduce de las recomendaciones, el tiempo mínimo de tratamiento antes de constatar una progresión será de 12 semanas.

Anamnesis y exploración física.

Debe registrar todos los cambios de síntomas que hayan surgido desde la última revisión, incluyendo la determinación de signos como la TA, peso, presencia de edemas o cualquier otros que ponga de manifiesto la aparición de efectos secundarios característicos del fármaco utilizado.

Deberían utilizarse *cuestionarios específicos* para evaluar la presencia y características del dolor ya que debe considerarse un criterio independiente de progresión, es decir, un incremento de dolor atribuido al tumor \geq de 3 puntos es signo de progresión, independientemente de los hallazgos radiológicos. Por tanto, no sólo la constatación, sino también cuantificación del dolor resulta aconsejable en la práctica habitual. Además, es conocida su influencia pronóstica y, por tanto, resulta obligado en el diseño de ensayos clínicos. Los cuestionarios en la práctica clínica habitual tienen que estar validados y ser simples.

Hay tres tipos de escalas utilizadas en la evaluación del dolor: escalas de descripción verbal (EDV), escalas visuales analógicas (EVA) y escalas numéricas (EN). Es deseable uno que permita, además, evaluar su impacto en las actividades cotidianas. El BPI (*Brief Pain Inventory*) o Cuestionario Breve del Dolor es un cuestionario autoadministrado, internacionalmente aceptado, que cumple ese requisito y ha sido validado en nuestro país.

Pruebas de imagen. Respecto a las pruebas de imagen debe resaltarse que la escasa prevalencia de lesiones de partes blandas en pacientes con cáncer de próstata obligó a PCWG2 a redefinir los criterios del PCWG1 para adaptarlos a la enfermedad. Las lesiones

de partes blandas deben valorarse según criterios RECIST mediante TAC o RM (obligada si el paciente presenta signos o síntomas neurológicos de reciente inicio). Sólo se considerarán las adenopatías mayores de 2 cms. para valorar la respuesta.

La afectación ósea se valorará mediante gammagrafía ósea. La presencia de dos o más nuevas lesiones se considera signo de progresión cuando el objetivo es el retraso de la progresión radiológica. En caso de duda debe complementarse con TAC/RM.

En cuanto a la periodicidad en su realización, no está establecido fuera de ensayo clínico. En pacientes asintomáticos u oligosintomáticos con PSA sin criterios de progresión, no parece que su realización antes de 6 meses fuese necesaria. Ante la presencia de síntomas de nueva aparición o progresión de PSA sería recomendable adelantarlas para determinar la progresión radiológica.

El tiempo mínimo de tratamiento antes de constatar progresión será de 12 semanas

Son criterios de progresión:

Aumento del dolor según el cuestionario BPI (≥ 3 puntos)

Progresión de lesiones de partes blandas

Progresión ósea: desarrollo de dos o más nuevas lesiones en gammagrafía

La elevación única de PSA, sin empeoramiento clínico ni radiológico no debe considerarse un criterio de progresión

HORMONOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA^{3,4}

Manipulaciones hormonales

- Se debe mantener niveles de castración de testosterona también en los pacientes resistentes a castración (Grado C de recomendación).
- La administración de todos los antiandrógenos debe cesar una vez que se documente la progresión del PSA (Grado B de recomendación).
- Se debe apreciar el eventual efecto de la retirada del antiandrógeno tras suspender la Flutamida o la Bicalutamida, a las 4 y 6 semanas respectivamente (Grado B de recomendación).
- No se puede realizar una clara recomendación acerca de cuál es la medicación más efectiva en las maniobras hormonales secundarias, ya que no hay datos disponibles de

ensayos clínicos aleatorizados (Grado C de recomendación).

