

**GUÍA DE MANEJO PARA EL TRATAMIENTO DEL
CARCINOMA AVANZADO DE LA PRÓSTATA**

Dr. Felipe Gómez
Dr. Alfonso Lattif
Dr. Adolfo Serrano
Dr. Camilo Andrés Medina
Dr. Jaime Andrés Cajigas

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de la Próstata causa cerca de 40.000 muertes por año en los Estados Unidos, siendo la segunda causa de muerte después del Carcinoma de Pulmón. En nuestro medio no contamos con estadísticas adecuadas pero es de presumir que la situación sea la misma. En Norteamérica la enfermedad se diagnostica mas frecuentemente en estadios iniciales o localmente avanzados.

En contraste, para nosotros la enfermedad se diagnostica mas frecuentemente en estadios avanzados, de allí que consideramos una prioridad para nuestro medio la elaboración de la guía orientada hacia enfermedad avanzada.

Desde los trabajos de Huggins y Hodges en 1941, sabemos de la dependencia androgénica de los cánceres de próstata. Tal es esta dependencia que la ablación hormonal es el tratamiento de primera línea en el manejo de la enfermedad avanzada; Aun así, esta modalidad terapéutica no es curativa, con el tiempo el 100% de los pacientes desarrolla enfermedad metastásica, usualmente múltiple. El tiempo medio de respuesta a la manipulación hormonal es de 12 a 16 meses para la enfermedad avanzada sintomática.

La población celular de los cánceres de próstata es heterogénea. El manejo de estos neoplasmas con ablación androgénica produce la regresión apoptótica de una porción de las células. Otras permanecen quiescentes, en estado g₀ y otras, que son andrógeno-independientes, continúan proliferando. La respuesta inicial a la ablación androgénica se caracteriza por caída de los niveles de PSA, regresión de la masa tumoral evaluable y mejoría de los síntomas asociados a la enfermedad.

La recaída, indicadora de la emergencia de células andrógeno independientes, se manifiesta por algunas o todas las siguientes características: aumento del PSA, aumento en la fosfatasa ácida, aumento de las lesiones visibles en la gammagrafía ósea, presencia o aumento de masas en tejidos blandos y empeoramiento de los síntomas asociados a tumor tales como dolor esquelético, fatiga, pérdida de peso y obstrucción de tracto urinario inferior.

Los urólogos, oncólogos y radioterapeutas que manejamos a estos pacientes vemos, que después de lograr la respuesta inicial en la enfermedad avanzada por medio de la manipulación hormonal en cualquiera de sus modalidades, hay recurrencia. Esto obliga a iniciar terapias de segunda

línea cuyo objetivo es la paliación para disminuir el dolor, preservar la movilidad y función, mantener la integridad esquelética y preservar tanto como sea posible la calidad de vida. En estos estadios avanzados, no contamos hasta el momento con modalidades terapéuticas que nos permitan prolongar la supervivencia y lo que se busca es mantener o mejorar la calidad de vida del paciente.

El uso de terapias de segunda línea, es decir posteriores a la recaída tumoral tras el bloqueo androgénico incluye un espectro de pacientes con comportamientos diferentes y que han sido tradicionalmente abarcados con el término D3. Entre ellos se encuentran pacientes con síndrome de supresión de antiandrógenos, pacientes que responden al uso de antiandrógenos asociados a la castración o al uso de agonistas LHRH, pacientes con respuesta al uso de corticoides y otros esteroides y por último el refractario a todo tipo manipulación hormonal. El estudio y manejo de esos pacientes sin discriminación va a conducir a confusión sobre la efectividad de las terapias.

Se recomienda abandonar el término D3 y clasificar los pacientes así:

Tabla

| Categoría | Factores tumorales | Factores del huésped |
|--|--|--|
| No expuesto a hormonas | Caída del crecimiento con: -Supresión de andrógenos -administración de antiandrógenos | Niveles fisiológicos de andrógenos en sangre |
| Andrógeno-independiente y hormono-sensible | Caída del crecimiento con -Bloqueo andrógenos adrenales -Corticoides -Antiandrógenos -Suspensión de antiandrógenos | Niveles de testosterona de castración |

| | | |
|---|---|---------------------------------------|
| Hormono-independiente, andrógeno-independiente y hormono-insensible | In sensible a manipulaciones hormonales | Niveles de testosterona de castración |
|---|---|---------------------------------------|

Scher H.I. et.al.. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: Refining the concept. *Urology* 46 (2): 142-147, 1995.

Una vez se desarrolla un tumor hormono-independiente, andrógeno-independiente y hormono-insensible la supervivencia es de 6 a 12 meses. El propósito de esta guía es el de ofrecer al Urologo Colombiano que está en la práctica clínica las herramientas suficientes para poder enfrentar al paciente que padece Carcinoma de la Próstata (CaP) con enfermedad avanzada.

Se pretende con esta guía ofrecer las opciones terapéuticas racionales con que contamos en la actualidad, y de acuerdo a las mismas, poder informar al paciente y a su familia las opciones de tratamiento, y las expectativas reales que tales manejos ofrecen.

METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda de meta-análisis, revisiones, pruebas clínicas controladas y artículos relevantes de la literatura publicada en inglés utilizando los siguientes términos: *carcinoma of the prostate, androgen deprivation, chemotherapy, ketoconazole, prednisone, radiotherapy, Estrontium-89, isotopes e immunotherapy*. Las bases de datos consultadas fueron Cochrane Library, MEDLINE y Pub Med,. Se hizo adicionalmente una búsqueda sobre los mismos términos para los años 1999 y 2000, incluyendo estudios randomizados controlados, meta-análisis, revisiones y reportes técnicos, para capturar estudios posiblemente no incluidos en el rango de las revisiones sistemáticas.

La información obtenida de estas búsquedas fue distribuida por temas entre el

grupo de revisores así: 1. Bloqueo androgénico. 2. Radiación local y sistémica. 3. Ketoconazole y Glucocorticoides 4. Quimioterapia 5. Inmunoterapia 6. Radiofármacos.

