

LOGO

UNAM

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudio de postgrado
E Investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

Experiencia en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos
con el Tratamiento de bloqueo androgénico intermitente para los pa-
cientes con Cáncer de la Próstata y su comparación con el bloqueo
Androgénico continuo

Trabajo de Investigación que presenta :

JULIAN ALBERTO ARIAS SERRATO

Para obtener el Diploma de la Especialidad :

UROLOGIA

Asesor de Tesis :

DR MARTÍN LANDA SOLER

LOGO

ISSSTE

ISSSTE

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

“A Jesucristo nuestro señor por ser mi guía , mi apoyo y mi luz en todo el trayecto ya que nada de ésto hubiera sido posible sin su ayuda , ni su aliento ,te amo Señor...! muchas gracias ¡“ .

INDICE DE CONTENIDO

| | | |
|-------|---------------------------------|--------------------------------|
| 1. | INTRODUCCIÓN | |
| 2. | JUSTIFICACIÓN | |
| 3. | OBJETIVOS | |
| 4. | MARCO REFERENCIAL | |
| 5. | PROBLEMA | |
| 6. | HIPOTESIS | |
| 7. | DISEÑO | |
| 7.1 | Tipo de investigación | |
| 7.2 | Grupos de estudio | |
| 7.3 | Tamaño de la muestra | |
| 7.4 | Criterios de Inclusión | |
| 7.4.1 | | Grupo A |
| 7.4.2 | | Grupo B |
| 7.5 | Criterios de Eliminación | |
| 7.6 | Cédula de Recolección de datos | |
| 7.7 | Metodología | |
| 7.7.1 | | Descripción |
| 7.7.2 | | Medidas y Escalas Estadísticas |
| 7.8 | Descripción General del Estudio | |
| 8. | RESULTADOS | |
| 9. | ANALISIS | |
| 9.1 | Descriptivo | |
| 9.2 | Inferencial | |
| 10. | DISCUSIÓN | |
| 11. | CONCLUSIONES | |
| 12. | BIBLIOGRAFIA | |

RESUMEN

Objetivos . Exponer la experiencia con el uso de bloqueo androgénico intermitente (BAI) para el tratamiento médico de los pacientes con cáncer de la próstata y establecer una comparación del mismo con el bloqueo androgénico continuo .

Métodos . Un total de 52 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de la próstata fueron divididos en dos grupos : el grupo A compuesto de 26 pacientes los cuales recibieron tratamiento con bloqueo androgénico intermitente de primera línea y el grupo B de control los cuales recibieron tratamiento con bloqueo androgénico también pero continuo ,los dos grupos fueron evaluados y comparados en tres puntos principales que fueron hormonoindependencia (HI) ,calidad de vida y control oncológico de la enfermedad por espacio de 26 meses con una mediana de seguimiento de 18 meses.

Resultados . Los pacientes en promedio estuvieron por encima de la séptima década de la vida y en estadio temprano de la enfermedad pocos habían tenido tratamiento previo local antes de iniciar el manejo con bloqueo hormonal. El grupo A presentó importantes y favorables diferencias con respecto al grupo B en los términos de prolongamiento del tiempo de latencia para el desarrollo de HI y calidad de vida pero no presentaron variaciones significativas en cuanto a control oncológico este fue similar en ambos grupos . no hubo mortalidad cáncer específica ni progresión tumoral.

Conclusiones . En nuestra experiencia el BAI supone importantes ventajas sobre el bloqueo androgénico continuo en términos de periodo de latencia para el desarrollo de HI y calidad de vida .

ABSTRACT

Objectives . To expose the experience with intermittent androgen deprivation (IAD) for prostate cancer's treatment and to establish a comparison between former and the continuous androgen deprivation (CAD) .

Methods . A total of 52 patients who had prostate cancer were divided into two groups : group A comprised 26 patients who received treatment with IAD and the group B comprised of 26 patients too who received treatment with CAD both were tested and compared themselves about 3 main items for 26 months , all those items were androgen – independent state , quality of life and the disease's Oncologic control . The median follow up was 18 months.

Results . Most patients were older than 70 and did not have any advanced disease, some of them had had previous local treatment for their prostate cancer even as they started their treatment with androgen blockade. Group A had more favorable characteristics than Group B in terms of : delaying the androgen-independent state and improving the quality of life but as to the disease's Oncologic control there weren't any differences Between two groups , there was neither cancer specific mortality nor progression.

Conclusions. In our experience IAD holds significant advantages over CAD for prostate cancer treatment in terms of delaying the androgen-independent state and improving the quality of life .

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la próstata constituye un grave problema de salud pública y su incidencia ha aumentado en forma considerable durante las últimas décadas siendo ésta la primera causa de cáncer en el hombre y la segunda causa de mortalidad por cáncer después del Adenocarcinoma pulmonar en los Estados Unidos de Norteamérica .A nivel nacional si bien los datos estadísticos están dispersos y por consiguiente no hay todavía un consenso general entre las diferentes fuentes epidemiológicas se calcula sin embargo que para el 2008 habrán entre 150 a 200,000 nuevos casos de la enfermedad conservando por tanto está neoplasia su primera posición entre los cánceres que afectan a nuestra población del sexo masculino (13,17) . En las últimas décadas las campañas sobretodo las efectuadas en los países desarrollados de promoción y prevención para la detección precoz del Cáncer prostático donde entre otras medidas se estimula a la práctica del tacto rectal a edades mucho más tempranas que las estipuladas por la organización mundial de la salud (OMS) para aquellos hombres con antecedentes heredofamiliares positivos para la enfermedad así como el uso masivo del Antígeno prostático específico (APE) como principal método de screening para la detección de la enfermedad han permitido su diagnóstico en estados más tempranos favoreciendo así mejorías significativas en sus índices tanto pronósticos como terapéuticos sin embargo y muy pese a ello la mortalidad por el Cáncer prostático no ha disminuido sino que se mantiene invariable e incluso con tendencia al aumento en algunos países de Europa, los Estados Unidos , Centro y Suramérica (17) . En términos generales las opciones terapéuticas existentes en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad se han dividido en dos grandes grupos de acuerdo principalmente a su estadio patológico y en consecuencia vamos a tener entonces las que son con fines curativos como la prostatectomía radical , la radioterapia y la braquiterapia las cuales son utilizadas solas ó en conjunto para los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad y las que se reservan para los estados avanzados de la misma amén de otras indicaciones específicas que obran para cada caso en particular como son entonces el bloqueo hormonal bien sea quirúrgico (Orquiectomía deprivativa) ó médico con medicamentos de primera y de segunda líneas y el tratamiento quimioterápico con agentes como la Mitoxantrona ó el Doxetacel entre otros los cuales son utilizados únicamente con fines paliativos puesto que independientemente de la modalidad llevada a cabo la sobrevida promedio de los pacientes con Cáncer prostático en estado avanzado ó en estado hormonorefractario (D3 del sistema de estadificación de Whitmore – Jewett) ó aquellos que progresan a un estado de hormono – independencia (osea aquellos pacientes que se hacen resistentes al bloqueo androgénico de primera línea con medicamentos bloqueadores de los receptores androgénicos periféricos no esteroideos usados solos ó en combinación con agonistas de la LH RH) se mantiene invariable oscilando entre los 2 y los 3 años después del diagnóstico de acuerdo a las diferentes series reportadas en la bibliografía universal sin que haya hasta el momento una estrategia terapéutica que sea lo realmente eficaz para modificar tales índices (1,3,7,8,13,17) .La ablación androgénica sobretodo cuando el tratamiento es de varios años pueden traer como consecuencia la aparición de una variedad de efectos adversos en el paciente que afectan su calidad de vida entre los que se incluyen tuforadas , fatiga ,náusea, diarrea , osteoporosis con posibilidad de fracturas patológicas, obesidad, atrofia muscular , ginecomastia ,depresión , pérdida de la libido y disfunción eréctil entre otros . Las posibilidades terapéuticas ante el estado D3 ó ante el estado de hormono – independencia (HI) como son el uso de un bloqueo hormonal de segunda línea y/o el tratamiento quimioterápico son todavía muy limitadas y poco efectivas en términos de prolongación del tiempo de supervivencia aún pese a las esperanzas últimamente suscitadas a razón de los nuevos avances hechos en materia de la industria farmacéutica con el ingreso de taxanes de última generación más efectivos y la inmunoterapia con el uso de células madre y de células clonales linfocíticas ultraselectivas en cuanto a su accionar citolítico contra las células tumorales todas ellas sin embargo en fase de experimentación hasta el momento (9,13,17,18) .