- En pacientes en tratamiento con análogos en monoterapia se añadirá un antiandrógeno, en pacientes en bloqueo completo se retirará el antiandrógeno.
- Ante progresión, en los pacientes en los que se había retirado, se añadirá un antiandrógeno diferente, en los que se había añadido, se cambiará el mismo.
- Al iniciar Flutamida, si no la recibió, se han descrito mayores respuestas si se asocia simultáneamente Ketokonazol³.
- Bicalutamida a dosis altas (150 mg/día).
- Ketokonazol.
- Acetato de abiraterona, asociado a corticoides.
- Acetato de megestrol.
- Prednisona a dosis bajas.
- Análogos de la somatostatina.

RESUMEN DE INDICACIONES Y BENEFICIOS DEL BLOQUEO ANDROGÉNICO

PAI CaP/HBP⁴

RESUMEN DE INDICACIONES Y BENEFICIOS DEL BLOQUEO ANDROGÉNICO ¹²		
Indicaciones para la castración	Beneficios del tratamiento hormonal	NE
M1 sintomática	Para aliviar los síntomas y reducir el riesgo de posibles secuelas catastróficas de la enfermedad avanzada (compresiones medulares, fracturas patológicas, la obstrucción ureteral, metástasis extraesqueléticas).	1
	Incluso sin un ensayo clínico aleatorizado, este es el estándar de tratamiento y debe ser aplicado y considerado como nivel 1.	1
M1 asintomáticos	Castración inmediata frente a diferida y progresión a estadio sintomático y prevenir las enfermedades /complicaciones graves relacionadas con la progresión.	1b
	Un protocolo de vigilancia activa podría ser una opción si se ha informado de forma clara a los pacientes si el objetivo principal es la supervivencia.	3
N +	Castración inmediata para prolongar SLP e incluso la supervivencia global.	1b
	Podría ser cuestionada en las micrometástasis únicas después de una prostatectomía radical con linfadenectomía extendida.	3
Localmente avanzado M0	Castración inmediata para mejorar supervivencia libre de enfermedad.	1b
• Localmente avanzado tratamiento para esta enfermedad con radioterapia	Alto riesgo d'Amico con ADT prolongada.	1
	De riesgo intermedio d'Amico.	1b
	- Si la dosis de radioterapia es baja (<75 Gy): 6 meses de ADT.	
	- Si la dosis de radioterapia es alta (>75 Gy): ADT cuestionable.	2
• Localmente avanzado asintomáticos no aptos para el tratamiento definitivo locales	Mejoría limitada de la supervivencia global no relacionada con un beneficio de la supervivencia cáncer específica.	1
Los antiandrógenos		
La administración a corto plazo	Para reducir el riesgo de "flare up" en los pacientes con enfermedad metastásica avanzada y van a recibir un agonista de la LHRH.	1b

CRITERIOS DE INDICACION DE ABIRATERONA PREQUIMIOTERAPIA⁵⁻¹²

- **Paciente con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración (definición PCWG2) sin indicación para recibir quimioterapia (nivel de evidencia 1 A)**
- **Metástasis óseas y/o ganglionares**
- **No Metástasis viscerales***
- **Buen Estado General: ECOG 0-1**
- **Asintomáticos o mínimamente sintomáticos . Escala dolor BPF-SF \leq 3**
- **PSADT >55 d ***

*La presencia de metástasis viscerales y un PSADT <55 d son criterios de mal pronóstico que indicarían el uso inicial de quimioterapia con doxetacel (nivel de evidencia 1 A) en dosis de 75 mg/m² cada tres semanas.

El tratamiento con abiraterona se realizará a una dosis de 1000 mg (4 comprimidos) al día (salvo toxicidad, ver más adelante), asociada a prednisona 10 mg/d

Debe administrarse sin relación con la ingesta, ya que aumenta su absorción.