Obtenidos los resultados de las búsquedas y resultados se unieron en las actuales revisión y recomendación que fueron revisadas por el grupo que las elaboró.

El trabajo inicial se presentó a un consenso de urólogos en la ciudad de Bogotá y por último a otro nacional en el Congreso Nacional de Urología celebrado en Cartagena en octubre del 2000, lo que aquí se presenta es el resultado final.

CATEGORIZACIÓN DE LA EVIDENCIA

Para la categorización de las recomendaciones seguiremos la establecida por la Unidad de Epidemiología de la Universidad Javeriana y utilizadas en el proyecto ISS-ASCOFAME de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia, la cual transcribo a continuación:

- **Nivel I:** Evidencia obtenida de por lo menos un experimento clínico controlado, adecuadamente aleatorizado, o de un metaanálisis de alta calidad.
- **Nivel II:** Evidencia obtenido de por lo menos un experimento clínico controlado, adecuadamente aleatorizado, o de un metaanálisis de alta calidad pero con probabilidad alta de resultados falsos positivos o falsos negativos.
- **Nivel III.1:** Evidencia obtenida de experimentos controlados y no aleatorizados, pero bien diseñados en todos los aspectos.
- **Nivel III.2:** Evidencia obtenida de estudios analíticos observacionales bien diseñados tipo cohorte concurrente o casos y controles, preferiblemente multicéntricos y/o de más de un grupo de investigación.

- **Nivel III.3:** Evidencia obtenida de cohortes históricas (retrospectivas), múltiples series de casos tratados.
- **Nivel IV:** Opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica no cuantificada, o en informes de comités de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

• **Recomendación grado A.**

Existe evidencia *satisfactoria* (por lo general nivel I) que sustenta la recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración. En situaciones muy especiales, este grado se puede aceptar con evidencia derivada de niveles II o III cuando el evento es mortalidad, especialmente ante una enfermedad previamente fatal.

• **Recomendación grado B.**

Existe evidencia *razonable* (por lo general nivel II, III.1 o III.2) que sustenta la recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

• **Recomendación grado C.**

Existe *poca o pobre* evidencia (por lo general nivel III.3 o IV) que sustenta la recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

• **Recomendación grado D.**

Existe evidencia *razonable* (por lo menos general nivel II, III.1 o III.2) que sustenta excluir o no llevar a cabo la intervención para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

• **Recomendación grado E.**

Existe evidencia *satisfactoria* (por lo general nivel I) que sustenta excluir o no llevar a cabo la intervención por la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

1. BLOQUEO ANDROGÉNICO PARA CARCINOMA AVANZADO DE PRÓSTATA SENSIBLE A ANDROGENOS

Resultados

Tres revisiones sistemáticas (1,2,3) y dos meta-análisis (1,4) evalúan satisfactoriamente la literatura disponible desde 1966 hasta 2000 sobre los siguientes aspectos:

Comparación de monoterapias en el bloqueo androgénico.

Bloqueo androgénico máximo o combinado vs. monoterapia

Bloqueo androgénico temprano vs. diferido.

DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Nivel I de Evidencia. No existe diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad ni sobrevida libre de progresión, entre la Orquidectomía Bilateral, los análogos LHRH y el Dietilestibestrol (DES) a 3mg/día, para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico. Aunque no existen estudios que comparen directamente las diferentes moléculas de análogos de la LHRH, la evidencia indirecta sugiere que no existen diferencias significativas entre ellas.

Recomendación Grado A

En los pacientes con cáncer de próstata metastásico que inician terapia hormonal de primera línea se deben ofrecer la Orquidectomía, los análogos de la LHRH o el DES 3 mg/día como opciones de monoterapia igualmente eficaces.

Nivel de Evidencia I. Existe una tendencia hacia una menor sobrevida global al comparar la monoterapia con antiandrógenos no esteroideos y la castración quirúrgica o médica con análogos de la LHRH. Tres de ocho estudios comparativos desfavorecen el uso de monoterapia con antiandrógenos mientras que los 5 restantes no encuentran

diferencias significativas. Los estudios que comparan la monoterapia con acetato de ciproterona Vs. Orquidectomía o DES no muestran diferencias.

La suspensión del tratamiento por efectos secundarios es de 4 -10% con el uso de antiandrógenos (principalmente por intolerancia gastrointestinal) vs. 0 - 4% con el uso de análogos de la LHRH.

Recomendación Grado A

Los pacientes que inician terapia hormonal de primera línea con antiandrógenos no esteroideos como monoterapia, deben conocer la tendencia hacia una sobrevida menor y mayores efectos secundarios en comparación con la castración quirúrgica o médica con análogos de la de la LHRH.

Nivel de Evidencia I. Dos revisiones sistemáticas evalúan la evidencia disponible sobre 18 estudios (5,485 pacientes) y 20 estudios (6,320 pacientes) respectivamente. No existe diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global a 1 ni a 2 años entre los pacientes tratados con bloqueo androgénico máximo (castración quirúrgica o médica con análogos de la LHRH + antiandrógenos) en comparación con la castración quirúrgica o medica sin antiandrógenos asociados.

Tres estudios de 13 que reportan sobrevida global a 5 años informan una diferencia significativa en favor del bloqueo máximo o combinado que alcanza un 5%. La suspensión del tratamiento por efectos secundarios es > 10% en terapia combinada en comparación con 0 - 4% en la monoterapia. Un solo estudio provee datos sobre calidad de vida favoreciendo igualmente la monoterapia.

El significado clínico de esta diferencia estadísticamente significativa a 5 años en favor del bloqueo máximo es cuestionable, por la magnitud de la misma, la baja proporción de estudios con datos a 5 años y

la evidente desventaja en términos de efectos secundarios y costo.

Adicionalmente, para pacientes que hacen parte de un sub-grupo de buen pronóstico, no existe diferencia significativa en sobrevida entre la terapia combinada y la monoterapia.

Recomendación Grado A

Con base en la evidencia disponible no se recomienda el uso rutinario del bloqueo androgénico máximo o combinado como terapia hormonal de primera línea.