JUSTIFICACIÓN

A) Aportar un estudio prospectivo controlado y comparativo entre el bloqueo androgénico intermitente y el continuo en los términos de periodo de latencia para el desarrollo de HI, control oncológico y calidad de vida .

B) Poder llegar a una unificación de conceptos y procedimientos que permita diseñar en el HRLALM un protocolo de manejo el cual sea racional ,útil ,práctico, eficaz , seguro y al alcance de los residentes de la especialidad en periodo de entrenamiento para así abordar el tratamiento con bloqueo hormonal de los pacientes con cáncer prostático de acuerdo a las variables individuales de cada caso en particular.

C) Intentar ratificar mediante ésta investigación las ventajas económicas que conllevarían para el Instituto para la seguridad social y de servicios de los trabajadores del Estado (ISSSTE) el uso protocolario del bloqueo androgénico intermitente como una modalidad terapéutica importante a considerar dentro del arsenal de tratamiento médico existente en la actualidad para el manejo del cáncer prostático .

OBJETIVOS

Exponer la experiencia con el uso de bloqueo androgénico intermitente para el tratamiento médico del cáncer de la próstata en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos , hacer una comparación del mismo con el bloqueo androgénico continuo y comprobar si el uso del bloqueo androgénico intermitente prolonga más el tiempo de latencia para el desarrollo del estado de hormono-independencia (HI) que el bloqueo continuo. .

MARCO REFERENCIAL

El cáncer de próstata es el cáncer más común diagnosticado y la segunda causa de muerte en hombres en los Estados Unidos de Norteamérica (1,2,3) .A nivel mundial es la cuarta causa de malignidad masculina más común variando tanto su incidencia como las tasas de mortalidad notablemente de acuerdo a la distribución geográfica como en el caso de los países Escandinavos quienes tienen éstos índices muchísimo más elevados que los países del sur de Europa mientras que los países asiáticos como la China y el Japón tienen las tasas más bajas de incidencia y de mortalidad por la enfermedad (1). Se han identificado varios factores de riesgo para el cáncer prostático a saber : 1. La edad: está visto que a mayor edad mayor riesgo de padecer Cáncer de la próstata y se dice que antes de los 40 años la probabilidad es de 1/10000 , para hombres entre 40 y 59 años es de 1/103 y para hombres entre 60 y 79 años la probabilidad es de 1/8 (2,3) . 2. Los factores hereditarios : Una historia familiar positiva para Cáncer de la próstata también aumenta el riesgo relativo de padecerlo (1,2,3) siendo diferente sí hay uno ó mas antecedentes familiares positivos para la enfermedad siempre y cuando éstos parientes sean del primer grado de consanguinidad de manera que se dice que si hay solo un pariente de primer grado afectado el riesgo relativo de desarrollar Cáncer de la próstata es dos veces mayor mientras que si hay 2 ó 3 parientes de primer grado afectados el riesgo relativo se duplica y hasta se cuadruplica siendo de 5 y 11 veces mayor respectivamente (1) . También se ha visto que el desarrollo de Cáncer prostático de tipo familiar tiene un patrón de herencia mendeliano del tipo Autógeno Dominante y se presenta a más tempranas edades que las habituales siendo de un curso natural mucho más agresivo (1), de otro lado también se ha visto que aunque el Cáncer de la próstata solo el 10% tiene un patrón de herencia determinado porque el resto es de orden multifactorial hay participación en su etiología de genes polimórficos más comúnmente de

baja penetrancia los cuales contribuyen al desarrollo del cáncer prostático mediante codificación para enzimas convertidoras de testosterona en una dihidrotestosterona más potente y dentro de ellos tenemos como los principales : El gen tipo 2 de la 5 alfa reductasa y el gen de la 23 beta hidroxisteroide deshidrogenasa (1) . 3. Los Factores Dietarios : La dieta elevada en grasas esta demostrado que es un importante factor de riesgo para el desarrollo de cáncer prostático y lo hace a través de varios mecanismos ,uno mediante alteración de los niveles de andrógeno libre de acción fisiológica (Eleva dichos niveles) ,dos mediante liberación de radicales libres (En especial las grasas polinsaturadas) y tres la acción potencialmente carcinogénica de los metabolitos proinflamatorios de los ácidos grasos como es el caso del ácido 5-Hidroxicosatotetraico (5 HETE) que es un metabolito convertido por oxidación del Ácido Araquidónico presente en muchas grasas polinsaturadas .De otra parte también se dice que el consumo dietario de altas cantidades de calcio eleva el riesgo de padecer Cáncer prostático con un riesgo relativo de 1,91 sin embargo también se mencionan sustancias contenidas en algunos alimentos que actúan como factores “protectores” para el desarrollo del cáncer prostático principalmente por su acción antioxidante y de ellos tenemos : El licopeno contenido en los tomates , la vitamina E ó el Alfa tocoferol y el selenio que es un elemento traza rico en glutatión peroxidasa el cual es uno de los principales agentes antioxidantes (1,2,3). 4. La vasectomía también se menciona como un factor de riesgo para cáncer prostático teniendo un riesgo relativo de 1,6 , el mecanismo por el cual es un factor predisponente para el cáncer se desconoce aunque se han postulado diferentes hipótesis desde la presencia de anticuerpos antiesperma hasta una disminución en la capacidad secretoria prostática como resultado de la intervención quirúrgica (1).Se han propuesto otro tipo de factores de riesgo para el cáncer prostático como el alcoholismo ,al actividad sexual y el consumo de tabaco y aunque algunos estudios que intentan establecer alguna correlación no se ha podido sustentar ni determinar la misma por lo tanto hasta el momento permanecen éstos factores sin ser considerados dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer prostático (1) . Si hay algo claro y ya plenamente establecido dentro de la etiología del cáncer prostático es que los mecanismos moleculares específicos implicados en el desarrollo y progresión del cáncer prostático son todos desencadenados y amplificados por el efecto de los andrógenos periféricos bien sea Testosterona (TT) ó su directo metabolito la Dihidrotestosterona (DHT) (1,2,3) no obstante dentro de la etiología tanto de los cánceres de tipo familiar como de la progresión tumoral en general están implicados la inhibición de los genes supresores de la carcinogénesis como el PTEN/MMAC el cual ha sido mapeado e identificado en el cromosoma 10q23 y el p27 en el cromosoma 12p12 ,dentro de los tumores esporádicos se menciona la participación de oncogenes como el MYC , el Nkx3.1 y el bcl2 como los más importantes (1) .También se han identificado alteraciones genéticas cromosomales específicas en algunos Cánceres de tipo familiar como la pérdida de heterocigocidad de los cromosomas 8p,10q,13q,16q,17p y 18q (1,2,3) . Más del 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas , del 4 al 3 % Carcinomas de células transicionales y los restantes 1 ó 2% corresponden a los tumores misceláneos como los tumores mesenquimales del cual el más frecuente son los rhabdomyosarcomas y los sarcomas neuroendocrinos de célula pequeña, El carcinoma escamoso que es muy raro , los linfomas y la infiltración leucémica metastásica prostática de la cual la leucemia linfocítica aguda es la más frecuente . De los Adenocarcinomas hay 4 subtipos histopatológicos que son el : 1. Mucinoso 2. Mixto de célula pequeña 3. Ductal y el 4. Adenoescamoso ,de todas éstas variantes el ductal es el más frecuente y el Mucinoso el menos (1,2).de 60 a 70% de los cánceres prostáticos se originan en la zona periférica , 10 a 20% ocurren en la zona de transición y 5 a 10% en la zona central (1,2,3) .Las características citológicas del Cáncer prostático comprenden núcleos hipercromáticos,agrandados, con nucleolos prominentes a menudo el citoplasma es abundante y suele estar ligeramente coloreado de azul ó es basofílico lo cual puede ayudar en el diagnóstico histopatológico y una característica fundamental en los cánceres prostáticos es que la capa de células basales de la glándula esta ausente en ellos (1,2,3) .El sistema de gradación patológica más ampliamente aceptado y utilizado para el Cáncer prostático es la gradación de Gleason (1,2,3) y esta basado en el patrón glandular del tumor de modo que es un sistema que se apoya en el aspecto de la arquitectura glandular del tumor vista bajo el microscopio .De acuerdo a ello se dan dos valores de una escala de grados del 1 al 5 reportándose el primer valor como el del patrón glandular más predominante y el segundo valor como el segundo más predominante de la muestra patológica

