

# 6. Cáncer de próstata diseminado

## 6.1. Hormonoterapia

### **Preguntas para responder:**

- En pacientes con cáncer de próstata diseminado, ¿qué es más eficaz y seguro, el tratamiento mediante bloqueo androgénico completo o la castración (quirúrgica o química)?
- En pacientes con cáncer de próstata diseminado (afectación ganglionar y/o metastásica), ¿qué es más eficaz y seguro, el tratamiento hormonal inmediato o el tratamiento hormonal diferido?
- En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿qué tratamiento hormonal es más eficaz y seguro, el continuo o el intermitente? ¿Con qué pautas de tratamiento?
- En el paciente con cáncer de próstata diseminado en el que tras fallar la primera línea de tratamiento hormonal (supresión androgénica, bloqueo androgénico completo) comienza a aumentar el PSA, ¿qué es más eficaz y seguro, continuar con las siguientes líneas de tratamiento hormonal o iniciar quimioterapia?

### 6.1.1. Bloqueo androgénico completo vs. castración

Cuando se plantea el tratamiento hormonal en estos pacientes existen diferentes opciones. La supresión o ablación androgénica (castración) se puede hacer con fármacos agonistas de la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o quirúrgicamente (orquidectomía). Se considera que ambas opciones tienen una supervivencia y una tasa de efectos adversos comparables. El uso de castración química, frente a la quirúrgica, tiene tanto ventajas (como la posibilidad de aplicación intermitente) como inconvenientes (mayor coste, falta de adherencia al tratamiento)<sup>16</sup>.

Otra posibilidad de tratamiento hormonal en estos pacientes son los antiandrógenos, que pueden ser no esteroideos (flutamida, nilutamida, bicalutamida) o esteroideos (acetato de ciproterona)<sup>4,16</sup>.

Existe una tendencia a la obtención de mejores resultados de SG con la castración que con los antiandrógenos. Ambos tratamientos tienen diferentes perfiles de toxicidad: la ginecomastia es más frecuente con los antiandrógenos no esteroideos, mientras que los sofocos y la disminución de la función sexual son más probables con la deprivación androgénica. La tasa de abandonos es similar en antiandrógenos y agonistas LHRH<sup>16</sup>.

Cuando los agonistas de la LHRH se administran en monoterapia, el paciente recibe además un periodo corto de tratamiento antiandrogénico para prevenir el «fenómeno de llamarada» (*flare*)<sup>16</sup>: cuando no se actúa así, la castración química provoca una reacción blástica regenerativa en las lesiones metastásicas óseas, apareciendo a veces también nuevas lesiones<sup>218</sup>.

Los análogos de LHRH también pueden administrarse en combinación con tratamiento antiandrogénico, lo que se denomina «bloqueo androgénico completo» (BAC). Esta alternativa terapéutica puede aplicarse como pauta hormonal inicial o tras fallar el tratamiento con castración de forma exclusiva<sup>4,16</sup>.

Revisiones de ECA (1++)  
Diferentes revisiones concluyen que el BAC proporciona una mejora (de alrededor del 3%) en la supervivencia a 5 años cuando se compara con castración<sup>219-224</sup>. Parece que este beneficio ocurre sólo en pacientes que toman antiandrógenos de tipo no esteroideo<sup>220-223</sup>.

Revisión de ECA (1+)  
Al estimar el efecto del BAC utilizando bicalutamida vs. castración, la mortalidad global mostró una pequeña diferencia estadísticamente significativa a favor del bloqueo<sup>225</sup>.

Revisiones de ECA (1++)  
La supervivencia cáncer-específica fue mejor con BAC que con orquidectomía, excepto si el BAC se hacía con acetato de ciproterona<sup>220,223</sup>.

Revisión de ECA (1++)  
Schmitt *et al.*<sup>219</sup> encontraron una SG a 5 años con diferencias significativas a favor del BAC comparado con castración.

Revisiones de ECA / ECA (1++)  
En distintas revisiones y en un estudio de Moinpour *et al.*<sup>226</sup> se ha encontrado más toxicidad para el BAC que para la castración: diarrea (9,7% vs. 1,8%), dolor gastrointestinal (74% vs. 1,6%), eventos oftalmológicos (29% vs. 5,4%), alteraciones emocionales a 3 y 6 meses y toxicidad hematológica<sup>220,222,223,226</sup>.

## 6.1.2. Hormonoterapia inmediata vs. diferida

El tratamiento con supresión androgénica se puede aplicar de manera inmediata (en el momento del diagnóstico de enfermedad ganglionar o

metastásica) o diferida (cuando aparecen signos y síntomas de evolución clínica)<sup>4,214</sup>.

Los estudios localizados presentan los resultados de pacientes con cáncer de próstata avanzado sin diferenciar si tienen afectación localmente avanzada o diseminada.

En el estudio de Jordan *et al.*<sup>227</sup> se compararon hormonoterapia diferida e inmediata en pacientes con cáncer de próstata *avanzado*. El análisis del subgrupo de los pacientes con metástasis mostró un hazard ratio de SG al año de HR = 1,29 (IC 95%: 0,83–2,02); a los 5 años fue un HR = 1,00 (IC 95%: 0,65–1,55) y a los 10 años fue un HR = 1,88 (IC 95%: 0,86–4,07).

ECA (1+)

En la publicación de Loblaw que presenta las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) relativas a esta tema, se presentan evidencias de resultados moderadamente mejores en la mortalidad cáncer-específica con el uso inmediato de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata avanzado, aunque para la mortalidad global no existen diferencias<sup>228</sup>.