Nivel de Evidencia III.1. Tres estudios, dos del *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* y uno del *Medical Research Council*) proveen información sobre bloqueo androgénico temprano vs diferido en pacientes con cáncer localmente avanzado y metastásico. El meta-análisis no encuentra diferencia en sobrevida global a 5 años aunque el Intervalo de confianza 95% se aproxima a la significancia estadística. El Estudio del MRC informa diferencias significativas en la incidencia de eventos esqueléticos agudos en pacientes M1 en favor del tratamiento temprano (es decir pacientes asintomáticos) vs. el tratamiento diferido (es decir en pacientes sintomáticos). Lo anterior se considera especialmente relevante en pacientes de difícil seguimiento como es frecuente en nuestro medio.

Recomendación Grado B

En pacientes con enfermedad metastásica ósea detectada (sintomática y no sintomática) se recomienda el inicio del bloqueo androgénico al momento del diagnóstico.

Bloqueo Androgénico Intermitente

(Marco Teórico)

El efecto de muerte celular programada (apoptosis) inducido por la supresión

hormonal falla en eliminar completamente la carga tumoral de carcinoma prostático. No está claro si la generación de un estado de hormono-independencia ocurre entonces por mecanismos de diferenciación y adaptación celular o por selección de clones originalmente refractarios. Diversos modelos experimentales (carcinoma mamario Shionogi, Carcinoma prostático en la rata Dunning R 3327, Human LNCaP) han estudiado el efecto de la ablación y restitución secuenciales de los andrógenos (intermitencia), mostrando un aumento en el tiempo de progresión del tumor hacia la hormono-independencia.

Nivel de Evidencia III. La evidencia disponible hoy sobre ablación androgénica intermitente (AAI) proviene de cinco estudios (series de casos) no aleatorizados, con un escaso número de pacientes (total 195), que sugieren la viabilidad de la intermitencia en inducir múltiples respuestas clínicas y de PSA consecutivas, así como un evidente beneficio en la calidad de vida de los pacientes y en los costos .

No existe sin embargo evidencia sobre el efecto del la AAI en el tiempo de progresión clínica, ni en la sobrevida en comparación con el bloqueo permanente. En la actualidad se encuentra en curso un protocolo de fase III No. 9346 del SWOG, comparando orquiectomía o bloqueo androgénico máximo vs. Bloqueo máximo intermitente con goserelina+bicalutamida.

Recomendación Grado C

A pesar de las ventajas en calidad de vida y en los costos, la ablación androgénica intermitente debe considerarse como una modalidad de tratamiento en investigación en los pacientes con carcinoma de próstata metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

-
1. Schmitt B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001526.
 2. Seidenfeld J., Samson DJ., et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr 4; 132 (7) : 566-77.
 3. Evidence Report/ Technology Assessment No.4, Relative effectiveness and Cost- effectiveness of Methods of Androgen Suppression in the treatment of advanced prostatic cancer (AHCPR Publication No. 99-E012) [http:// www.ahcpr.gov/clinic/index.html#evidence](http://www.ahcpr.gov/clinic/index.html#evidence)
 4. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*.2000Apr29;355(9214):1491-8. PMID: 10801170; UI: 20259108.
 5. Tyrrell CJ, et al. Comparison of an LH-RH analogue (Goserelin acetate, 'Zoladex') with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: final survival results of an international multicentre randomized-trial. International Prostate Cancer Study Group. *Eur Urol*. 2000 Feb; 37(2): 205-11. PMID: 10705200; UI: 20171310.
 6. Hedlund PO. et al.Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 trial Study.*Urology*. 2000 Mar;55(3):328-33.
 7. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*. 1997 Feb;79(2):235-46.

1. RADIOTERAPIA LOCAL Y SISTÉMICA PARA LA PALIACIÓN DEL CARCINOMA AVANZADO DE LA PRÓSTATA

INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas constituyen la característica más común de diseminación del cáncer de próstata y usualmente presenta una forma diseminada de metástasis.

La historia natural del cáncer avanzado de próstata frecuentemente está asociada con el desarrollo de metástasis óseas dolorosas y los pacientes tienen una sobrevida media de solo 6 a 12 meses después del desarrollo de tal enfermedad. El objetivo de la terapia paliativa es aliviar el dolor, preservar movilidad y función, mantener la integridad esquelética y preservar la calidad de vida en la mejor forma posible. Las complicaciones que pueden ocurrir en metástasis óseas incluyen fracturas patológicas y compresión de la médula espinal. Puede ser necesario el tratamiento ortopédico para tratar las complicaciones estructurales de la destrucción ósea.

Aún cuando la irradiación hemicorporal ha sido usada para pacientes con metástasis múltiples dolorosas las dosis terapéuticas de irradiación hemicorporal están limitadas por toxicidad aguda: hipotensión, náusea, vómito, diarrea, neumonitis, alopecia y por toxicidad subaguda y tardía: severa toxicidad hematológica. Radiofármacos han sido desarrollados para controlar el dolor de metástasis óseas múltiples sin la toxicidad de la irradiación hemicorporal.

Radioterapia externa para metástasis óseas

La radioterapia externa es un método útil y costo - efectivo para aliviar el dolor en

pacientes con metástasis óseas. La dosis óptima y el programa de fraccionamiento (para radioterapia externa) se encuentra todavía en investigación.

Además hay incertidumbre en relación con la forma como se puede combinar más efectivamente la radioterapia con la quimioterapia, los radioisótopos y otras modalidades de tratamiento. (1) (2)

METODOLOGÍA

El proceso de búsqueda se hizo a través de Medline desde 1982 a 1999 con un cruce de radioterapia y cáncer de próstata.