estudiada pero también se puede dar como reporte la sumatoria de los dos valores y de acuerdo a dicha sumatoria clasificaremos los cánceres de próstata en puntuaciones que irán del 2 al 10 ,teniéndose como cánceres bien diferenciados ó de bajo grado los que tienen sumatoria gleason de 2 a 4 , moderadamente diferenciados ó de mediano grado los que la tienen de 5 a 7 y pobremente diferenciados ó de alto grado los que la tienen de 8 a 10 (1,2,3) .

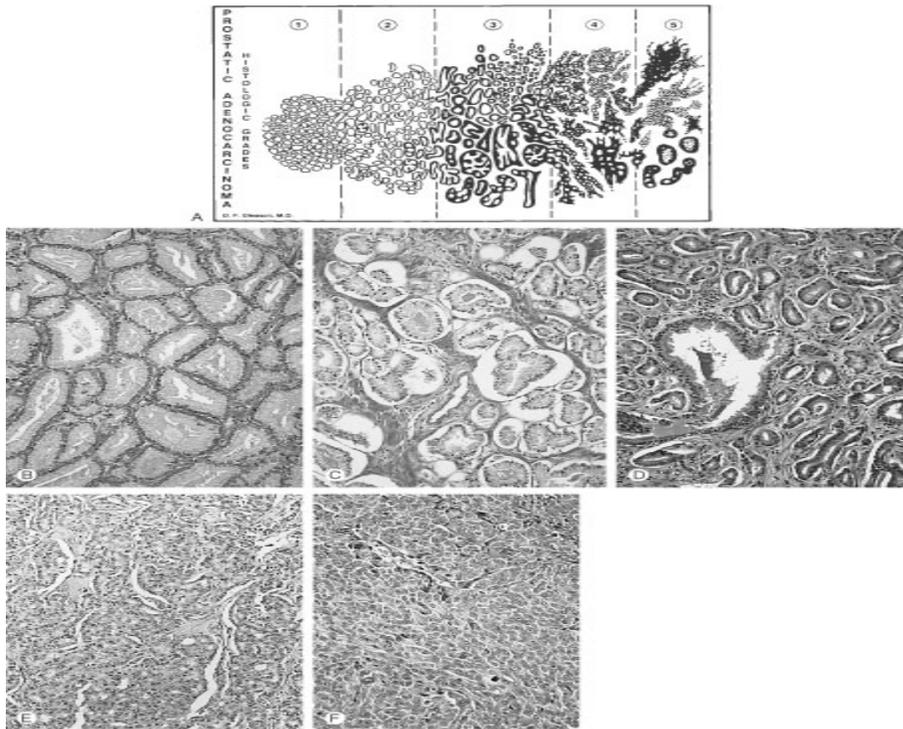


Figura 1

Como se puede apreciar en la figura 1 , los grados gleason 1 y 2 se caracterizan por glándulas pequeñas de configuración uniforme, densamente empaquetadas y poca intervención del estroma ,el grado 3 se caracteriza por glándulas de tamaño variable que se infiltran entre el estroma normal y tienen patrón cribiforme .el grado 4 como aspecto característico presenta la formación incompleta de la glándula y también pueden presentarse glándulas cribiformes pero las masas celulares son grandes y sus bordes tienden a mostrar un aspecto desigual y en el último grado el 5 por lo general se ven células infiltrantes simples sin apariencia glandular y pueden haber zonas de necrosis en especial en una variante del grado 5 conocida como el Comedocarcinoma luego entonces la característica para identificar el grado 5 es la pérdida total de cualquier patrón glandular (1,2,3).Existen dos clasificaciones para el Cáncer de la Próstata que son las más utilizadas en la actualidad y son : el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer y el sistema de Estadificación de Whitmore- Jewett los cuales ya en forma discriminada vendrían así (1,2,3) :

TNM

T – Tumor primario

| | |
|-----|--|
| Tx | No puede evaluarse |
| T0 | No hay Evidencia de tumor primario |
| Tis | Carcinoma in Situ |
| T1a | < 5 % del espécimen por RTUP , Tacto Rectal (TR) normal |
| T1b | >5% del espécimen por RTUP , TR normal |
| T1c | Detectado solo por Antígeno Prostatico Especifico (APE) Elevado pero TR y Ultrasonido (USP) prostatico normales |
| T2a | Tumor confinado a la próstata palpable en un lóbulo |
| T2b | Tumor confinado a la próstata palpable en ambos lóbulos |
| T3a | Extensión extracapsular en uno ó ambos lados |
| T3b | Compromiso a vesículas seminales |
| T4 | Compromiso cuello vesical, esfinter uretral, recto , músculos Elevadores ó dentro de la pared pélvica |

N – Nódulos Linfáticos Regionales

| | |
|----|--|
| Nx | No puede evaluarse |
| N0 | No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales |
| N1 | Metástasis a uno ó varios ganglios regionales |

M- Metástasis

| | |
|-----|---|
| Mx | No puede evaluarse |
| M0 | No hay metástasis distante |
| M1a | Metástasis distante a ganglios linfáticos no regionales |
| M1b | Metástasis distante a hueso |
| M1c | Metástasis distante a otros sitios |

ESTADIFICACIÓN WHITMORE – JEWETT

| | |
|-----------|--|
| A1 | < 3 focos de Carcinoma y < 5% de espécimen RTUP , gleason < de 7 |
| A2 | > 3 focos de Carcinoma y > 5% de espécimen RTUP , gleason > de 7 |
| B1 | Nódulo palpable < 1,5 cms confinado a la próstata |
| B2 | Nódulo palpable > 1,5 cms confinado a la próstata |
| C1 | Extensión extracapsular palpable |
| C2 | Compromiso a vesícula seminal palpable |
| D0 | Enfermedad clínicamente localizada con rastreo óseo negativo pero fosfatasa |
| | Ácida sérica elevada |
| D1 | Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos |
| D2 | Metástasis a hueso |
| D3 | Cáncer de próstata hormonorefractario |

En cuanto al patrón de progresión del cáncer prostático ha sido bien definido y puede presentarse como una enfermedad localmente avanzada (ELA) con extensión por fuera de la cápsula prostática con compromiso de los órganos vecinos (Cuello vesical ,recto , vesículas seminales ,vejiga ,ureteros etc) ó con enfermedad metastásica ganglionar y/o órganos distantes siendo entonces el primer relevo ganglionar los ganglios ilioabdominales y el segundo los sacros ,presacros y periaórticos . en cuanto a los órganos distantes el sitio más común de diseminación metastásica (METS) es el esqueleto axial con compromiso de la columna lumbar y le siguen en orden decreciente el fémur proximal, la pelvis ,la columna torácica,costillas ,esternón ,cráneo y húmero y las metástasis óseas por lo común son de carácter osteoblástico y el compromiso de los huesos largos puede conducir a fracturas patológicas y en cuanto la metástasis viscerales también en orden decreciente son : a pulmón, hígado y glándulas suprarrenales y el compromiso del sistema nervioso central es por lo común consecuencia de extensión directa de la metástasis craneal (1,2,3).