Revisión sistemática de ECA (1+)

Nair *et al.*<sup>214</sup> incluyen estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con hormonoterapia (como tratamiento único o adyuvante a prostatectomía radical) antes de que se generalizara el uso del PSA como herramienta diagnóstica. En estos pacientes no se encontraron diferencias para la supervivencia cáncer-específica al comparar el tratamiento inmediato y el diferido.

Revisión sistemática de ECA (1+)

Dos publicaciones coinciden en concluir que la HT diferida es más coste-efectiva que la inmediata en pacientes con cáncer de próstata *avanzado*<sup>220,228</sup>.

Revisiones sistemáticas de ECA (1++/1+)

En el grupo de HT inmediata se presentaron con más frecuencia que en el de la HT diferida los siguientes efectos adversos: genitourinarios (48% *vs.* 13%), sofocos (59% *vs.* 0%), ginecomastia (22% *vs.* 2%) e incontinencia (43% *vs.* 30%)<sup>229</sup>. Con respecto a las muertes cardiovasculares, se encuentran resultados similares en los grupos de tratamiento inmediato y diferido<sup>227,230</sup>.

ECA (1+)

Se considera relevante valorar la utilización de la HT inmediata *vs.* diferida de forma distinta en pacientes sintomáticos y en pacientes asintomáticos.

Además, como la supervivencia cáncer-específica tiende a ser mayor en los pacientes con HT inmediata<sup>228</sup>, la esperanza de vida del paciente es un factor importante a considerar a la hora de decidir el tratamiento hormonal.

### 6.1.3. Hormonoterapia intermitente vs. continua

Al igual que en los pacientes con cáncer de próstata en progresión bioquímica, la utilización de hormonoterapia de supresión androgénica intermitente en varones con cáncer de próstata diseminado se ha justificado por diversas razones, como la mejoría de su calidad de vida en los periodos sin hormonoterapia, la disminución de costes y la posibilidad de retrasar la aparición de andrógeno-independencia del tumor pros-tático<sup>4</sup>.

Serie de casos (3) Lane *et al.*<sup>231</sup> encontraron que en una serie de pacientes con cáncer de próstata metastásico sometidos a tratamiento intermitente, la SG a 5 años fue del 70%.

ECA (1-) En el estudio de de Leval *et al.*<sup>216</sup> se incluyeron pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical, con cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada). Fueron sometidos a hormonoterapia intermitente vs. continua. La mediana de la tasa de progresión a los 3 años fue 7% vs. 38,9%. Se obtuvo una mortalidad cáncer-específica del 5,7% en los tratados con HT intermitente (mediana de seguimiento: 2,4 años). No se encontraron diferencias significativas al comparar HT intermitente vs. HT continua para el riesgo de progresión bioquímica (definida como PSA B10 ng/ml). En pacientes con Gleason >6, existió una tendencia a menor riesgo de progresión bioquímica en el grupo de HT intermitente<sup>216</sup>.

La mayoría de los pacientes que recibieron HT experimentaron efectos adversos leves-moderados propios de la supresión androgénica (sofocos, pérdida de libido y disfunción eréctil), que casi siempre desaparecieron al cesar el tratamiento hormonal<sup>216</sup>.

Se interrumpió el tratamiento a causa de toxicidad gastrointestinal severa en el 4,4% de los pacientes que recibieron HT continua y en el 2,9% del grupo de HT intermitente<sup>216</sup>.

En cuanto a la función sexual, en el estudio de Hering *et al.*<sup>232</sup> se obtuvieron mejores resultados para el grupo HT intermitente durante la interrupción del tratamiento hormonal.

ECA (1+)

Con respecto a las repercusiones económicas de ambos tratamientos, la guía de práctica clínica del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, apunta que la HT intermitente tiene probablemente menor coste que la continua a pesar de la necesidad de mayor monitorización<sup>16</sup>.

Opinión de expertos (4)

En lo relativo a la forma de administrar este tratamiento, en la serie de casos de Lane *et al.*<sup>231</sup> sólo se consideró la aplicación de HT intermitente a pacientes que habían recibido deprivación androgénica durante al menos 9 meses y habían alcanzado un PSA <4 ng/ml o una reducción del 90% de los niveles previos al tratamiento. Si en un paciente que había interrumpido la deprivación androgénica se alcanzaba un PSA >20 ng/ml, se le volvía a administrar otro ciclo de deprivación androgénica.

Serie de casos (3)

Existen estudios como el de Hussain *et al.*<sup>233</sup>, que comparan el tratamiento hormonal intermitente *vs.* continuo, pero sin resultados concluyentes.

#### 6.1.4. Hormonoterapia de segunda línea

En el esquema terapéutico que se sigue en esta guía se consideran dentro de la hormonoterapia de primera línea la castración (química o quirúrgica) o el bloqueo androgénico completo. Si comienza a fallar la castración, se añadirá un antiandrógeno. Si lo que pierde eficacia es el BAC, se retirará el antiandrógeno, actuación que tiene un efecto paradójicamente beneficioso (lo que se conoce como «síndrome de retirada del antiandrógeno»)<sup>4,17</sup>.

Si existe progresión bioquímica o clínica después de agotar las posibilidades de tratamiento hormonal de primera línea<sup>(o)</sup>, se considerará que existe andrógeno-independencia<sup>4,16,17</sup> tras comprobar que la testosterona está en niveles de castración.

---

(o) En algunos documentos, el fallo de la hormonoterapia de primera línea se considera «hormonorrefractoriedad», término que en esta guía indica fallo de todo tipo de hormonoterapia (de primera y segunda línea)<sup>4,16,17</sup>.