Evitar la ingesta de alimentos dos horas antes de la toma de abiraterona y una hora después

Durante el tratamiento se mantendrá la hormonoterapia convencional

El inicio del tratamiento se establecerá tras comprobar progresión después de realizar maniobras convencionales de manipulación hormonal (manejo de antiandrógenos)

El tratamiento tendrá una duración mínima de 12 semanas y se mantendrá hasta evidencia de nueva progresión o toxicidad que recomiende su retirada (ver manejo de efectos secundarios)

ABIRATERONA. MANEJO DE EFECTOS SECUNDARIOS¹³

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos

El uso de abiraterona puede causar retención hídrica, hipopotasemia e hipertensión. La asociación de corticoides disminuye la intensidad de estos efectos secundarios. Todas las situaciones clínicas que puedan empeorar su situación basal con estas reacciones adversas, como la toma de digitálicos, la insuficiencia cardíaca, angor inestable, isquemia cardíaca no controlada o insuficiencia renal grave, obligan a un seguimiento estrecho, aunque no contraindican el tratamiento con abiraterona.

Los efectos en grupos de pacientes con HTA no controlada, isquemia cardíaca, trombosis arterial reciente (6 meses), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección <50%, arritmias cardíacas en tratamiento, no son bien conocidos; ya que se excluyeron en los ensayos en fase III que se han realizado con abiraterona.

Recomendaciones

En pacientes con HTA, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica. Realizar evaluación de la función cardíaca. Controlar las situaciones basales antes de iniciar el tratamiento.

Realizar seguimiento de: presión arterial, kaliemia, signos clínicos de retención hídrica e insuficiencia cardíaca. Cada dos semanas los 3 primeros meses. Posteriormente 1/mes

Mantener niveles de K por encima de 4 mEq/l

Ante el desarrollo de complicaciones cardíacas o agravamiento de la situación basal se debe suspender el tratamiento hasta corregir la situación.

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

El tratamiento con abiraterona puede provocar elevación de las transaminasas en alrededor de un 4% de los pacientes. Este hecho se ha observado en los ensayos clínicos realizados para evaluar el fármaco y se desconoce su causa. Es más frecuente si los valores basales están elevados antes de iniciar el tratamiento. No se debe tratar con abiraterona a pacientes con insuficiencia hepática grave y debe hacerse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Se desconoce el efecto, tanto respecto a seguridad como eficacia clínicas, del uso de la abiraterona en pacientes con hepatitis vírica activa o insuficiencia hepática moderada.

Recomendaciones

Evaluación de transaminasas antes de iniciar el tratamiento

Evaluación mensual de transaminasas, en caso de sospecha de hepatotoxicidad se realizará medición inmediata

Si elevación de ALT, AST ≥ 5 veces valor normal, suspender tratamiento.

Después de volver a valores basales reanudar a dosis de 500 mg/día

Si elevación de ALT, AST ≥ 20 veces valor normal, suspender el tratamiento y no volver a reanudarlo

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Los corticosteroides mitigan la retención hídrica e hipokaliemia asociadas con la abiraterona, por lo tanto su retirada puede precipitar estos efectos adversos.

Recomendaciones

Es recomendable monitorizar la función adrenocortical en pacientes en los que se retiren los corticosteroides

Situaciones de estrés pueden hacer aconsejable aumentar la dosis de corticoides

Densidad ósea

El grupo de población diana para el tratamiento con abiraterona son hombres sometidos a un periodo prolongado de privación androgénica. Estos pacientes suelen presentar densidad ósea reducida y un mayor riesgo de eventos relacionados con el esqueleto. El fármaco asociado a un corticoide puede intensificar el efecto.

Recomendaciones

Medida basal de densidad mineral ósea (previa a tratamiento hormonal) Medidas periódicas posteriores (T-score)

Suplementos de calcio (1500 mg) y vit D (800 UI)

Ejercicio físico, pérdida de peso, evitar alcohol y tabaco

Bifosfonatos (ac zoledrónico, clodronato), denosumab, en pacientes seleccionados con los mismos criterios referidos en guías clínicas sobre tratamiento hormonal³

Uso previo de ketoconazol

En pacientes previamente tratados con ketoconazol por cáncer de próstata resistente a castración se pueden esperar menores tasas de respuesta. El papel del ketoconazol en pacientes en progresión candidatos a tratamiento con abiraterona es revisable.