La mayoría de pacientes en estado primario de Cáncer prostático son asintomático y casi la presencia de síntomas viene relacionada con la progresión de la enfermedad bien sea como ELA ó METS y los síntomas van a depender del órgano comprometido como ejemplo pueden presentarse sintomatología urinaria obstructiva con ó sin uropatía como consecuencia de ELA al tracto urinario inferior , las METS a huesos pueden causar dolor óseo y síntomas ó signos por fracturas patológicas , Las METS con compromiso del cordón espinal pueden ir acompañados de síntomas de compresión radicular incluidas parestesias y paresia de miembros pélvicos e incontinencia urinaria ó fecal (1,2,3). El diagnóstico del Cáncer prostático se basa en dos pruebas que siempre van juntas y son inseparables : La medición del Antígeno Prostático Específico (APE) y la práctica del tacto rectal (1,2,3) .El APE es una glicoproteína de 30000 kilodaltons producida en las células acinares prostáticas cuya función es la licuefacción del semen ,es sin duda el principal marcador no solo para diagnóstico de Cáncer prostático sino también para la estadificación y el control del tratamiento (1) los valores ó rangos tomados como normales en la actualidad siguen siendo de 0 a 4 ng/ml pero hay estudios quienes indican que valores por encima de 2,5 ng/ml deben considerarse sospechosos sobretudo si son pacientes jóvenes (4) ,los índices ajustados a la edad son como sigue (2) :

| EDAD | APE (ng/ml) |
|---------|-------------|
| 40 - 49 | 0 - 2,5 |
| 50 - 59 | 0 - 3,5 |
| 60 - 69 | 0 - 4,5 |
| 70 - 79 | 0 - 6,5 |

En los casos en que el APE está en un rango de 4 a 10 ng/ml se ha visto que la elevación puede deberse al simple crecimiento prostático que bien puede ser de carácter benigno luego si están disponibles se pueden practicar otras pruebas antes de la biopsia prostática transrectal que nos ayuden a descartar Cáncer de Próstata en ese grupo de pacientes (1,2,3) como son : La velocidad del antígeno prostático que es el índice de cambio del APE en un rango de tiempo se considera sospechosa de malignidad cuando hay una velocidad mayor de 0,75 ng/ml por año , La densidad del APE que es la relación del APE total sobre volumen prostático y que se considera sospechosa si excede de 0,15 y el índice DE APE libre que es la relación de APE libre sobre APE total y que se considera sospechosa si es menor de 0,25 (2,3) . La otra prueba fundamental en el diagnóstico de Cáncer prostático es el tacto rectal la cual también es de valor para estadificación y progresión de la enfermedad , la palpación de cualquier nódulo duro en algunos de los lóbulos prostáticos ó bien la presencia de un próstata pétrea al tacto es un sugerente diagnóstico de Cáncer de próstata (1) el cual se debe comprobar definitivamente mediante Biopsia prostática transrectal dirigida por ultrasonido y se puede complementar con ultrasonido prostático en el cual las imágenes sospechosas de cáncer prostático son presencia de áreas hipoecoicas en la zona periférica de la glándula que son positivas a cáncer en un 70%

porque en un 25 % pueden ser isoecoicas y solo en menos del 5 % hiperecoicas (1,3) los demás estudios de gabinete como urografías Excretoras ,pielografías ascendentes ,TAC abdominopélvica ó RMN (Resonancia Magnética Nuclear) etc se realizan de acuerdo al tipo de ELA que se sospeche . Está indicado hacer gamagrafía ósea para descartar metástasis ante niveles de APE mayores ó iguales a 20 ng/ml (1,2,3) . En cuanto al tratamiento del Cáncer de la próstata como ya se dijo en la introducción existen dos modalidades muy generales de tratamiento que son curativo ó paliativo las cuales se ofrecen a cada paciente en particular de acuerdo a varios parámetros entre los el estadio tumoral es quizá uno de los más importantes pero naturalmente existen muchos otros más entre los que se encuentran : el grado de gleason ,el nivel de APE , la expectativa de vida a 10 años ,la presencia ó no de progresión y el tipo de progresión entre otros (1,2,3) . En el pasado se reservaba el tratamiento médico con bloqueo androgénico solo para los pacientes con cáncer de la próstata en estado avanzado pero en la actualidad las cosas han cambiado y cada vez son más los pacientes con cáncer en estados tempranos quienes por diferentes circunstancias no son candidatos a ningún otro tratamiento diferente ó que bien recibieron un tratamiento previo local como prostatectomía radical ,radioterapia ó braquiterapia y presentan subsecuentemente falla bioquímica dada por elevación en sus niveles de APE ó datos de recurrencia ó progresión de la enfermedad (5,9) luego entonces vamos a abordar aquí y nos vamos a enfocar específicamente en el manejo médico del Cáncer prostático con bloqueo androgénico de primera línea . El tratamiento endocrino ha sido la piedra angular en el manejo de los pacientes con Cáncer prostático avanzado desde los 40's y aún sigue conservando su primera posición como abordaje terapéutico inicial en éste grupo de pacientes (5) pero aunque la deprivación androgénica es efectiva en inducir regresión tumoral en muchos casos en la mayoría sin embargo su utilidad a largo plazo es limitada y esto es debido a dos razones , primero porque los pacientes desarrollarán progresión de la enfermedad indefectiblemente luego de tratamientos prolongados ,segundo porque con el tiempo hay mayor presencia de reacciones adversas como torceduras, fatiga ,impotencia y cambios cognitivos y tercero porque se llegará a un estado de hormoindependencia (HI) en la cual ya no hay respuesta al bloqueo androgénico (6). El tratamiento con bloqueo androgénico del Cáncer prostático está basado en el hecho comprobado que el Cáncer progresa y se amplifica por estímulo e influencia de los andrógenos periféricos con efecto en las células acinares prostáticas luego entonces al bloquear dicho efecto se lograría evitar la progresión tumoral ó por lo menos retrasarla (1,2,3,7) . El principal origen de los andrógenos son las células de Leydig en los testículos en un 95 % , el restante 5% corre por cuenta de los andrógenos de origen suprarrenal ,la producción testicular del principal andrógeno circulante la Testosterona (TT) está alrededor de los 6,6 mg/día llevándola a tener concentraciones séricas de 5,72 +- 1,75 ng/ml como rango normal en adultos aunque después de una castración la TT desciende en un 5 a un 10% de su valor original , la TT es convertida periféricamente en su directo metabolito la Dihidrotestosterona (DHT) por acción de las enzimas 5 alfa reductasas tipo 1 y tipo 2 . la DHT es el más potente andrógeno efector a nivel de la próstata ya que su afinidad por el receptor androgénico en la célula acinar es hasta 7 veces mayor que la TT (1) , los andrógenos adrenales son producidos en las zonas fasciculada y reticular de la Corteza Adrenal y los principales andrógenos suprarrenales son la Androstenodiona y la Dehidroepiandrosterona su acción efectora androgénica sobre el parénquima prostático es muy leve y de poca influencia dada sus bajos niveles y la baja tasa de conversión periférica a TT ó DHT . Solo los andrógenos libres pueden ejercer acción androgénica en sus órganos blancos ,los andrógenos testiculares se encuentran unidos a la globulina transportadora de esteroides mientras que los andrógenos suprarrenales a la Albumina en un 85 – 90% respectivamente .El control de la producción androgenica tanto testicular como adrenal esta dado por un sistema de retroalimentación negativa a travez del eje hipotálamo hipofisiario , A nivel testicular por el eje LHRH / LH / TT. (Hormona liberadora de la hormona luteinizante y secreción de testosterona por las células de Leydig) y a nivel Adrenal por el eje CRF /ACTH/AS (Factor liberador de corticotrofina ,corticotrofina y androgenos suprarrenales respectivamente) como se especifica en la figura 2 , (1) :