La mayoría incluía combinación de bloqueo androgénico, marcadores bioquímicos, técnicas, histogramas de dosis - volumen y radioterapia. Otra búsqueda se hizo a través de la Biblioteca Cochrane de 1990 a 1999. Se identificaron en total 35 artículos que estudian la paliación de las metástasis óseas dolorosas de cáncer de próstata. Quince reportes fueron excluidos porque no se restringían al manejo de metástasis óseas dolorosas, o incluían metástasis óseas de otros órganos y combinaciones con bloqueo androgénico o metilprednisolona y veinte trabajos fueron incluidos. Doce trabajos comparaban diferentes programas de irradiación externa y ocho estudiaron radioisótopos. En los estudios de irradiación externa, se comparaban diferentes fracciones múltiples o fracciones sencillas con fracciones múltiples.

Resultados de las pruebas clínicas con Radioterapia

Nivel de evidencia II. Analgesia después de un mes de radioterapia, alivio completo o 50% del dolor.

La radioterapia produjo alivio completo en un mes en el 25% de los pacientes. Un

paciente de cada cuatro obtiene alivio completo que no lo hubiera obtenido sin la radioterapia. Un alivio del 50% del dolor se obtuvo en 35% de los pacientes en el término de un mes. El efecto analgésico del 50% en algún tiempo durante el estudio total se obtuvo en un 41% de los pacientes. En los estudios de fracciones sencillas el porcentaje medio de alivio del 50% del dolor fue de 48% y para los estudios de fracciones múltiples fue de 49%. Los resultados en el estudio mas grande (Tong 1982) muestran que la mitad de los pacientes que obtuvieron alivio completo les tomó mas de cuatro semanas y la duración media del alivio fue de 12 semanas. (1)

Recomendación grado B

La radioterapia externa se debe considerar como terapia de primera línea en el caso de metástasis óseas dolorosas en pacientes hormono-independientes. La radioterapia se considera costo efectiva en nuestro medio.

EFFECTOS ADVERSOS

No hubo diferencias obvias entre los diferentes grupos de fraccionamiento y no dolor en la incidencia de vomito, diarrea o fracturas patológicas.

DISCUSIÓN

La radioterapia puede obtener analgesia en las metástasis óseas dolorosas. Un poco mas del 40% de los pacientes puede esperar un alivio del 50% del dolor. Un poco por debajo del 30% puede esperar un alivio completo en un mes.

Las drogas analgésicas no son muy efectivas en el dolor por metástasis óseas, así que la radioterapia tiene un importante valor.

No hay todavía una diferencia clara entre la eficacia con los diferentes programas de fraccionamiento y más aún entre las diferentes dosis de un mismo programa. No hay análisis entre los tipos histológicos. La relación entre radiosensibilidad y probabilidad de éxito en la paliación no está clara.

La radioterapia para las metástasis óseas no es una materia fácil. Hay muchas diferencias entre los tipos de pacientes con diferentes grados de enfermedad y manejados con diferentes programas de radioterapia. El tratamiento con placebo no tiene justificación ética.

Uno de los problemas en el tratamiento de enfermedad refractaria en cáncer prostático metastásico es predecir cuales pacientes responderán al tratamiento con estroncio 89 si se tiene en cuenta el costo y la toxicidad de esta terapia. Varios estudios parecen concluir que como un suplemento a la EBRT para la paliación del dolor en cáncer de próstata metastásico es benéfico para el paciente y para los costos de los servicios de salud. (4)

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Tong D. Gillick L. Hendrikson F.
The palliation of symptomatic osseous metastases : Final results of the study by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 50 : 893. 899. 1982
- 2) Blitzer P.
Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 55 : 1468 - 1472. 1985
- 3) Robinson R. Preston DF. Schretelbein M.
Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases *JAMA*. 274 : 420 - 424. 1995
- 4) Schmidt GG Firusian N.
89. Sr For the treatment of incurable pain in patients with neoplastic osseous infiltrations. *Int. J. Clin Pharmacol ther Toxicol*. 9 - 199 - 205. 1974
- 5) Porter. AT. Et al.
Results of a randomized phase - III trial to evaluate the efficacy of strontium - 89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*. 25 (5) 805. 813. - 1993
- 6) A document for local expert groups in the United Kingdom preparing prostate management policy documents.
B.J.U. International 84 : 987 - 1014

3. KETOCONAZOL Y GLUCOCORTICOIDES PARA CARCINOMA AVANZADO DE PRÓSTATA SENSIBLE A HORMONAS

Ketoconazole

El ketoconazole es un derivado del imidazol que inhibe el citocromo p 450, una enzima de la cual depende la síntesis del ergosterol en los hongos. A dosis de 200 mg se produce la destrucción de estos.

Su efecto antiandrógeno fue descrito en 1981(2). A nivel del testículo el colesterol es convertido a pregnenolona, por la enzima 20-22 desmolasa. Esta a su vez es bloqueada por el ketoconazole, alcanzando en 48 horas niveles de castración de la testosterona. A nivel adrenal, los andrógenos son inhibidos por bloqueo de la 17,20 liasa y la 17 alfa hidroxilasa. (2)

Indicaciones de altas dosis de ketoconazole.

Coagulación intravascular diseminada o paraparesia aguda asociada con cáncer de próstata.

Cuando la orquiectomía quirúrgica o médica están contraindicadas.

Como terapia empírica para obtener mejoría rápida

Glucocorticoides

La supresión de la hormona adrenocorticotropa con la administración exógena de corticoides, disminuye indirectamente la producción adrenal androgénica. La dosis de corticoide requerida para la supresión de la secreción pituitaria de la hormona adrenocorticotropa es de 150 a 300 mg diarios. (3)

METODOLOGÍA

Se efectuó una revisión de la literatura médica existente, comprendida desde el año de 1980 hasta la actualidad, compilada en Medline y Cochrane. Un comité de especialistas seleccionó los artículos relevantes para el presente estudio, y posteriormente estableció su importancia clínica según los parámetros establecidos para análisis de la literatura según el nivel de evidencia. (4-15)

RECOMENDACIONES

Nivel de evidencia III. De acuerdo con la literatura revisada, se encuentra que el ketoconazole solo o asociado con corticoides, produce disminución significativa de los niveles de testosterona, a corto plazo y con efecto de corta duración en pacientes con carcinoma de próstata metastásico

Recomendación grado C

El Ketoconazol solo o asociado con corticoides, produce disminución significativa de los niveles de testosterona, a corto plazo y con efecto de corta duración en pacientes con carcinoma de próstata metastásico.