En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) puede plantearse iniciar tratamiento con quimioterapia citotóxica (QT, como docetaxel o estramustina) o con hormonoterapia de segunda línea: ketoconazol, progestágenos (como el AMP), estrógenos, corticoides, bicalutamida a altas dosis (150 mg/día) y otras maniobras hormonales<sup>4,16,17</sup>.

En la actualidad la quimioterapia de primera línea en pacientes con cáncer de próstata incluye el docetaxel (ver apartado 6.2), aunque también se han utilizado otras pautas de tratamiento utilizando fármacos como estramustina, mitoxantrone, vinorelbina o etopósido<sup>234</sup>.

ECA (1+)

En un estudio que comparaba acetato de medroxiprogesterona (AMP) vs. estramustina en pacientes con CPAI, no se encontraron diferencias para la progresión a 3 meses ni para la SG a 1 año; pero sí en el tiempo hasta progresión<sup>235</sup>.

Opinión de expertos (4)

El único ensayo clínico localizado cuyo objetivo fuera comparar HT de segunda línea vs. QT con docetaxel fue el ECOG 1899<sup>236</sup>, que tuvo que interrumpirse precozmente debido a su baja capacidad de reclutamiento (17 pacientes entre 2003 y 2005)<sup>237,238</sup>. Pocos de estos pacientes aceptan ser incluidos en un estudio experimental que compare directamente QT con docetaxel vs. HT de segunda línea<sup>238</sup>.

ECA (1++)

Se dispone de algunos estudios que evalúan la hormonoterapia de segunda línea o la quimioterapia con docetaxel en pacientes con CPAI, pero en ellos no se comparan directamente ambos tratamientos<sup>239-241</sup>.

ECA (1++)

En la publicación de Small *et al.*<sup>239</sup> se evalúan dos pautas de HT de segunda línea (ketoconazol 400 mg/día + hidrocortisona 40 mg/día + retirada de antiandrógeno vs. retirada de antiandrógeno) en pacientes con CPAI. Se obtuvieron unos resultados de supervivencia de 15,3 meses vs. 16,7 meses (diferencias no significativas).

ECA (1++)

Petrylak *et al.*<sup>240</sup> analizaron dos pautas de tratamiento QT (docetaxel + estramustina vs. mitoxantrone + prednisona), consiguiendo una SG de 17,5 meses vs. 15,6 meses (diferencias significativas).

ECA (1++)

En el estudio de Tannock *et al.*<sup>241</sup> se comparaban otras pautas de tratamiento QT (docetaxel vs.

mitoxantrone + prednisona). Se obtuvieron unos resultados de supervivencia de 18,9 meses vs. 16,5 meses (diferencias significativas).

Ryan *et al.*<sup>238</sup> enumeran una serie de argumentos que se han utilizado para abogar por una estrategia de tratamiento u otra. Entre los motivos que se han aducido para recomendar aplicar QT en cuanto el tumor se hace hormonorresistente se encuentran los siguientes:

- Se ha probado que la utilización precoz de QT es eficaz en otros tumores sólidos (mama, colorrectal), donde aplicarla inmediatamente después de cirugía se considera el tratamiento estándar cuando la enfermedad está diseminada.
- Según algunos autores, en fases más precoces de la enfermedad puede existir un menor número de células andrógeno-independientes, con lo que la QT tendría un mayor efecto acumulativo.
- Para algunos puede resultar éticamente inaceptable retrasar el ofrecimiento de un tratamiento que es capaz de prolongar la vida y reducir el dolor.

En cuanto a los argumentos que, según Ryan *et al.*<sup>238</sup>, se han utilizado para recomendar el empleo de QT únicamente en los pacientes con enfermedad avanzada y sintomática, están los siguientes:

- En el estudio TAX 327<sup>241</sup> no se encontraron diferencias significativas para el hazard ratio de mortalidad al comparar pacientes sintomáticos y no sintomáticos, lo que para algunos autores sugiere que retrasar el tratamiento con QT hasta que exista clínica no altera los resultados.
- El tiempo hasta progresión de la enfermedad inducido por la deprivación androgénica tiene una duración importante, incluso en pacientes con metástasis.
- Los tratamientos hormonales secundarios, como el ketoconazol, tienen cierta utilidad.

Opinión de expertos (4)

Opinión de expertos (4)

- Algunos mantienen que, aunque es posible que la proporción de respuestas a la hormonoterapia de segunda línea sea ligeramente menor que con la quimioterapia, cuando esta respuesta se consigue en un individuo (evaluada mediante PSA), la supervivencia final del paciente puede ser mayor. Por tanto, antes de ofrecer QT puede ser conveniente intentar primero un tratamiento hormonal de segunda línea, especialmente en pacientes con mayor carga de enfermedad y que no refieran dolor de origen tumoral significativo.
- Hay autores que opinan que es posible que la utilización de quimioterapia de forma precoz cause efectos adversos importantes y sea innecesaria en muchos pacientes puesto que no les aportaría beneficios significativos.
- Como no existe una QT de segunda línea estándar (actualmente la alternativa podría ser el mitoxantrone), algunos consideran que es mejor utilizar el docetaxel sólo cuando no exista otra posibilidad de tratamiento. Si no se hace así, según estos autores, es posible que la resistencia a este tratamiento aparezca demasiado pronto, dejando al paciente sin más alternativas de tratamiento que la paliación una vez el tumor se vuelve sintomático.

En conclusión, con la información disponible hasta el momento, es difícil saber si existen o no diferencias entre ambas alternativas de tratamiento en términos de eficacia o seguridad.