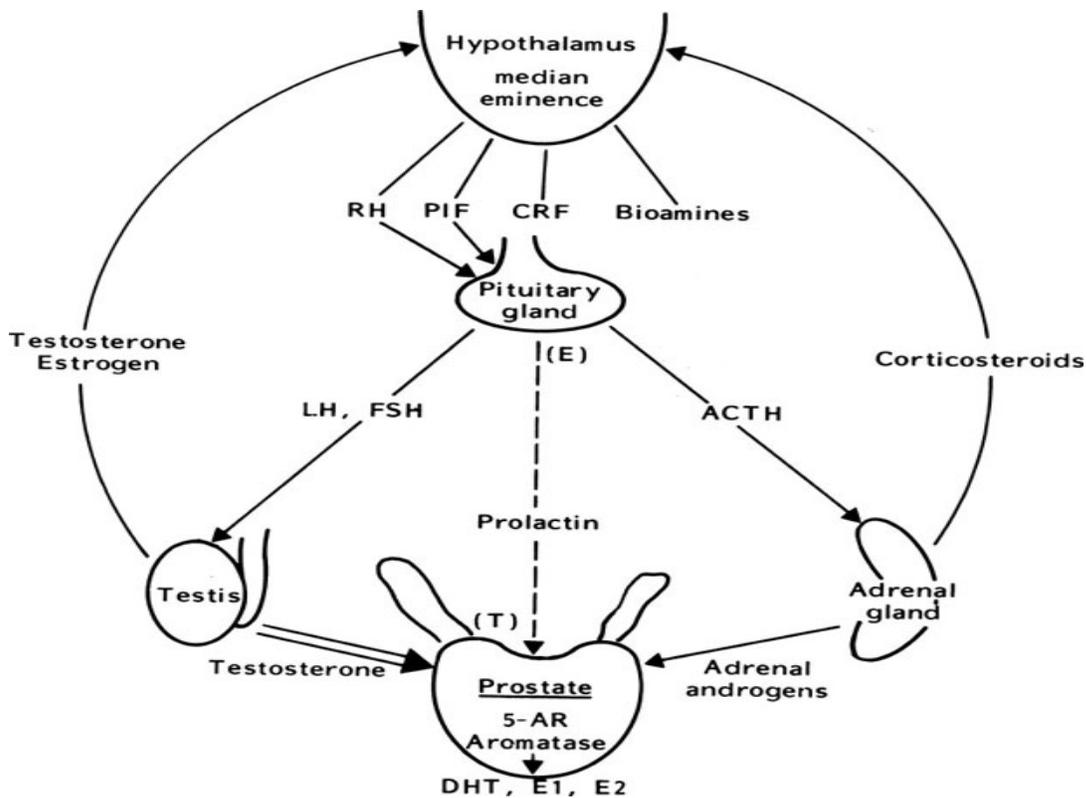


Figura 2

Si se vé en la figura el eje es controlado por un sistema de retroalimentación negativa que consiste en que los elevados niveles de testosterona ó de andrógenos suprarrenales (corticosteroides) inhibirán la liberación de sus correspondientes factores liberadores hipotalámicos .La actividad biológica de los andrógenos esta determinada por su estructura y su afinidad al receptor androgénico (RA) , éste RA une sitios específicos de DNA y conduce a la activación de la transcripción sin unirse a él los andrógenos no pueden ejercer su efecto biológico (1) . La farmacodinamia de los medicamentos utilizados en el tratamiento médico del Cáncer prostático con bloqueo androgénico comprende 2 vertientes ,en una están los medicamentos que son bloqueadores competitivos del RA periféricos ó también llamados antiandrógenos del tipo de la bicalutamida, flutamida ó nilutamida y por la otra vertiente están los que son agonistas del factor liberador de la hormona luteinizante (LHRH) los cuales por mecanismo de retroalimentación positiva llegan a saturar los RA produciendo finalmente el bloqueo de la acción androgénica y en este grupo vamos a tener los agentes como la goserelina ó el acetato de leuprorelina éstas dos vertientes de medicamentos usados en monoterapia ó en forma conjunta constituyen lo que llamamos el bloqueo androgénico de primera línea (1,2,3,6) osea el bloqueo para la acción de los andrógenos predominantes en acción sobre el tejido prostático como son los andrógenos de origen testicular pero cuando ya hay refractariedad ó se establece un estado de hormonoindependencia (HI) , los RA ya sea en uno u otro caso pierden su capacidad de respuesta a los agentes bloqueadores y por tanto comienza funcionar de nuevo el efecto androgénico sobre las células blanco (1,3,8) con la consecuente reactivación de la progresión y actividad tumoral entonces pese a que que el influjo es muchísimo menor se utilizan medicamentos bloqueadores de la producción de andrógenos suprarrenales lo cual se le conoce como la terapia de segunda línea y esos agentes son el ketoconazol ,la estramustina ó los corticoides del tipo prednisona ahora hay nuevos tratamientos como la mitoxantrona y los taxanes del tipo Docetaxel los cuales constituyen la tercera linea de tratamiento y apuntan hacia