Nivel de evidencia III. Se reporta toxicidad hepática y gastrointestinal significativas así como ginecomastia. Aun así, estos efectos colaterales no llevan a un abandono significativo de la terapia ni contribuyen en forma significativa en la letalidad de estos pacientes.

Recomendación grado C.

El ketoconazole no se recomienda como monoterapia para el manejo del carcinoma de próstata avanzado dados sus efectos colaterales. Su beneficio se limita al manejo de las complicaciones agudas propias del carcinoma prostático

No hay evidencia clínica revisada que indique beneficio con la asociación de corticoides al manejo con ketoconazole.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 1997 nov 1 ; 80 (9) : 1755-9
2. ketoconazole therapy for advanced prostate cancer . *Journal of Urology* 1984 jul ; 132 (1) : 61 - 3
3. Treatment of advanced prostatic cancer, *Urologic Clinics of North America* . 1987 may ; 14 (2) : 353 - 71
4. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *Journal of Urology* 1997, april , 157 (4) : 1204 - 100
5. Hormonal ablation as effective therapy for carcinomatous meningitis from prostatic carcinoma . *Cancer* . 1994 april 1 ; 73 (7) 1892 - 4
6. Ketoconazole and lizarazole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer*, 1993 feb. 1 ; 71 (3 suppl) : 1068 - 73
7. Prostatic specific antigen for assesing response to ketoconazole and prednisone in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer . *Journal of Urology*. 1990 . Nov; 144 (5) : 1177 - 9
8. Ketoconazole as primary treatment of prostatic cancer. *British Journal of Urology* . 1988 may ; 61 (5) : 439 - 40
9. Inhibition of cholesterol synthesis by ketoconazole. *American Journal of Medicine* . 1986 apr; 80 (4) : 616 - 22
10. Objective response to ketoconazole therapy in patients with relapsed progressive prostatic cancer . *Br. J. Urol.* 1986 mar; 118 (3) : 45 - 41
11. Ketoconazole - induced increase in estradiol- testosterone ratio. Probable explanation for gynecomastia. *Arch. Intern. Med.* 1985 aug; 145 (8) : 1429 - 31
12. Adrenal hypofunction in patients taking ketoconazole. *Lancet*. 1985 jan. 5 ; 1 (8419) : 44 - 5
13. Ketoconazole for prostate cancer . *Lancet* 1984 sep. 22 ; 2 (8404) : 696
- The effects of ketoconazole on testosterone production. *Journal of Urology* 1984 sep. 132 (3) : 599 - 601
14. Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer . *Lancet* . 1984 aug. 25; 2 (8400): 433 5
15. Ketoconazole high dose in management of hormonally pretreated patients with progressive metastatic prostate cancer. *Urology*. 1989. M

4. QUIMIOTERAPIA PARA CARCINOMA DE PRÓSTATA AVANZADO HORMONOINSENSIBLE

METODOLOGÍA

Se utilizaron las bases de datos disponibles por Medline y Fundación Cochrane desde 1990 a 2000, se cruzaron las variables *Prostatic Carcinoma*, *Metastatic*, *Metastatic Chemotherapy*, de allí se obtuvieron 30 artículos para la revisión inicial. Se eligieron aquellos que incluían pruebas clínicas controladas, metanálisis y revisiones del tema. Se cruzaron los artículos con aquellos mencionados en las referencias para incluir la información disponible sobre el tema.

RESULTADOS

Nivel de Evidencia I. De los artículos revisados los cuales evalúan múltiples esquemas y combinaciones de agentes quimioterapéuticos, se consideró que en la combinación de prednisona y mitoxantrone (4) existe suficiente nivel de evidencia, como para considerar esta opción dentro de los esquemas de rutina en la práctica.

El esquema de tratamiento con prednisona y mitoxantrone es el único esquema que está aprobado por la FDA en el carcinoma de próstata hormono-independiente(4). En este estudio randomizaron 161 pacientes con enfermedad avanzada hormono-independiente y sintomática por dolor. En un brazo fueron asignados a recibir prednisona sola a dosis de 10 mg. día y en el otro a prednisona + mitoxantrone a dosis de 12 mg/m² de superficie corporal. El criterio primario de respuesta fue la mejoría del dolor y

como criterios secundarios se evaluaron disminución en el requerimiento analgésico en más del 50%, duración de la respuesta y sobrevida. La respuesta paliativa fue observada en 23 de 80 pacientes en prednisona + mitoxantrone y en 10 de 81 que recibieron prednisona sola, (P=0.01). El tiempo de respuesta fue superior en pacientes que recibieron mitoxantrone de 43 a 18 semanas con los que solo recibieron prednisona. No hubo mejoría de la sobrevida en este grupo de pacientes.

Los resultados anteriores están apoyados en el estudio de Kantoff(5), en el que se demuestra el beneficio terapéutico de esta combinación con mejoría del dolor pero no así en la sobrevida. Ellos incorporaron la medición del PSA como parámetro de mejoría y pudieron observar como una disminución de los valores del PSA en más del 50% está asociado con mejoría de la sobrevida de estos pacientes.

Recomendación grado A

Considerar el empleo de la combinación de Prednisona y Mitoxantrone para pacientes con enfermedad avanzada hormono-independiente y sintomática, que no hayan tenido respuesta a manejo paliativo con otras medidas terapéuticas.

Nivel de Evidencia I. Otros agentes quimioterapéuticos estudiados son el suramin y la asociación de este con prednisona a dosis de 40 mgs (6). En este se demostró mejoría de la respuesta al dolor en el grupo de suramin+hidrocortisona que en el de placebo + hidrocortisona de 43 al 28% (P 0.01), y mejoría del tiempo de respuesta de 69 a 240 días. El tiempo de respuesta en el grupo terapéutico fue mayor y representativo en aquellos que obtuvieron una disminución del PSA en más del 50%.