### Recomendaciones

A	En pacientes con cáncer de próstata diseminado en los que se indica hormonoterapia, se recomienda utilizar castración (quirúrgica o química) como tratamiento de primera línea.
D	En pacientes con cáncer de próstata diseminado sintomático, se recomienda tratamiento hormonal.
B	En pacientes con cáncer de próstata diseminado asintomático, la hormonoterapia puede ofrecerse de forma inmediata o diferida (a la aparición de síntomas).

M	En pacientes con cáncer de próstata diseminado y carga tumoral baja se puede valorar la supresión androgénica intermitente como una alternativa a supresión androgénica continua si hay buena respuesta al tratamiento hormonal inicial.
M	Para poder indicar hormonoterapia intermitente, el paciente debe haber recibido deprivación androgénica durante al menos 7 meses y haber alcanzado un PSA <4 ng/ml (estable o en descenso durante los meses sexto y séptimo) o una reducción del 90% de los niveles previos al tratamiento. El seguimiento se hará cada 6 meses. Los pacientes que interrumpen la deprivación androgénica volverán a recibir otro ciclo de supresión androgénica cuando lo soliciten, cuando el PSA se incremente o cuando aparezcan síntomas clínicos de enfermedad en progresión. Si tras el nuevo ciclo de deprivación androgénica se normaliza el PSA, puede volver a interrumpirse la hormonoterapia.
M	En pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente (en los que han fallado la supresión androgénica y el bloqueo androgénico completo) se puede ofrecer la aplicación de hormonoterapia de segunda línea antes de iniciar un tratamiento con quimioterapia.
M	<b>RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN:</b> A los pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente (con fallo de la supresión androgénica y el bloqueo androgénico completo), se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de la hormonoterapia de segunda línea, comparándola con la quimioterapia que haya demostrado eficacia.

## 6.2. Quimioterapia

### **Preguntas para responder:**

- En el paciente con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente, ¿qué es más eficaz y seguro para la mejora de la supervivencia global, la respuesta clínica o bioquímica, la supervivencia libre de progresión y la reducción de efectos adversos: estramustina, mitoxantrone, docetaxel, docetaxel-estramustina, vinorelbina o etopósido?

- En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente a los que se les va a dar quimioterapia, ¿es más eficaz y segura iniciarla en el momento de la progresión bioquímica o esperar a la progresión clínica?
- En el paciente con cáncer de próstata diseminado en progresión tras tratamiento hormonal al que se le va a dar quimioterapia, ¿se modifica la eficacia y la seguridad si se suprimen los agonistas LH-RH?

### 6.2.1. Elección de la pauta quimioterápica de primera línea

En los hombres con cáncer de próstata hormonorrefractario, se hace necesario evaluar otras alternativas terapéuticas. Una posibilidad es la quimioterapia (QT) citotóxica sistémica, cuyos resultados difieren según los fármacos utilizados. De manera estándar, tanto el docetaxel como el mitoxantrone se administran asociados a corticoides. Se puede utilizar prednisona o dexametasona<sup>234</sup>.

La revisión de Shelley *et al.*<sup>234</sup>, analiza el uso de QT en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), apenas presenta estudios que comparen entre sí la mayoría de estos fármacos.

Mitoxantrone + corticoide vs. corticoide

ECA (1+) El primer quimioterápico que se consideró estándar de tratamiento en pacientes con CPAI fue el mitoxantrone, analizado por varios estudios en los que se comparaba mitoxantrone (dosis 12–14 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) + corticoide vs. corticoide<sup>242-244</sup>.

ECA (1+) El uso de mitoxantrone consiguió una disminución significativa de la intensidad del dolor (descenso de 2 puntos en una escala de 6)<sup>244</sup>.

ECA (1+) También se consiguió un aumento de la calidad de vida en los pacientes tratados con mitoxantrone, debido a la mejoría del estado emocional, la disminución de trastornos familiares, menor frecuencia de dolor o la existencia de dolor menos intenso, aunque los criterios de dificultad en la función sexual y urológica favorecieron los tratados con hidrocortisona de forma exclusiva<sup>242</sup>.

ECA (1+) En otro estudio, las escalas de calidad de vida fueron generalmente mejores en los pacientes que

recibieron mitoxantrone y respondieron a la paliación del dolor<sup>244</sup>.

En pacientes asintomáticos, con una mediana de seguimiento de 22 meses, con el uso de mitoxantrone aumentó el número de pacientes que lograron una disminución de más del 50% en los niveles de PSA<sup>243</sup>.

ECA (1+)

Con la utilización del quimioterápico, se obtuvo un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, en el tiempo hasta progresión de la enfermedad<sup>242,243</sup>.

ECA (1+)

En ninguno de los tres estudios el mitoxantrone consiguió que la SG aumentara de forma significativa<sup>242-244</sup>.

ECA (1+)

Las toxicidades principales se asociaron con mitoxantrone e incluyeron neutropenia grado 3–4 (7%), náuseas y vómitos, alopecia (24%) y cardiotoxicidad (66%)<sup>244</sup>. En otro estudio, la cardiotoxicidad de grado 3–4 apareció en el 5% de los pacientes que recibieron mitoxantrone, y la toxicidad hematológica fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron el quimioterápico<sup>242</sup>.

ECA (1+)

#### Docetaxel + corticoide vs. mitoxantrone + corticoide

Los resultados de eficacia del docetaxel se compararon con el mitoxantrone (el quimioterápico de referencia en aquel momento) en el estudio de Tannock *et al.* de 2004<sup>241</sup>. Hubo dos pautas diferentes de administración del docetaxel: unos pacientes lo recibieron a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y otros mediante un régimen semanal (30 mg/m<sup>2</sup>/semana en un ciclo de 6 semanas). El mitoxantrone se administró a dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Se apreció una mejoría significativa en la SG con el régimen de docetaxel cada 3 semanas, comparado con el mitoxantrone.