objetivos específicos como atacar los inhibidores de la apoptosis celular y los factores proangiogénicos tumorales como los factores de crecimiento epidermal y endotelial entre otros logrando algunos meses de mayor supervivencia en algunas series (9,10,13,18) . Volviendo a la terapia con bloqueo androgénico de primera línea siempre desde su advenimiento en los 40's se instauró una modalidad de bloqueo androgénico continuo con resultados no muy alentadores pues basado en diferentes estudios se vió que los pacientes evolucionaban indefectiblemente al estado de hormono independencia (HI) en un lapso promedio entre los 12 y 18 meses de iniciada la terapia y tenían un media de supervivencia de apenas 2 años entonces eso obligó a ensayar la modalidad de bloqueo androgénico intermitente (BAI) como un esfuerzo para tratar de mejorar tales índices . En ésta modalidad de bloqueo se suspenden por completo los medicamentos antiandrogénicos durante un tiempo determinado de acuerdo a diferentes parámetros que aún no han sido protocolizados y varían de acuerdo a cada grupo investigador como son los niveles de APE y la presencia de signos de progresión para decir algunos de ellos (1,7,8,9,17) .El BAI se compone de dos fases llamadas ON y OFF respectivamente ,la fase ON corresponde a la fase de administración de los medicamentos y la fase OFF la de suspensión de los mismos ,la suma de las fases ON y OFF corresponde a un ciclo de BAI y se pueden repetir la cantidad de ciclos que sean necesarios y que el paciente demande cuando hay 2 ó mas ciclos ya hablamos de tiempos para fase ON y para fase OFF respectivamente , el tiempo para la fase ON es la sumatoria en tiempo de las fases ON y OFF del ciclo ó ciclos precedentes , el tiempo para la fase OFF corresponde a la sumatoria del tiempo de la fase OFF del ciclo precedente mas el tiempo de fase ON del actual ó del que se esté contabilizando (8,13,17) , El nivel de APE durante la terapia con BAI ha sido y sigue siendo el marcador más importante para indicar la necesidad de reinicio de la fase ON así como constituye un indicador excelente para evaluar el control oncológico de la enfermedad con la terapéutica sin embargo se están ensayando pruebas y marcadores más exactos y con mayor índice de confiabilidad tales como la detección de células cancerosas circulantes en sangre periférica utilizando una reacción en cadena de polimerasa transcrita inversa bien sea contra el mismo APE ó contra un antígeno del RNAm prostático específico de membrana (7,8,9,10) , el APE NADIR es el nivel de APE necesario para comenzar la fase OFF. La recuperación de testosterona (RT) es un parámetro utilizado en algunas series para evaluar el grado de control terapéutico del bloqueo androgénico y corresponde al mínimo valor del nivel normal de TT sérica alcanzado durante la fase OFF y no debe ser confundido con Hormono independencia (HI) puesto que no están ligados la una con la otra aunque en algunos casos pudiesen llegar a coincidir (1,3,7,8,9,13,15,17). La HI se define como la elevación de los niveles de APE por encima del límite superior considerado normal la cual sucede en forma progresiva y en 3 muestras consecutivas y no debe confundirse tampoco con el estado D3 de la estadificación de Whitmore- Jewett para el cáncer prostático puesto que la diferencia entre los dos radica en que en el primer caso el paciente se hace resistente al bloqueo androgénico conforme avanza el curso de su terapia mientras que en el segundo el paciente presenta ya una condición tumoral preestablecida de refractariedad al bloqueo androgénico e independencia con autonomía al control y regulación por parte del eje hipotálamohipofisario (1,3,7,8,9,13) . A ciencia cierta se desconoce hasta el momento el mecanismo por el cual las células cancerosas previamente sensibles al bloqueo del estímulo androgénico se convierten en resistentes como lo muestra la figura 3 pero existen dos hipótesis que tratan de darle una explicación y son : la hipótesis de la selección clonal y la hipótesis de la adaptación ; La primera dice que en el acino prostático hay tres tipos celulares : las células basales , las epiteliales y las células endocri

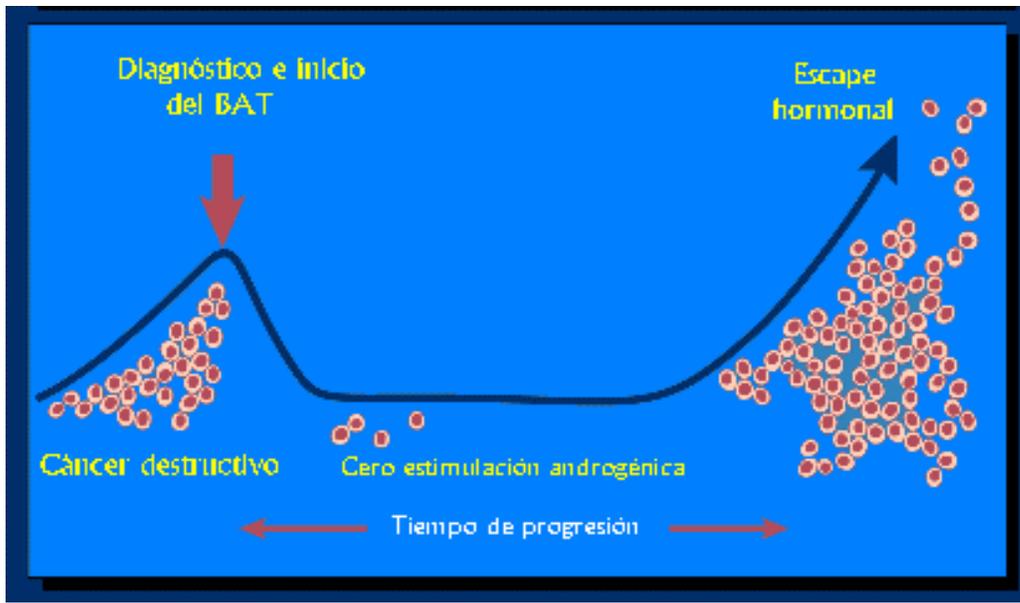


Figura 3

nas- paracinas luego entonces cuando se produce la supresión andrónica por un tiempo prolongado se induce solo la apoptosis de las células epiteliales quedando las remanentes con resistencia cruzada a la supresión androgénica similar a lo que ocurre con la resistencia bacteriana ante dosis infraterapéuticas de antibióticos , la hipótesis de adaptación postula que la HI es resultado de varios mecanismos intrínsecos que se suceden en el interior de las células cancerosas los cuales pueden cohabitar ó desarrollarse en forma separada , éstos mecanismos son : 1. Aumento de la sensibilidad de los RA a niveles bajos de TT 2. Mutaciones de los RA que a su vez activan las vías de síntesis y codificación de proteínas (Se piensa que ésta es el origen para el efecto adverso tumorigénico de la flutamida que ha sido reportado en algunas series (16)) 3.Activación mediante fosforilación de los RA por factores de crecimiento como el de la insulina , keratinocitos y el epidermoide y 4 . Expresión de Oncogenes como el Bcl 2 que facilita y activa las vías de proliferación e inhibe la apoptosis celular todo ésto a raíz que el Bcl 2 se ha visto muy expresado en las células que se vuelven andrógeno-independientes (1,8,16). En todo caso pese a que se han realizado varios estudios con el uso de BAI para tratamiento médico de los pacientes con cáncer de próstata desde la década de los 80's como lo muestra el cuadro 1 el cual resalta los de mayor relevancia y trascendencia se ha llegado a dos grandes conclusiones independientemente de la modalidad de bloqueo utilizada , la primera de ella es que los pacientes invariablemente evolucionarán hacia un estado de HI y la segunda que no hay variaciones de una u otra modalidad de bloqueo en cuanto a su efecto en prolongar la supervivencia global de los pacientes la cual sigue oscilando sin variar entre los 2 y 3 años después del desarrollo del estado de HI sin embargo los grandes estudios efectuados con la terapia intermitente mencionados en el cuadro 1 pusieron de relieve y despertaron todo un debate acerca de los pros y los contras del uso de una ó de otra modalidad de bloqueo androgénico para el tratamiento de éstos pacientes y los grandes puntos de controversia continúan presentándose aún en la actualidad acerca de aspectos críticos como son el del tiempo de latencia para el desarrollo de HI , la calidad de vida de los pacientes y el control oncológico (1,7,8,9,13,17) , la escasez de estudios de verdad comparativos ,randomizados

| INVESTIGADORES | AÑO | CICLOS | No Pacientes | Seguimiento | Latencia HI |
|------------------|------|--------|--------------|-------------|-------------|
| Klotz-Herr | 86 | 3 | 20 | 10 | NR |
| Goldenberg-Bruch | 95 | 3 | 47 | 31 | 32 |
| Higano-Ellis | 96 | 2 | 22 | 26 | 27 |
| Horwich-Hudd | 98 | 2 | 16 | 17 | NR |
| Crook-Zsuma | 99 | 2 | 54 | 33 | 25 |
| Grossfield-Chaud | 2001 | 3 | 61 | 30 | NR |

Convenciones :

NR : No reportado
Tiempos en meses.

Cuadro 1

,prospectivos , a largo plazo y con gran volumen de pacientes ha venido a complicar aún más las cosas puesto que los pocos que hay aportan resultados contradictorios entre sí y alguno son de meta-análisis ó estudios piloto (19,20,21) .

PROBLEMA

En vista que los pacientes con cáncer de la próstata que son tratados en forma médica con la modalidad de bloqueo androgénico continuo de primera línea invariablemente progresarán a un estado de Hormono - Independencia (HI) en un periodo de tiempo que oscila entre los 12 y 18 meses después de iniciada la terapia es tan imperante como prioritario el buscar y reafirmar una modalidad de bloqueo androgénico que permita no solo prolongar ese tiempo de latencia para el desarrollo de HI sino que le represente al paciente una mejor calidad de vida y una reducción ostensible en los costos de su tratamiento .