El ketoconazol produce una reducción transitoria de PSA en el 30% de pacientes. El ensayo clínico CALGB compara el uso de ketoconazol asociado a la retirada de antiandrógeno con otro brazo en el que se aplica sólo la retirada del mismo. El brazo que asocia ketoconazol muestra una tasa de respuestas parciales del 20%, la eficacia de las dosis altas es similar a la mostrada con dosis de 600 mg. La dosificación del ketoconazol varía desde 200 mg/8h hasta 400 mg/8h, siempre asociado a hidrocortisona, en dosis de 20 mg/mañana y 10-20 mg/noches. Se puede iniciar tratamiento a dosis bajas y modificar según respuesta y tolerancia.

En un ensayo clínico en fase II (Ryan et al) se demuestra una menor respuesta en pacientes tratados con abiraterona si han recibido previamente ketoconazol (53% vs 64%). Aún así el uso previo de Ketoconazol no contraindica el uso posterior de abiraterona, ya que se logra una respuesta adicional (nivel de evidencia 1 b)¹⁴

Hiperglucemia

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos. Es recomendable el control de glucemia y el tratamiento médico/dietético de hiperglucemia

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de abiraterona con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Evitar su uso en personas con intolerancias severas a la lactosa y galactosa de causa hereditaria, por su contenido de estos azúcares

En pacientes con recomendación de dieta pobre en sodio es necesario tener en cuenta que su aporte es 27,2 mg de Na diario.

Interacciones medicamentosas

Evitar la ingesta con alimentos, pues aumentan su absorción

Potencia el efecto y, por tanto, se debe considerar **reducir la dosis** de los siguientes fármacos:

Dextrometorfano	Metoprolol	Propranolol
Desipramina	Venlafaxina	Haloperidol
Risperidona	Propafenona	Flecainida
Codeína	Oxicodona	Tramadol

Abiraterona interfiere en la metabolización de paclitaxel y replaglinida. Se desconoce el efecto de la asociación de abiraterona con paclitaxel y replaglinida

En pacientes en tratamiento con abiraterona se debe evitar el uso o extremar la precaución con los siguientes fármacos:

Ketoconazol	Itraconazol	Claritromicina
Atazanavir	Nefazodona	Saquinavir
Telitromicina	Ritonavir	Indinavir
Nelfinavir	Voriconazol	Voriconazol
Fenitoína	Carbamazepina	Rifampicina
Rifabutina	Rifapentina	Fenobarbital

Efecto teratogénico

La posibilidad de que la abiraterona se elimine en semen aconseja el uso de preservativo si un hombre en tratamiento mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o que pudiera estarlo.

ASPECTOS GENERALES DE LA QUIMIOTERAPIA^{3,4}

1. En pacientes con sólo elevación del PSA, es preciso documentar dos elevaciones consecutivas del PSA sérico por encima de un valor de referencia (Grado B de recomendación).
2. Previo al tratamiento, el PSA sérico debe ser > 2 ng/ml para asegurar una correcta interpretación de la eficacia terapéutica (Grado B de recomendación).
3. Se debe discutir con cada paciente los beneficios potenciales de la quimioterapia y los efectos secundarios esperables (Grado C de recomendación).

4. En pacientes con CAP metastático hormono-refractario, el Docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas ofrece un beneficio significativo en la supervivencia y representa el tratamiento de referencia (Grado A de recomendación).
5. En pacientes con metástasis óseas sintomáticas secundarias a un CAP hormono-refractario, el tratamiento de elección es el Docetaxel con Prednisona (Grado A de recomendación).

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA TRAS TERAPIA HORMONAL

Los pacientes que presentan una recidiva tras el tratamiento hormonal están habitualmente en estadios más avanzados de la enfermedad y generalmente tendrán síntomas tras un periodo de tiempo relativamente corto tras el comienzo de la elevación del PSA.