ECA (1++)

También se observó una reducción significativa del dolor en los pacientes que recibieron el régimen de docetaxel cada 3 semanas, comparado con el mitoxantrone, pero no con el régimen semanal. La mediana de la duración de la respuesta al dolor no fue significativamente diferente entre los grupos.

La calidad de vida también mostró una mejoría significativa en los pacientes tratados con el régimen de docetaxel cada 3 semanas, comparado con los tratados con mitoxantrone.

La neutropenia grados 3 y 4 en los pacientes incluidos en el régimen de cada 3 semanas fue más frecuente, de forma significativa, que en los que recibieron docetaxel semanal o mitoxantrone, aunque la frecuencia de neutropenia febril fue menor de 4% en todos los grupos.

Hubo alta frecuencia de náuseas y vómitos en todas las pautas (38% a 42%). La diarrea fue significativamente más frecuente en los regímenes con docetaxel.

La interrupción del tratamiento con docetaxel se debió a fatiga, eventos musculoesqueléticos, cambios en las uñas, neuropatía sensorial e infección. En el grupo de mitoxantrone la razón principal fue la disfunción cardíaca.

#### Docetaxel + estramustina + corticoide vs. mitoxantrone + corticoide

ECA (1++)

La combinación de docetaxel y estramustina también ha sido comparada con el mitoxantrone en pacientes con CPAI. El estudio de Petrylak *et al.*<sup>240</sup> administró a un grupo docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> el día 2) y estramustina (280 mg/m<sup>2</sup> los días 1–5), y al otro grupo mitoxantrone (12 mg/m<sup>2</sup> el día 1). En el estudio de Oudard *et al.*<sup>245</sup> hubo 3 ramas de tratamiento: una que recibió docetaxel a dosis de 70 mg/m<sup>2</sup> (administrada el día 2 cada 3 semanas) y estramustina (280 mg/m<sup>3</sup> administrados en 3 dosis al día en los días 1–5); otra que recibió docetaxel a dosis de 35 mg/m<sup>2</sup> (los días 2 y 9, repitiendo esta pauta cada 3 semanas) y estramustina (la misma pauta), y otra que recibió mitoxantrone (12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas).

ECA (1++)

En el estudio de Petrylak *et al.*<sup>240</sup> se observó una mejoría significativa en la SG para los tratados con docetaxel y estramustina (17,5 meses vs. 15,6 meses,  $p = 0,02$ ). Sin embargo, en el estudio de Oudard *et al.*<sup>245</sup>, aunque la mediana de la SG fue mayor para los tratados con docetaxel (18,6 y 18,4 meses) que para los tratados con mitoxantrone (13,4 meses), no

se encontraron diferencias significativas entre los regímenes ( $p = 0,3$ ).

En cuanto al tiempo de progresión de la enfermedad, se encontraron mejorías significativas para los que recibieron tratamiento combinado<sup>240,245</sup>.

ECA (1++)

El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta del PSA (disminución de los niveles en al menos un 50%) fue mejor, de forma significativa, en los pacientes tratados con docetaxel y estramustina<sup>240,245</sup>.

ECA (1++)

Con respecto al alivio del dolor, en el estudio de Petrylak *et al.*<sup>240</sup> no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos cuando fue evaluado por los pacientes.

Sin embargo, en el estudio de Oudard *et al.*<sup>245</sup> hubo mejoría significativa en el índice de dolor para cada uno de los dos grupos en los que se incluía docetaxel (70 mg/m<sup>2</sup> y 35 mg/m<sup>2</sup>) cuando se compararon con mitoxantrone (40% y 29% vs. 17%). Se observó una mejoría significativa en el estado funcional del ECOG en los pacientes tratados con docetaxel comparado con mitoxantrone (60% y 48% vs. 28%, respectivamente).

ECA (1++)

Con la combinación docetaxel-estramustina se encontraron más efectos secundarios digestivos, náuseas y vómitos, infección, toxicidad metabólica y disfunción neurológica<sup>240</sup>. Además, se observó trombosis provocada por estramustina en el 7% en los pacientes tratados con docetaxel, a pesar de recibir tratamiento anticoagulante<sup>245</sup>.

ECA (1++)

La granulocitopenia grado 3 y 4 fue la toxicidad más frecuente en los pacientes tratados con docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> y con mitoxantrone (37% y 48%, respectivamente), aunque no se observó con la dosis inferior de docetaxel<sup>245</sup>.

Docetaxel + estramustina + corticoide vs. docetaxel + corticoide

La comparación de docetaxel-estramustina vs. docetaxel en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) y metastásico ha

ECA (1++)

sido evaluada por el estudio de Eynard *et al.*<sup>246</sup>, en el que se aplicaba docetaxel (70 mg/m<sup>2</sup> el día 2) y estramustina (280 mg/m<sup>2</sup> administrados en 2 dosis al día en los días 1–5) en un grupo de pacientes (n = 47), y docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> el día 1) en el otro (n = 44).

La respuesta en el PSA (disminución del nivel de PSA en B50% mantenida durante B3 semanas) fue: 68% [IC 95%: 55–81] vs. 30% [IC 95%: 16–43], con diferencias estadísticamente significativas. La mediana de la duración de la respuesta en el PSA fue de 6,0 meses en ambos grupos.