HIPÓTESIS

A) Si a los pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (HRLALM) con diagnóstico histopatológico confirmado de Cáncer de la próstata que son seleccionados para tratarse con bloqueo androgénico de primera línea los tratamos con una modalidad de bloqueo intermitente les podemos prolongar el tiempo de latencia para el desarrollo de hormono – independencia (HI) y les va a ir mejor en términos de calidad de vida que si los tratamos con un bloqueo continuo.

B) Si a éste mismo grupo de pacientes los tratamos con bloqueo androgénico intermitente logramos un mejor control oncológico de la enfermedad que si los tratamos con bloqueo continuo.

DISEÑO

Se trató de una investigación con los elementos tomados única y exclusivamente del servicio de Urología del Hospital Regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos del ISSSTE ubicado en la Ciudad de Mexico , Distrito Federal .

7.1 TIPO DE INVESTIGACION :

Se trató de una investigación descriptiva , abierta , transversal , controlada , prospectiva y comparativa .

7.2 GRUPOS DE ESTUDIO

Hay dos grupos problema llamados grupo A y grupo B , El grupo B fué el grupo testigo dentro de la investigación .

El grupo A estuvo conformado por 26 pacientes con Cáncer de la Próstata seleccionados para recibir tratamiento con bloqueo androgénico intermitente (BAI) de primera línea utilizando el esquema combinado de bloqueador de receptor androgénico periférico no esteroideo más un agonista de la LH RH el cual será administrado 15 días después de iniciado el antiandrogénico es menester aclarar que solo se usarán los medicamentos que estén disponibles para la fecha de consulta del paciente en la farmacia del hospital Regional licenciado Adolfo López Mateos (HRLALM) .

El grupo B estuvo conformado por 26 pacientes con Cáncer de la próstata seleccionados para recibir tratamiento con bloqueo androgénico continuo (BAC) de primera línea utilizando el mismo esquema combinado referido en el apartado anterior y bajo la misma premisa.

7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

En total la muestra la constituyeron 52 pacientes con cáncer de la próstata seleccionados para recibir tratamiento médico con bloqueo hormonal de primera línea .

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

7.4.1 GRUPO A :

A) Pacientes de sexo masculino con diagnóstico confirmado histopatológicamente de Adenocarcinoma de la Próstata sin tomar en cuenta su rango de edad ni de gleason ni de diferenciación tumoral ó nivel de antígeno prostático específico (APE) ni que hayan recibido tratamiento previo local para la enfermedad .

B) De esos pacientes referidos en el apartado A quienes de acuerdo a la estadificación del american joint comité on Cancer ,1997 (TNM) se encuentren en un estado temprano de la enfermedad (Estados Tis , TO N0M0 , T1 a, b, ó C NOM0 y T2 a ó b N0M0) pero que de acuerdo a las tablas de Partin no resulten buenos candidatos para ofrecerle como tratamiento una prostatectomía radical ó que por expectativa de vida menor a 10 años , gleason y nivel de antígeno prostático específico tampoco lo sean ni para otro tratamiento con fines curativos llámese radio ó braquiterapia porque presentan alguna contraindicación .

C) De esos pacientes referidos en el apartado A quienes de acuerdo a la estadificación del american joint comité on Cancer ,1997 (TNM) se encuentren en estado avanzado de la enfermedad (Estados T2 a ó b N1M0 , T2 a ó b N1 M1 , T2 a ó b N0 ó NX M1 , T3 a ó b y/o T4 con cualquier N ó M , N1 ó M1 con cualquier T) .

D) De los pacientes referidos en el apartado A pero que hayan recibido tratamiento previo local para la enfermedad bien sea prostatectomía radical , radioterapia ó braquiterapia solos ó en combinación y que hayan presentado falla a dicho tratamiento ya sea bioquímica expresada solo por la elevación creciente y progresiva de sus niveles seriados de antígeno prostático específico ó por progresión de la enfermedad expresada por detección de enfermedad localmente avanzada ó de enfermedad metastásica ganglionar ó a órganos distantes y/o ambas en conjunto .

E) Rige especialmente para los pacientes que vayan a ser seleccionados para recibir tratamiento con bloqueo androgénico intermitente ya que a ellos en particular se les establecerán unos criterios de inclusión específicos para poder iniciarles las respectivas fases ON y OFF de dicha modalidad de bloqueo, éstos criterios son los que a continuación se relacionan:

Para la Fase OFF:

1. Que posean un APE sérico:
< 0.1 ng/ml si el paciente ha recibido tratamiento previo local antes del bloqueo
(Prostatectomía Radical, radio ó braquiterapia).
< 4 ng/ml Si no ha habido terapia previa.
2. Que haya datos por los estudios de extensión de respuesta al bloqueo en los pacientes con enfermedad localmente avanzada ó mejoría de síntomas en los pacientes con metástasis (METS).

Para la Fase ON:

1. Que tengan un APE sérico > a 10 ng/ml.
2. Si el APE sérico ANTES del tratamiento con bloqueo androgénico es:
< 4 ng/ml -> Ante cualquier aumento por encima de esa cifra.
4 y 10 ng/ml -> Que lleguen ó estén por encima de la cifra dividida entre dos x ej: si tenía 8 de APE previo se reinicia bloqueo con 4 ó cualquier cifra por encima de ése valor.
3. Que el paciente lo solicite así.
4. Que hayan Datos de progresión de la enfermedad ó reinicio de sintomatología en los pacientes con enf. localmente avanzada ó METS y/o diagnóstico de ellas en aquellos que no las tenían previamente al iniciar el BAI.

7.4.2 GRUPO B:

Se adoptaron los mismos criterios de inclusión referidos para el grupo A EXCEPTO los criterios anotados en el apartado E.

7.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

A) Los pacientes de sexo masculino con diagnóstico histopatológico confirmado de Cáncer de la próstata que hayan sido tratados ó que sean seleccionados durante el estudio para ser tratados con orquiectomía deprivativa como parte del manejo de su enfermedad.

B) Paciente con Cáncer de la próstata hormonorefractario osea en estado D3 del sistema de estadificación de Whitmore – Jewett para cáncer de la próstata.

C) Que el paciente se niegue a participar dentro del protocolo de investigación ésto es que se rehuse a cambiar de modalidad de bloqueo androgénico de primera línea para el tratamiento de su enfermedad ó que no acepte ni esté de acuerdo con los términos especificados en la carta de consentimiento informado.