Se debe diferenciar el CAP andrógeno independiente pero hormono - sensible del CAP verdaderamente hormono – refractario desde el inicio. El primer grupo todavía responde a maniobras hormonales secundarias tales como la retirada del antiandrógeno, estrógenos y corticoides, mientras que el último es resistente a cualquier manipulación hormonal. No obstante, en los últimos años, la evidencia acerca del papel que sigue representando la interacción entre andrógenos y receptor androgénico incluso en situación de progresión en bloqueo hormonal, aconseja utilizar como más adecuado el término Cáncer de Próstata Resistente a Castración.

Se define el cáncer de próstata resistente a castración por los siguientes criterios:

1. Niveles séricos de castración de la testosterona.
2. Tres elevaciones consecutivas de PSA separadas por 2 semanas entre sí con dos incrementos del 50% sobre el nadir.
3. Retirada del antiandrógeno al menos durante 4 semanas*.
4. Otras manipulaciones hormonales secundarias, supresivas de andrógenos
5. Progresión del PSA a pesar de las maniobras hormonales secundarias.
6. Progresión de lesiones óseas o de partes blandas.

(*) Se debe haber realizado al menos la retirada del antiandrógeno u otra manipulación hormonal secundaria para poder cumplir los criterios de CAP hormono - refractario.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

ASPECTOS GENERALES³

Los pacientes diagnosticados de CAP se siguen habitualmente de por vida.

El PSA es el método diagnóstico más fiable en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata tratados con intención curativa. El PSA debe llegar a ser indetectable y permanecer así a lo largo del tiempo de supervivencia del paciente. Por tanto las pruebas básicas en el seguimiento de los pacientes con CAP son la determinación de los niveles séricos de PSA, la anamnesis específica y el tacto rectal si el PSA está por encima de 0,2 ng/ml.

No se recomienda utilizar de rutina pruebas de imagen y éstas debe ser reservadas para situaciones específicas.

No se ha estudiado bien la periodicidad de las revisiones y qué pruebas son necesarias en cada visita, y frecuentemente deben ser individualizadas.

SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA³

1. En pacientes asintomáticos, se recomienda una anamnesis específica de la enfermedad, una medición del PSA sérico, acompañados de un tacto rectal (sólo si recidiva bioquímica) como seguimiento rutinario. Se deben realizar a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento, después cada 6 meses hasta el tercer año, y posteriormente anualmente (Grado B de recomendación).

2. Tras prostatectomía radical, dos elevaciones consecutivas por encima del nivel sérico de PSA > 0,2 ng/ml se puede asociar con enfermedad residual o recidiva (Grado B de recomendación).

3. Tras radioterapia, más que un valor de corte específico, la elevación del PSA > 2,0 ng/ml por encima del valor nadir, es el signo más fiable de enfermedad persistente o recidiva (Grado B de recomendación).

4. Tanto la palpación de un nódulo como la elevación del PSA sérico pueden ser signos de recidiva local de la enfermedad (Grado B de recomendación).

5. Se recomienda la detección de una recidiva local mediante ecografía transrectal y biopsia sólo si ésta va a afectar al tipo de tratamiento (rescate, radioterapia o cirugía). En la mayoría de los casos, la ecografía transrectal con biopsia no es necesaria previo a un tratamiento de segunda línea (Grado B de recomendación).

6. Se pueden detectar recidivas locales o metástasis mediante TAC / RNM pélvica o gammagrafía ósea. Se pueden omitir estas pruebas en pacientes asintomáticos con PSA sérico < 20 ng /ml y velocidad de PSA < 2ng/ml/año. pero los datos a este respecto son dispersos (Grado B de recomendación). RM o PET pueden beneficiar a pacientes muy seleccionados, con sospecha de recidiva local y PSA > 1-2 ng/ml, pero no se puede considerar su uso de rutina en la practica clínica diaria.

7. En el seguimiento no se recomienda la realización rutinaria de gammagrafía ósea u otras pruebas de imagen en pacientes asintomáticos. Si un paciente tiene dolor óseo, se debería realizar una gammagrafía ósea independientemente de los niveles de PSA sérico (Grado B de recomendación).