La mediana del tiempo hasta progresión fue de 5,7 meses [IC 95%: 4,7–6,8] vs. 2,9 meses [IC 95%: 2,0–6,9], y la mediana del tiempo de supervivencia de 19,3 meses [IC 95%: 14,6–25,9] vs. 17,8 meses [IC 95%: 11,8–20,9], ambas sin diferencias significativas.

La toxicidad hematológica y no hematológica, y la calidad de vida fueron similares en ambos grupos.

El 6% de los pacientes de los tratados de forma combinada tuvieron flebitis, posiblemente debida a estramustina. Hubo 1 paciente en cada grupo que decidió abandonar el estudio debido a toxicidad. Se produjo 1 muerte antes de 30 días relacionada con el tratamiento en el grupo de docetaxel, debida a edema pulmonar<sup>246</sup>.

Aunque los resultados en eficacia son similares, hay que tener en cuenta que en el estudio de Petrylak *et al.*<sup>240</sup> apareció un 15% de eventos cardiovasculares en el grupo de docetaxel-estramustina. Como se trata además de pacientes de edad muy elevada y con comorbilidades asociadas, se hace necesario valorar la necesidad de añadir estramustina al tratamiento con docetaxel, puesto que solamente aporta un aumento en la tasa de respuesta al PSA<sup>246</sup> a expensas de un posible incremento en la toxicidad.

### 6.2.2. Momento de iniciar la quimioterapia

Un aumento de los niveles de PSA es un signo que presume y anticipa la progresión de la enfermedad en el cáncer de próstata, y también sirve para valorar la respuesta al tratamiento instaurado. En pacientes con cáncer de

próstata andrógeno-independiente (CPAI) en los que se decide administrar quimioterapia (QT) citotóxica, se puede considerar hacerlo en el momento de la recidiva bioquímica o ante la progresión clínica<sup>4,16,17</sup>.

No se han localizado estudios que comparen directamente la utilización de QT en estas dos situaciones, puesto que la eficacia de la quimioterapia sólo se ha evaluado en el momento de la progresión clínica<sup>234</sup>.

En la guía de práctica clínica de la *European Association of Urology*<sup>4</sup> se recomienda instaurar un régimen de quimioterapia en el caso de pacientes con CPAI en los que aparecen dos aumentos consecutivos de PSA sobre los valores de referencia, y un nivel de PSA superior a 5 ng/ml. También se recomienda decidir el momento de iniciar el régimen de quimioterapia de forma individualizada.

Opinión de expertos (4)

### 6.2.3. Utilización de los agonistas LHRH junto con QT

En los pacientes con CPAI tratados con hormonoterapia de primera línea (supresión androgénica o bloqueo androgénico completo) en los que se decide aplicar QT citotóxica, existe la posibilidad de mantener el tratamiento con agonistas LHRH o retirarlo<sup>16</sup>.

No se han localizado estudios que comparen directamente estas dos alternativas de tratamiento, ni siquiera en la revisión Cochrane de Shelley *et al.* del año 2006<sup>234</sup> que analiza el uso de QT en pacientes con CPAI.

Dos revisiones no sistemáticas<sup>247,248</sup> recientes (2006 y 2007) incluyen un breve comentario sosteniendo que se puede continuar con el tratamiento de castración química, pero no presentan estudios controlados que sustenten esta afirmación.

La estrategia de manejo habitual de estos pacientes consiste en mantener el tratamiento con agonistas LHRH cuando se inicia el tratamiento con QT, lo que habitualmente se justifica por los profesionales sanitarios debido a la intención de que no haya una estimulación sobre las células hormonosensibles que puedan existir en el paciente.

Hay que tener en cuenta también que, cuando un paciente ha recibido tratamiento con agonistas LHRH durante largo tiempo y se retiran, los niveles de testosterona pueden tardar más de un año en recuperar sus valores normales.

## Recomendaciones

B	En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) y metastásico, cuando se plantea utilizar tratamiento quimioterápico se recomienda utilizar docetaxel (dosis 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas) con corticoide.
M	En pacientes con CPAI y metastásico, no se recomienda la asociación de docetaxel-estramustina de forma sistemática.
M	A los pacientes con recaída bioquímica, andrógeno-independencia, asintomáticos y sin enfermedad metastásica documentada se les puede ofertar un inicio precoz de quimioterapia, especialmente en el marco de ensayos clínicos aleatorizados.
M	<b>RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN:</b> A los pacientes con recaída bioquímica, andrógeno-independencia, asintomáticos y sin enfermedad metastásica documentada se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que comparen el inicio precoz de quimioterapia frente al inicio diferido.
M	En los pacientes con andrógeno-independencia en los que se decida utilizar quimioterapia, los agonistas LHRH pueden seguir aplicándose.
M	<b>RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN:</b> A los pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente a quienes se decida tratar con quimioterapia, se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de la quimioterapia de forma exclusiva comparada con quimioterapia asociada a agonistas de LHRH.

### 6.3. Bifosfonatos y radiofármacos

#### **Preguntas para responder:**

- En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿la intervención con bifosfonatos (ácido zoledrónico), frente a no hacer nada mejora la supervivencia libre de eventos óseos, el dolor óseo y la calidad de vida, y permite una disminución de las dosis de analgésicos?

- En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿permite la administración de radiofármacos un mejor control y/o una reducción del dolor óseo metastásico?

### 6.3.1. Bifosfonatos

En más del 80% de pacientes con cáncer de próstata avanzado aparecen metástasis óseas, en columna, pelvis, costillas y otras localizaciones. La mediana de supervivencia tras su aparición es de unos 3 años, y durante este periodo, los pacientes pueden sufrir dolor, hipercalcemia, fracturas óseas y compresión medular<sup>249</sup>.