Otras múltiples combinaciones de agentes quimioterapéuticos han sido empleadas en el manejo de esta entidad. Dentro de estas la combinación de estramustina más vinblastina

ha demostrado beneficio terapéutico.(7). Nuevos agentes como el cisplatino y carboplatino se han investigado en este grupo de pacientes, siendo los resultados alentadores en pacientes con enfermedad agresiva(8). Se han reportado otras múltiples combinaciones de agentes quimioterapéuticos, como son estramustina+paclitaxel, estramustina+docetaxel, estramustina+etoposido, ciclofosfamida oral, ciclofosfamida+etoposido, estramustina+etoposido+platino, estramustina+etoposido+paclitaxel, adriamicina+ketoconazole, adriamicina+ketoconazole y vinblastina+estramustina: Son estudios bien diseñados pero con seguimiento limitado y escaso número de pacientes. Solo se deben considerar como opciones bajo condiciones experimentales.

Recomendación grado B
Considerar el empleo de otras combinaciones de agentes citotóxicos en pacientes con enfermedad avanzada y sintomáticos que sean incluidos en protocolos de investigación, o aquellos pacientes candidatos a quimioterapia paliativa, que presenten falta de respuesta o toxicidad severa al esquema anterior deban cambiar de esquema quimioterapéutico.

Nivel de evidencia I. Se debe tener presente es la del llamado Síndrome de supresión de los antiandrógenos. Este fenómeno, descrito por Kelly en 1993 (2), en el cual se observa la disminución del PSA al discontinuar el antiandrógeno está presente en cerca del 20% de los pacientes que estaban recibiendo flutamida como parte del tratamiento del CaP avanzado en

bloqueo androgénico total. Este mismo síndrome se ha descrito con los otros antiandrógenos tales como la bicalutamida y el Acetato de ciproterona. La respuesta a la supresión del antiandrógeno tiene una duración de 3 a 5 meses pero se han reportado casos con respuesta superior a los 2 años. Su mecanismo no está bien entendido pero puede ser atribuible a mutaciones inducidas por el antiandrógeno en el receptor androgénico en la célula tumoral (3).

Recomendación Grado A
En pacientes que estén recibiendo antiandrógenos como parte de la manipulación hormonal, y presenten evidencia de progresión de la enfermedad bien por síntomas clínicos o elevación del PSA, se debe suspender el antiandrógeno que esta recibiendo, y reevaluar la respuesta de la enfermedad a esta medida terapéutica.

DISCUSIÓN

En el curso del tratamiento del CaP avanzado todo paciente, llegará a la hormono-independencia inevitablemente, y esto es independiente de la modalidad terapéutica inicial y de su resultado que de esta se haya tenido.

Se debe iniciar por la confirmación de los niveles hormonales de castración, tomando una determinación de testosterona bien libre o total en suero. Existe una serie reportada en que en el 11% de las pacientes castrados no se habían logrado los niveles hormonales de castración y tuvieron respuesta a terapia con Dietilestilbestrol (1).

El paso siguiente consiste en considerar terapia hormonal de segunda línea entre las cuales se encuentran las mencionadas en esta revisión.

El empleo de agentes citotóxicos en el tratamiento del CAP avanzado y

homonorefractario esta descrito desde 1970 pero sus resultados fueron desalentadores. En la última década ha resurgido el interés por estos agentes como medida paliativa en los pacientes con CaP avanzado y sintomático. Nuevos parámetros de medición de la respuesta terapéutica como son el PSA y los índices de Calidad de Vida han demostrado respuesta de la enfermedad a agentes que se consideraban bajo otros parámetros inactivos.

Los diferentes esquemas utilizados solo han logrado hasta el momento modificar estos parámetros pero en ningún momento han demostrado prolongación de la expectativa de vida. Se puede concluir que la quimioterapia tiene un lugar en el manejo paliativo del CaP hormono-independiente. No se ha tenido aumento de la sobrevida con estos regímenes terapéuticos pero si mejoría objetiva de parámetros tales como dolor, calidad de vida y niveles de PSA.

Se considera que estas opciones deben estar entre las que ofrecemos a los pacientes con enfermedad avanzada

sintomática, se debe hacer el esfuerzo de crear clínicas de referencia para estos casos, racionalizando así los esquemas de tratamiento e incluyendo a los pacientes en cuestión en protocolos de investigación que permitan obtener datos locales de la respuesta a estos esquemas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klugo, R.C., Farah, R.A. and Cerny, J.C. Bilateral orchedectomy for carcinoma of the prostate: response of serum testosterone and clinical response to estrogen therapy. *Urology*, 17: 49, 1981.
2. Kelly, W.K. and Scher, H.I.: Próstata specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J.Urol.*, 149:607, 1993
3. Fenton, M.A., Shuster, T.D., Fertig, A.M. et al: Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res.*, #: 1383, 1997
4. Tannock, I.F., Osoba, D, Stochler, M.R.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end point. *J Clin Oncol* 6:1756-1764, 1996
5. Kantoff, P.W., Halabi, S., Conaway, M. et al : Hydrocortisone With or Without Mitoxantrone in Men With Hormone-Refractory Prostate Cancer: Results of the Cancer

5. INMUNOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA AVANZADO DE PRÓSTATA HORMONO INSENSIBLE

METODOLOGÍA

Se reunió la literatura sobre el tema mediante búsquedas en Medline desde 1990 hasta 2000, Medscape desde 1962 hasta 2000, Cochrane Collaboration desde 1990, Best evidence desde 1990, infotrieve desde 1995 y healthgate desde 1995. Se utilizaron los términos MESH *prostate cancer, immunotherapy, Vaccines*. Se excluyeron todos los artículos de investigación básica y solo se incluyeron estudios clínicos independientes de su estructura. No se obtuvieron referencias en Cochrane Collaboration ni en Best Evidence.

RESULTADOS

Se obtuvieron 4 referencias que corresponden a revisiones de la literatura. y en la cuales se revisan aspectos de inmunoterapia activa y pasiva así como terapia génica.

Ninguna de estas incluye metanálisis ni estudios clínicos aleatorizados. Todos los estudios incluidos en las revisiones son series de casos en general de fase uno.

DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Nivel de evidencia III. Las diversas modalidades de inmunoterapia podrán constituirse como posibilidades de manejo del cáncer de próstata en el futuro. Su desarrollo actual es todavía experimental.

Recomendación grado C

Las diversas modalidades de inmunoterapia podrían ser utilizadas como opción de manejo del carcinoma de próstata avanzado hormono-independiente en ámbitos experimentales.

BIBLIOGRAFÍA

-
1. Tjoa B. et.al. Vaccine therapy for prostate cancer. Urologic clinics of North America 26: (2) 365-374 , 1999
 2. Palapattu G. et.al. Gene Therapy for prostate cancer. Urologic clinics of North America. 26 (2) 353-363, 1999.
 3. Hwang L., Fein S. Prostate Cancer Vaccines: current status. Seminars in oncology 26 (2) 192-201, 1999.
 4. Harris D. et. al. Immunologic approaches to the treatment of prostate cancer. Seminar in oncology 26 (4): 439-447 1999.
 5. Rosenberg S, Lotze M. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. Annals of Surgery 210: 474, 1989.

6. RADIOFÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA AVANZADO DE PRÓSTATA HORMONO INSENSIBLE.

METODOLOGÍA

Se reunió la literatura sobre el tema mediante búsquedas en Medline desde 1990 hasta 2000, Medscape desde 1962 hasta 2000, Cochrane Collaboration desde 1990, Best evidence desde 1990, infotrieve desde 1995 y healthgate desde 1995. Se utilizaron los términos MESH *prostate cancer, radioisotopes rhenium, phosphorus, samarium, y strontium*. Se excluyeron todos los artículos de investigación básica y solo se incluyeron estudios clínicos independientemente de su estructura. No se obtuvieron referencias en Cochrane Colaboration ni en Best Evidence.

RESULTADOS

Se obtuvieron 21 referencias de uso de radiofármacos para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. De estas, tres (8,9,10) corresponden a estudios aleatorizados multicéntricos todos evaluando el uso de estroncio 89. Las demás referencias son series de casos evaluando el uso de estroncio y agentes quimioterápicos y reportes preliminares de uso de los demás radiofármacos.

DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Nivel de evidencia I. El estroncio es más efectivo que el placebo en el tratamiento del Cáncer de próstata metastásico hormono-independiente. Con placebo se tarda 20 semanas para

desarrollar un nuevo sitio doloroso mientras que con el estroncio el periodo es de 35 semanas. El PSA se dobla en 6 semanas para placebo vs 19 con estroncio. Hay así mismo disminución en el uso de analgésicos, mejoría en la actividad física, menos sitios nuevos de dolor óseo, reducción del APE, la fosfatasa alcalina y la fosfatasa ácida prostática. El uso de estroncio 89 postpone la necesidad de radioterapia externa en 35 semanas vs 20.3 en el placebo.

No hay diferencia en la sobrevida cuando se comparan el estroncio 89 y la radioterapia externa local o hemicorporal para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormono-independiente. Sí se observa que hay menos sitios nuevos de dolor cuando se compara con la radioterapia externa local o hemicorporal.

Recomendación grado A

En pacientes con Carcinoma de la próstata hormono-independiente son igualmente efectivos el estroncio 89 y la radioterapia externa local o hemicorporal para la paliación del dolor y para la prolongación de la sobrevida.

Nivel de evidencia III. La asociación de estroncio 89 y carboplatino sugiere una mejoría en la sobrevida, no siendo la diferencia estadísticamente significativa. La asociación con cisplatino puede disminuir el requerimiento analgésico con baja toxicidad. La asociación con doxorubicina sugiere una mejoría en la sobrevida. El uso de estroncio asociado a radioterapia externa es costo efectivo cuando se miden todos los gastos en que incurre un paciente refractario a las manipulaciones hormonales.

Recomendación grado C

La asociación de estroncio con carboplatino, cisplatino o doxorubicina podría mejorar la sobrevida de los pacientes con CAP hormono-

independiente. La asociación de estroncio a radioterapia externa podría disminuir los costos de manejo de los pacientes con CAP hormono-independiente.

Nivel de evidencia III. El uso de radioisótopos diferentes del estroncio 89 (fósforo 32, samario 153 EDTMP, renio-186 HEDP, yodo 131, estaño 117 e itrio90) ofrecen alguna mejoría transitoria en el tratamiento del carcinoma de la próstata hormono-independiente manifiestas como disminución del dolor o disminución en el número de metástasis

Recomendación grado C
El uso de radioisótopos diferentes del estroncio 89 en carcinoma de la próstata hormono-independiente podría ser una opción en ámbitos experimentales.

Nivel de evidencia II. Los ensayos clínicos con estroncio utilizaron la reducción del dolor como el punto final para valorar la eficacia. Los radioisótopos solos produjeron un alivio similar a la radioterapia.

El hallazgo más notable fue un significativo menor número de nuevos sitios dolorosos en los grupos de estroncio 89 comparados con los controles. Tanto la irradiación hemicorporal como los radioisótopos tienen la potencialidad de reducir los nuevos sitios de dolor. (5)

Recomendación grado B
La Terapia con estroncio – 89 debe ser considerada para el manejo del dolor óseo secundario a compromiso metastático de carcinoma de próstata hormono-independiente como de segunda línea, por razón de su costo.