SEGUIMIENTO TRAS HORMONOTERAPIA³

1. Se debe evaluar a los pacientes a los 3 y 6 meses tras el inicio del tratamiento. Al menos debe realizarse una medición del PSA sérico, tacto rectal y una cuidadosa evaluación de los síntomas para valorar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios.
2. Se debe ajustar el seguimiento a cada paciente en particular, de acuerdo con los síntomas, factores pronósticos y el tratamiento prescrito (Grado B de recomendación)
3. En aquellos pacientes con enfermedad estadio M0 con una buena respuesta al tratamiento, se debe realizar una revisión cada 6 meses, que debe incluir una anamnesis dirigida de la enfermedad, tacto rectal y la determinación de un PSA sérico (Grado B de recomendación).
4. En aquellos pacientes con enfermedad estadio M1 con una buena respuesta al tratamiento, se deben programar las revisiones cada 3 - 6 meses. Un seguimiento mínimo debería incluir una anamnesis dirigida de la enfermedad, tacto rectal y una medición del PSA sérico, frecuentemente complementada con la determinación de la hemoglobina, creatinina sérica y fosfatasa alcalina (Grado B de recomendación)
5. Cuando acontece una progresión de la enfermedad o si el paciente no responde al tratamiento prescrito, se debe individualizar el seguimiento (Grado B de recomendación)
6. No se recomienda las pruebas de imagen de rutina en pacientes estables (Grado B de recomendación).

REFERENCIAS

1. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. J. de la Rosette; G. Alivizatos; S. Madersbacher; C. Rioja Sanz; J. Nordling; M. Emberton; S. Gravas; M.C. Michel; M. Oelke. European Association of Urology, 2008.
2. Prostate cancer. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V 1. 2011.
3. Guidelines on prostate cancer. A. Heidenreich; M. Bolla; S. Joniau; MD Mason; V. Matveev; N. Mottet; HP. Schmid; TH van der Kwast; T. Wiegel, F. Zattoni. European Association of Urology, 2011.
4. Proceso Asistencial Integrado Hipertrofia Benigna de Próstata. Cáncer de Próstata. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. (3ª edición, 2011)
5. Buijs JT, van der Pluijm G. Osteoporotic cancers: from primary tumor to bone. *Cancer Lett.* 2009 Jan; 273(2): 177-93
6. Cózar JM, Solsona E, Morote J, miñana B, Maroto JP, González del alba A, Climent MA, Carles J, Alcaraz A, Castellano D. Recommendations on the management of controversies in advanced castrate-resistant prostate cáncer. *Actas Urol Esp.* 2012 nov-dec; 36 (10): 569-77
7. A. Heidenreich, PJ Bastian, J Bellmunt, M Bolla, S Joniau, MD Mason, V Matveev, No Mottet, TH van der Kwast, T wiegel, F Zattoni. Guidelines on prostate cáncer.
8. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al, en nombre del Grupo Vesbpi. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)* 2003;120(2):52-9.
9. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. 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: 1148-59
10. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K,

Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096. Epub 2012 Dec

11. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):1995-2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618.

12. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent MÁ, Castellano D, Carles J Castration-resistant prostate cancer: where are we going? *Actas Urol Esp.* 2011 Jun;36(6):367-74. doi: 10.1016/j.acuro.2011.10.010. Epub 2011 Dec 19.

13. Ficha técnica de abiraterona acetato. Disponible e la dirección:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf

14. Ryan CJ, Smith MR, Bono JS, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):138-48.

APÉNDICE I

ESQUEMA DE CRITERIOS RECIST DE PROGRESIÓN SOBRE LESIONES DIANA.
 VERSIÓN 1.1

RESPUESTA RECIST	LESIONES DIANA
Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones diana
Respuesta Parcial	Disminución $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana comparados con el estudio basal
Progresión Enfermedad	Aumento $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana comparando con la suma de los diámetros mayores previamente vistos o la aparición de una o más nuevas lesiones
Enfermedad Estable	Ni Progresión ni Respuesta Parcial

APÉNDICE II. ESCALA ECOG.