Las metástasis óseas se asocian a la aparición de dolor y eventos esqueléticos<sup>250</sup>. En el cáncer de próstata son predominantemente osteoblásticas (formadoras de hueso). Parece que antes de que exista formación anormal de hueso aparece activación de la resorción osteoclástica (destructora de hueso), que se asocia con dolor óseo. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la resorción ósea<sup>249</sup>.

#### Densidad ósea y eventos esqueléticos

Hay evidencia consistente de que el tratamiento con bifosfonatos aumenta la densidad ósea de la columna lumbar en hombres que reciben hormonoterapia por cáncer de próstata. En los pacientes tratados con bifosfonatos se observó un aumento medio de la densidad ósea del 1–5% en el primer año del tratamiento hormonal. Sin embargo, en los que recibieron placebo o tratamiento estándar, se observó un descenso medio significativo de 0,4–4,9% durante el mismo periodo. La diferencia entre ambos grupos fue de aproximadamente el 5% a favor de los bifosfonatos<sup>251,255</sup>.

ECA (1+)

En pacientes con CPAI, los bifosfonatos lograron una modesta reducción de los eventos esqueléticos (como la aparición de fracturas patológicas, la compresión medular o la necesidad de tratamiento quirúrgico o radioterápico de las metástasis óseas) en comparación con el placebo: 37,8% vs. 43,0%; reducción absoluta del riesgo del 5,2%<sup>249</sup>.

ECA (1++)

Saad *et al.* han estudiado la utilización de ácido zoledrónico en pacientes con CPAI, con una alta tasa de pérdidas (oscilando entre 62 y 72% según el

ECA (1-)

grupo de tratamiento). En este estudio, el zoledronato a dosis de 4 mg produjo un descenso en la proporción de pacientes con eventos esqueléticos estadísticamente significativo cuando se comparaba con placebo. Sin embargo, cuando se comparaba ácido zoledrónico a dosis de 8 mg (posteriormente reducido a 4 mg) vs. placebo la diferencia no era significativa<sup>256</sup>. Además, el zoledronato redujo la incidencia de episodios esqueléticos un 36%<sup>257</sup>. Esta reducción fue máxima en los pacientes sin dolor<sup>258</sup>. Este bifosfonato retrasaba el primer episodio esquelético en más de 5 meses<sup>257</sup>. Se obtuvo un RR significativo para la proporción de pacientes con algún episodio esquelético cuando se comparaba ácido zoledrónico vs. placebo<sup>259</sup>.

ECA (1+/1-) Al comparar ácido zoledrónico vs. placebo o tratamiento estándar en pacientes con CPAI no aparecieron fracturas sintomáticas en el año posterior al inicio de hormonoterapia. En cuanto a las fracturas asintomáticas, no se observaron diferencias en las tasas de ambos grupos<sup>259</sup>.

ECA (1++) En pacientes con CPAI, las tasas de compresión espinal, cirugía ósea y radioterapia ósea no difirieron de forma significativa al comparar bifosfonato y placebo<sup>249</sup>.

Alivio del dolor

ECA (1++) En varones con CPAI hubo una tendencia no significativa a obtener mejores resultados con los bifosfonatos que con placebo para el alivio del dolor por metástasis óseas<sup>249</sup>.

ECA (1-) La utilización de ácido zoledrónico en CPAI a dosis de 8 mg produce una mejoría en la puntuación media de dolor a los 15 meses del tratamiento cuando se compara con placebo, pero no existen diferencias significativas si se compara este bifosfonato a dosis de 4 mg con placebo. No hubo diferencias significativas en las escalas de analgesia al comparar cada una de estas pautas de bifosfonato con placebo<sup>256</sup>.

ECA (1-) En varones con CPAI, el ácido zoledrónico, produjo reducciones significativas a largo plazo del dolor óseo, cuando se comparaba con placebo<sup>257</sup>.

La utilización de bifosfonatos en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente produjo un descenso del consumo de analgésicos, en comparación con placebo<sup>249</sup>.

ECA (1++)

### Supervivencia

En pacientes con CPAI, la mediana de tiempo de supervivencia fue 464 días para los pacientes tratados con placebo, 546 días para los pacientes que recibieron zoledronato a 4 mg, y 407 días para los pacientes que recibieron dosis de 8 mg<sup>256</sup>.

ECA (1-)

### Efectos adversos y calidad de vida

En hombres con cáncer de próstata metastásico tratados con deprivación androgénica, al comparar bifosfonatos *vs.* placebo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de aparición de efectos adversos severos<sup>252,254,255</sup>.

ECA (1+)

En pacientes con CPAI, el ácido zoledrónico produjo un deterioro de la función renal: 15,2% de los pacientes tratados a dosis de 4 mg y 20,7% de los que recibieron una dosis de 8 mg; 11,5% de los tratados con placebo<sup>256</sup>.

ECA (1-)

En pacientes con CPAI, la calidad de vida no difirió de forma significativa al comparar bifosfonatos y placebo<sup>249</sup>.

ECA (1++)

Una revisión sistemática<sup>260</sup> localizó 26 casos de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos que hubieran sido publicados en la literatura. No se observó relación clara entre la duración del tratamiento con bifosfonatos y la aparición de este evento adverso.

RS  
de casos (3)

A pesar de la baja frecuencia de osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos, existe una alerta de la Agencia Española del Medicamento sobre este efecto adverso, recomendando hacer una revisión dental previa y no someter al paciente a intervenciones dentales invasivas mientras está siendo tratado con bifosfonatos por vía parenteral<sup>261</sup>.