Los radioisótopos tienen mayor toxicidad hematológica. Las estimaciones de calidad de vida fueron mejores para radioterapia y estroncio 89 que para radioterapia y placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedland J. Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease. *Urologic Clinics of North America* 26 (2): 391-399, 1999.
2. Silberstein E., Elgazzar A., Kapilivsky A.. Phosphorus-32 radiopharmaceuticals for the treatment of painful osseous metastases. *Seminars in nuclear medicine.* 22(1) 17-27, 1992.
3. Robinson R., Preston D. Et.al. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 274 (5)420-424, 1995.
4. Laing AH, Ackery DM Baylly RJ, et.al. Strontium Chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *British Journal of radiology* . 64 816 822, 1991.
5. De Klerk J.M., ZonnenbergBA, et.al., Dose escalation Study of rhenium 186 hidroxyethylidene diphosfonate in patients with metastatic prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine.*21 1114 1120 , 1994.
6. Krishnamurthy G.- Et. Al. Pharmacokinetics and imaging characteristics in patients with metastatic bone pain. *Journal of Nuclear Medicine* 38 (2 230-237, 1997.
8. Bolger JJ, Dearnaley DP, Kirk D..Strontium 89 versus external beam radiotherapy in patients with painful bone metastasis secondary to prostate cancer. Preliminary report of a multicenter trail. *Seminars in oncology* 20 (3) 32-33 1993.
9. Quilty PM, Kirk D., Bolger JJ et al. A comparison of the palliative effects of strontium 89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiotherapy and oncology* 31 (1) 33-40 1994.
10. Porter At. McEwan A.J. et.al. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium 89 adyuvant to local field irradiation in the management of endocrine resistan metastatic prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology and physics* 23 (3) 207 -214, 1992.
11. Sciuto R. Maini CL, Tofani A. Radiosensitation with low dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotope therapy with strontium . *Nuclear medicine.* 17 (8) 1996.
12. Tu. S.M. et.al. Strontium combined with doxorubicin in the treatment of patients with androgen independent prostate cancer. *Urol oncol.* 2 (1) 1997.
13. Malmbergl. Persson u, ask A. Painful bone metastasis in hormone refractory prostate cancer . economic costs in strontium 89 and or external radiotherapy. *Urology* 50: 747 753 1997.
14. Mertens W. Porter A. Reid R. Strontium and low dose infusion cisplatin in patiens with hormone refractory prostate carcinoma. PrelimInary Report. *JournAL of Nuclear Medicine* 33 (8) 1992.
15. Robinson R. Preston DF. Schretelbein M. Stroution 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases *JAMA.* 274 : 420 - 424. 1995
16. Schmidt GG Firusian N. 89. Sr For the treatment of incurable pain in patients with neoplastic osseous infiltrations. *Int. J. Clin Pharmacol ther Toxicol.* 9 - 199 - 205. 1974

RECOMENDACIONES

1. Recomendación Grado A

En los pacientes con cáncer de próstata metastásico que inician terapia hormonal de primera línea se deben ofrecer la Orquidectomía, los análogos de la LHRH o el DES 3 mg/día como opciones de monoterapia igualmente eficaces.

2. Recomendación Grado A

Los pacientes que inician terapia hormonal de primera línea con antiandrógenos no esteroideos como monoterapia, deben conocer la tendencia hacia una sobrevida menor y mayores efectos secundarios en comparación con la castración quirúrgica o médica con análogos de la de la LHRH.

3. Recomendación Grado A

Con base en la evidencia disponible no se recomienda el uso rutinario del bloqueo androgénico máximo o combinado como terapia hormonal de primera línea.

4. Recomendación Grado C

A pesar de las ventajas en calidad de vida y en los costos, la ablación androgénica intermitente debe considerarse como una modalidad de tratamiento en investigación en los pacientes con carcinoma de próstata metastásico.

5. Recomendación Grado B

En pacientes con enfermedad metastásica ósea detectada (sintomática y no sintomática) se recomienda el inicio del bloqueo androgénico al momento del diagnóstico.

6. Recomendación grado B

La radioterapia externa se debe considerar como terapia de primera

línea en el caso de metástasis óseas dolorosas en pacientes hormono-independientes. La radioterapia se considera costo efectiva en nuestro medio.

7. Recomendación grado C

El Ketoconazol solo o asociado con corticoides, produce disminución significativa de los niveles de testosterona, a corto plazo y con efecto de corta duración en pacientes con carcinoma de próstata metastásico.

8. Recomendación grado C.

El ketoconazole no se recomienda como monoterapia para el manejo del carcinoma de próstata avanzado dados sus efectos colaterales. Su beneficio se limita al manejo de las complicaciones agudas propias del carcinoma prostático.

9.Recomendación grado A

Considerar el emplear la combinación de Prednisona y Mitoxantrone para pacientes con enfermedad avanzada hormono-independiente y sintomática, que no hayan tenido respuesta a manejo paliativo con otras medidas terapéuticas.

10. Recomendación grado B

Considerar el empleo de otras combinaciones de agentes citotóxicos en pacientes con enfermedad avanzada y sintomáticos que sean incluidos en protocolos de investigación, o aquellos pacientes candidatos a quimioterapia paliativa, que presenten falta de respuesta o toxicidad severa al esquema anterior deban cambiar de esquema quimioterapéutico.

11. Recomendación Grado A

En pacientes que estén recibiendo antiandrógenos como parte de la manipulación hormonal, y presenten evidencia de progresión de la enfermedad bien por síntomas clínicos o elevación del PSA, se debe suspender el antiandrógeno que esta recibiendo, y reevaluar la respuesta de la enfermedad a esta medida terapéutica.

12. Recomendación grado C

Las diversas modalidades de inmunoterapia podrían ser utilizadas como opción de manejo del carcinoma de próstata avanzado hormono-independiente en ámbitos experimentales.

13. Recomendación grado A

En pacientes con Carcinoma de la próstata hormono-independiente son igualmente efectivos el estroncio 89 y la radioterapia externa local o hemicorporal para la paliación del dolor y para la prolongación de la sobrevida.

14. Recomendación grado C

La asociación de estroncio con carboplatino, cisplatino o doxorubicina podría mejorar la sobrevida de los pacientes con CAP hormono-independiente. La asociación de estroncio a radioterapia externa podría disminuir los costos de manejo de los pacientes con CAP hormono-independiente.

15. Recomendación grado C

El uso de radioisótopos diferentes del estroncio 89 en carcinoma de la próstata hormono-independiente podría ser una opción en ámbitos experimentales.

16. Recomendación grado B

La Terapia con estroncio – 89 debe ser considerada para el manejo del dolor óseo secundario a compromiso metastático de carcinoma de próstata hormono-independiente como de segunda línea, por razón de su costo.