Estado de Actividad de la escala ECOG

- | | | |
|---|---|---|
| 0 | - | Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones. |
| 1 | - | Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina). |
| 2 | - | En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia. |
| 3 | - | Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia. |
| 4 | - | Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla. |
| 5 | - | Muerto. |

APÉNDICE III

CUESTIONARIO BREVE DE DOLOR.VALIDACIÓN ESPAÑOLA.

1. Indique en el diagrama las zonas donde siente dolor sombreando la parte afectada. Marque con una cruz la zona que más le duele

	Derecha	Delante		Izquierda	Izquierda	Detrás		Derecha			
2.	Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad máxima de su dolor en la última semana										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ningún dolor										El peor dolor imaginable
3.	Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad mínima de su dolor en la última semana										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ningún dolor										El peor dolor imaginable
4.	Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad media de su dolor										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ningún dolor										El peor dolor imaginable
5.	Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad de su dolor ahora mismo										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ningún dolor										El peor dolor imaginable

6. ¿Qué tipo de cosas le alivia el dolor (p. ej., el calor, la medicación, el descanso)?

7. ¿Qué tipo de cosas empeora el dolor (p. ej., caminar, estar de pie, levantar algo)?

8. ¿Qué tratamiento o medicación está recibiendo para el dolor?

9. En la última semana, ¿hasta qué punto le han aliviado los tratamientos o la medicación para el dolor? Por favor, rodee con un círculo el porcentaje que corresponda al grado de alivio que ha sentido

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Ningún alivio										Alivio total

10. Si toma medicación, ¿cuánto tarda en volver a sentir dolor?

1. <input type="checkbox"/> La medicación para el dolor no me ayuda nada	5. <input type="checkbox"/> 4 h
2. <input type="checkbox"/> 1 h	6. <input type="checkbox"/> De 5 a 12 h
3. <input type="checkbox"/> 2 h	7. <input type="checkbox"/> Más de 12 h
4. <input type="checkbox"/> 3 h	8. <input type="checkbox"/> No tomo medicación para el dolor

11. Marque con una cruz la casilla que considere adecuada para cada una de las respuestas

Creo que mi dolor es debido a:

<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No A. Los efectos del tratamiento (p. ej., medicación, operación, radiación, prótesis)	
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No B. Mi enfermedad principal (la enfermedad que actualmente se está tratando y evaluando)	
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No C. Una situación no relacionada con mi enfermedad principal (p. ej., artritis).	

Por favor, describa esta situación: _____

12. Para cada una de las siguientes palabras, marque con una cruz «sí» o «no» si ese adjetivo se aplica a su dolor

Dolorido/continuo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Mortificante (calambre)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Palpitante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Agudo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Irradiante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Sensible	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Punzante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Quemante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
		Agitador	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Fatigoso (pesado)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Entumecido (adormecido)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Penetrante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Penoso	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Persistente	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Insoportable	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

13. Rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto el dolor lo ha afectado en los siguientes aspectos de la vida, durante la última semana

A. Actividades en general	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo
B. Estado de ánimo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo
C. Capacidad de caminar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo
D. Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo
E. Relaciones con otras personas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo
F. Sueño	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo
G. Disfrutar de la vida	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado											Me ha afectado por completo

14. Prefiero tomar mi medicación para el dolor...

- De forma regular
- Sólo cuando la necesito
- No tomo medicación para el dolor

15. Tomo mi medicación para el dolor (en un periodo de un día)

- No todos los días
- 1 a 2 veces al día
- 3 a 4 veces al día
- 5 a 6 veces al día
- Más de 6 veces al día

16. ¿Cree que necesita una medicación más fuerte para el dolor?

- Sí
- No
- No lo sé

17. ¿Cree que debería tomar más dosis de la medicación para el dolor que las que le ha recetado el médico?

- Sí
- No
- No lo sé

18. ¿Está preocupado/a porque toma demasiada medicación para el dolor?