## 6.3.2. Radiofármacos

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) tienen metástasis óseas dolorosas. El estroncio-89 (Sr-89)

y el samario-153 (Sm-153) son radioisótopos emisores de radiación beta que se administran de forma intravenosa en estos pacientes<sup>4,16,262</sup>.

Alivio del dolor

ECA (1++)

Al comparar la disminución del dolor notificado en pacientes tratados con Sr-89 *vs.* placebo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos a largo plazo (1–3 años), pero sí se hallaron diferencias a corto plazo (5 semanas)<sup>263,264</sup>. Cuando se comparó Sr-89 *vs.* radioterapia externa (RTE) local, en algunos estudios se encontró menor dolor en el grupo tratado con Sr-89 + radioterapia (RT), aunque en otros no se encontraron diferencias<sup>265,266</sup>. Cuando se comparó Sr-89 + RT local *vs.* RT local, el dolor notificado fue similar en ambos grupos, aunque la aparición de nuevas localizaciones con dolor fue significativamente mayor en el grupo que recibió radioterapia externa<sup>267,268</sup>.

Opinión de expertos (4)

Parece que el Sr-89 es efectivo para el control del dolor en metástasis óseas en hasta el 70% de los pacientes<sup>17</sup>.

ECA (1++)

En el estudio de Sartor *et al.*<sup>269</sup> se observa que el uso de Sm-153 tiene efectos positivos en el dolor referido a 1–4 semanas después de iniciar el tratamiento, en comparación con placebo (coeficiente de correlación  $r = 0,78$ ;  $p < 0,0001$ ). Además, disminuye el uso de opioides a las 3–4 semanas de iniciar el tratamiento ( $p < 0,0284$ ).

El Sm-153 consigue una mayor proporción de pacientes en los que se consigue disminuir el dolor referido al iniciar el tratamiento (38% *vs.* 18%;  $p = 0,008$ ), en comparación con placebo. Lo mismo ocurre a las 4 semanas de iniciar el tratamiento (55% *vs.* 35%)<sup>269</sup>.

Supervivencia

ECA (1++)

Al comparar Sr-89 *vs.* RTE local, la SLPB fue comparable entre ambos grupos, y la SG, significativamente mayor en el grupo que recibió RTE<sup>267</sup>. Sin embargo, en un ensayo diferente que realizaba la misma comparación, la SG fue similar en ambos grupos<sup>268</sup>.

Al comparar Sr-89 vs. placebo, en el grupo tratado con Sr-89 se obtuvo mejor SG a 2 años<sup>264</sup>. Cuando se comparó Sr-89 + RT local vs. RT local no se encontraron diferencias en la SG<sup>265</sup>; pero cuando se comparaban Sr-89 + quimioterapia (QT) vs. QT se encontraron mejores resultados de SG para el grupo Sr-89<sup>270</sup>.

ECA  
(1++)

#### Efectos adversos y calidad de vida

El Sr-89 se asoció con toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia) en aproximadamente 30–50% de los pacientes que lo recibieron (normalmente moderada, grado A2)<sup>17</sup>.

En los ensayos clínicos aleatorizados que compararon Sr-89 vs. RTE local, la tasa de efectos adversos (toxicidad hematológica y náuseas o vómitos) fue similar en ambos grupos<sup>267,268</sup>.

ECA (1++)

El único efecto adverso asociado de forma estadísticamente significativa al Sm-153 en un ensayo fue mielosupresión temporal y leve<sup>269</sup>. En la guía de práctica clínica de la *European Association of Urology*<sup>4</sup> se concluye que el uso precoz de radioisótopos puede hacer más difícil la administración de quimioterapia, debido a que causan mielosupresión.

Diversos tipos  
de estudios  
(1++/4)

Al comparar Sr-89 + RT local vs. RT local no se encontraron diferencias significativas con respecto a la calidad de vida<sup>266</sup>.

ECA (1++)

En España, el uso de Sr-89 para el tratamiento de metástasis óseas sólo está autorizado para el cáncer de próstata. El Sm-153 está autorizado para ésta y otras neoplasias con afectación ósea, como mama o pulmón. Por este motivo, en nuestro país es frecuente que los Servicios de Medicina Nuclear tengan más experiencia en el uso del samario que del estroncio.

Aunque tanto el Sr-89 como el Sm-153 son emisores de radiación beta<sup>262</sup>, el Sm-153 también emite radiación gamma, permitiendo comprobar directamente la distribución del radiofármaco con una prueba de imagen tras el tratamiento, lo que no puede hacerse con el estroncio.

Parece que en pacientes bien seleccionados (cuando otros tratamientos analgésicos han fallado), el tratamiento con radiofármacos es eficaz para disminuir el dolor, aunque antes de proponerse su utilización debería haberse planteado el uso de quimioterapia de primera línea.

## Recomendaciones

B	No se recomienda el uso sistemático de bifosfonatos (ácido zoledrónico) como tratamiento preventivo de complicaciones óseas. Puede ofrecerse ácido zoledrónico (4 mg cada 3 semanas) en pacientes seleccionados, hormono-independientes y con metástasis demostradas.
A	En hombres con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), puede proponerse tratamiento con Sr-89 o con Sm-153 cuando exista un dolor óseo que requiera analgésicos de tercer escalón sin que se consiga un control adecuado del mismo. Para administrarlos es necesario que exista una fórmula hematológica correcta (>3.500 leucocitos y >150.000 plaquetas) y una gammagrafía ósea que demuestre metástasis óseas.