- Sí
- No
- No lo sé

Si la respuesta es «sí», ¿por qué?

19. ¿Tiene problemas con los efectos secundarios de su medicación para el dolor?

- Sí
- No

¿Qué efectos secundarios?

20. ¿Cree que necesita recibir más información sobre su medicación para el dolor?

- Sí
- No

21. Otros métodos que uso para aliviar mi dolor son (por favor, marque con una cruz todo lo que se le aplique):

Compresas calientes <input type="checkbox"/>	Compresas frías <input type="checkbox"/>	Técnicas de relajación <input type="checkbox"/>
Distracción <input type="checkbox"/>	Biofeedback <input type="checkbox"/>	Hipnosis <input type="checkbox"/>
Otros <input type="checkbox"/>	Por favor, especifique _____	

22. Otras medicaciones no recetadas por mi médico y que tomo para el dolor son:

APÉNDICE IV. CRITERIOS PCWG2

Variable	Criterios PCWG2
Valorar PSA	Obtener la secuencia de elevación de los valores a intervalos semanales como mínimo. Valor mínimo inicial 2,0 ng/ml. Valorar el tiempo de doblaje del PSA pretratamiento si se dispone de 3 o más valores separados cada 4 semanas o más
Enfermedad medible o tipos de lesiones diana, ganglionares o viscerales	La presencia de lesiones ganglionares o viscerales es suficiente para entrar en un estudio independientemente del PSA. No se requieren lesiones medibles para la inclusión. Emplear criterios RECIST para evaluar las lesiones de tejidos blandos (ganglionares o viscerales) como diana o no diana. Solamente deben considerarse ganglios linfáticos ≥ 2 cm diámetro para valorar su cambio en tamaño. Registrar la presencia de enfermedad ganglionar y/o visceral por separado
Localización primaria del tumor en la próstata	Registrar el tratamiento terapéutico previo del tumor primario. Realizar exploraciones de imágenes pélvicas (TC, RMN, PET/TC, RMN endorrectal, ecografía transrectal) para documentar la presencia o ausencia de enfermedad
Hueso	Progresión se considera cuando aparecen dos o más lesiones nuevas. Confirmar los resultados ambiguos con otras pruebas de imágenes (TC o RMN)
Otras localizaciones de la enfermedad	Son elegibles pacientes con lesiones epidurales tratadas sin progresión epidural si se cumple otro criterio para su inclusión
Maniobras hormonales previas	Se considera maniobra o intervención hormonal la adición o supresión de terapia hormonal con intención terapéutica por existencia de progresión de la enfermedad. Recoger toda la historia de terapia hormonal recibida, número, tipo y duraciones de las mismas. Clasificar un CaP en progresión con niveles de testosterona en castración como CPRC y no CPHR, ya que los enfermos pueden responder a nuevas maniobras hormonales
Niveles séricos de testosterona	Se considera paciente en rango de castración con niveles de testosterona inferiores a 50 ng/dl ($> 1,7$ nmol/l). Puede haber variabilidad interlaboratorio. Se reafirma la importancia de mantener los niveles de testosterona en rango de castración en pacientes no sometidos a orquiectomía
Respuesta a la supresión del tratamiento antiandrogénico	Se confirma criterio del PCWG1 (debido a que la supresión del antiandrógeno puede producir respuesta en paciente con CaP en supuesta progresión se recomendaba esperar un periodo de 4 a 8 semanas antes de entrar en un ensayo clínico), pero no se recomienda esperar tanto tiempo a la supresión del antiandrógeno en pacientes que no responden o que mostraron descenso del PSA de tres o menos meses después de que el antiandrógeno, ya fuera administrado como tratamiento de segunda línea o como una intervención tardía
Tratamientos no hormonales previamente administrados	Recoger los tratamientos locales, cirugía o radioterapia, o sistémicos administrados, docetaxel o terapias biológicas, tipo y duraciones de las mismas, incluyendo razones de supresión, respuesta presentada e intervalo sin tratamiento