7.6 CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En el estudio se utilizaron 10 variables principales ó troncales a indagar y recolectar en cada uno de los elementos sometidos a investigación las cuales son :

- Edad
- Antecedentes personales patológicos concretamente si han recibido ó nó tratamiento local para el cáncer de próstata como prostatectomía radical , radioterapia ó braquiterapia .
- Hormono - Independencia (HI)
 - Se anotaría en caso de presentarse
 - Se anotaría el tiempo en el estudio en que sucede con su correspondiente tiempo de latencia previo contado desde el inicio del estudio expresados ambos valores en semanas .
- Mortalidad Cáncer Específica
 - Se anotaría en caso de presentarse
 - Se anotaría el tiempo durante el estudio en que se presentó y el periodo de latencia para presentarse desde el inicio del estudio expresado en meses ó semanas .
- Progresión tumoral
 - Se anotaría en caso de presentarse
 - Se anotaría el tiempo para el desarrollo de progresión expresado en semanas ó meses a partir de la iniciación del estudio
 - Se anotaría el tipo de progresión :
 - Local (El sitio específico de compromiso y si produjo síntomas y que tipo)
 - Metastásica (ganglionar , a órganos distantes y el órgano comprometido ó ambas) .
- Calidad de vida
 - Función sexual :

Se anotaron los números que presente durante todo el estudio de acuerdo a una escala de síntomas predeterminada de la siguiente manera :

 - 1 = Asintomático y/ satisfecho.
 - 2 = Pérdida de la líbido y del deseo sexual
 - 3 = Disfunción Erectil
 - Otros efectos secundarios a los medicamentos durante el estudio :

Se anotaron los números que presente durante todo el estudio de acuerdo a una escala de síntomas predeterminada de la siguiente manera :

 - 1 = Asintomático
 - 2 = Bochornos
 - 3 = Cualquier otro síntoma diferente a los síntomas de disfunción sexual como cefalea ,letargia,náuseas ,vómito ,diarrea etc .
- Testosterona Sérica
 - Nivel previo al estudio expresado en ng/ml de acuerdo a los rangos y técnica de medición utilizada en el laboratorio del Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos.
 - Niveles a lo largo del estudio expresados en ng/ml.
 - Para los pacientes del grupo A :
 - Nivel (s) de recuperación de testosterona expresado(s) en ng/ml a lo largo del estudio y el tiempo de latencia para la misma en semanas .

- Antígeno Prostático Específico (APE)
 - Nivel previo al estudio expresado en ng/ml de acuerdo a los rangos y técnica de medición utilizada en el laboratorio del Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos.
 - Niveles de APE que presente durante el estudio expresados en ng/ml.
 - Niveles de APE con los que se diagnosticó estado de hormono- independencia (HI) si la hubiese y expresados en ng/ml .
 - Para los pacientes del grupo A :
 - Niveles de APE NADIR expresados en ng/ml.
 - Nivel de APE para iniciar fase ON expresado ó expresados en ng/ml
 - Nivel de APE para iniciar fase OFF expresado 'o expresados en ng/ml
 - Nivel de APE previo a fase ON expresado (s) en ng/ml.
 - Nivel de APE previo a fase OFF expresado(s) en ng/ml.

- Datos Cronológicos Específicos diferentes a los datos de la variable de Hormono - independencia (HI) y progresión tumoral :
 - Fecha de iniciación y terminación del estudio
 - Tiempo de seguimiento expresado en meses
 - Para los pacientes del grupo A :
 - Tiempo(s) fase ON expresado(s) en semanas
 - Tiempo(s) fase OFF expresado(s) en semanas
 - Numero de ciclos y tiempo de cada ciclo expresados en números y semanas respectivamente .
 - Tiempo(s) para presentar APE NADIR expresado(s) en semanas
 - Tiempo(s) para inicio fase ON expresado(s) en semanas
 - Tiempo(s) para inicio fase OFF expresado(s) en semanas
 - Tiempo(s) para recuperación de testosterona sérica expresado(s) en semanas .

- Estadificación tumoral :
 - TNM
 - Gradación de Gleason
 - En caso de antecedente de prostatectomía radical si hubieron ó nó márgenes quirúrgicos positivos y/o metástasis ganglionar .

7.7 METODOLOGIA

7.7.1 DESCRIPCIÓN

- Edad :

Se identificará por recolección de los datos anotados en el expediente de cada paciente y obtenidos mediante interrogatorio directo ó indirecto durante su valoración en la consulta después en la fase de recolección y organización de datos se sacara un promedio de las edades de los pacientes de cada uno de los 2 grupos problema distribuida entre sus rangos máximo y mínimo para anotarlas luego en una tabla de resultados y un diagrama ó en histograma de barras .

- Antecedentes :

Se identificará por recolección de los datos anotados en el expediente de cada paciente y obtenidos mediante interrogatorio directo ó indirecto después en la fase de

recolección y organización de datos cada grupo problema se subdividirá a su vez en dos grupos donde se anotara el numero y el porcentaje del total de cada grupo de pacientes que presentaban ó que no presentaban antecedente de tratamiento local previo para después distribuirlos en un histograma de barras ó en un diagrama .

- Hormono – independencia (HI) :

Se identificará por la detección en el expediente de una elevación de los niveles de APE por encima de su límite superior normal de 4 ng/ml en forma progresiva y tomados en 3 muestras consecutivas de cualquiera de los pacientes miembros de los grupos problema después de ello se anotarán los datos enumerados en el apartado 6.6 y esto se hará por recolección de los mismos directamente de los expedientes luego se anotarán los índices cronológicos anotados mediante cálculos de sumas y divisiones de los datos obtenidos con el fin de sacar una mediana de tiempo para el desarrollo de hormono - independencia si la hubiese y en cada uno de los grupos problema a fin de trasladar los resultados obtenidos a un histograma de barras y a un diagrama .

- Mortalidad Cáncer Específica :

Se identificará por recolección directa de los datos en el expediente clínico y luego se anotarán y se desarrollarán todos los datos referidos en el apartado 6.6 para ese ítem también mediante recolección de datos en el expediente luego se contarán el numero de pacientes que la presento por cada grupo problema con su correspondiente porcentaje calculado del total de la muestra luego se calculará el % total de mortalidad cáncer específica del estudio a fin de trasladar los resultados a una tabla de contenido , a un gráfico explicativo y a un histograma de barras discriminados ambos por cada grupo problema .

- Progresión Tumoral

Se identificará por recolección directa de los datos en el expediente clínico y luego se anotarán y se desarrollarán todos los datos referidos en el apartado 6.6 para ese ítem también mediante recolección de datos en el expediente luego se contarán el numero de pacientes que la presento discriminado por cada grupo problema con su correspondiente porcentaje calculado del total de la muestra luego se calculará el % total de progresión tumoral del estudio a fin de trasladar los resultados a una tabla de contenido (Especificando número de paciente y órgano comprometido) y a un gráfico de Kaplan meier con el método del mismo nombre y a un histograma de barras discriminados ambos por grupo problema .

- Calidad de Vida

Se identificará por recolección directa de los datos en el expediente clínico y luego se anotarán y se desarrollarán todos los datos referidos en el apartado 6.6 para ese ítem también mediante recolección de datos en el expediente de acuerdo a las escalas predeterminadas para después en la fase de recolección y organización de datos sacar un primero un promedio de numero registrado por cada paciente y luego por cada grupo problema mediante el calculo de una mediana de número por cada unidad de tiempo del estudio a fin de trasladar los cálculos obtenidos a un gráfico de líneas y parábolas en plano cartesiano donde en el eje de las X ira la mediana de número y en el eje de las Y irá el tiempo del estudio expresado en meses ó semanas adjudicando cada línea a un grupo problema ó en su defecto por un histograma de barras .

- Testosterona Sérica

Se identificará mediante recolección de los datos en el expediente obtenidos mediante medición de sus niveles siguiendo el método y los rangos utilizados en el laboratorio del hospital regional lic. Adolfo López Mateos luego se anotarán y se desarrollarán todos los

datos referidos en el apartado 6.6 para ese ítem luego ya en la fase de recolección y organización de los datos se sacará primero una media de niveles por cada paciente a lo largo del estudio para luego sacarla por cada grupo problema a fin de trasladar los datos a dos gráficos de líneas y parábolas cartesianas donde los niveles (Eje de la X) estarán comparados sobre tiempo del estudio expresados en meses ó semanas (Eje de las Y), el primero con una línea de evolución por cada paciente y el segundo gráfico con dos líneas adjudicando cada una a su grupo problema correspondiente después se calculará en los pacientes del grupo A el % de recuperación de testosterona entendido este como el retorno de sus niveles a su cifra normal durante la fase OFF se anotará el número de pacientes que lo presentaron con su correspondiente % sacado del total de pacientes del grupo A a fin de pasar los datos a una tabla de contenido y un histograma de barras .

- Antígeno Prostático Específico

Se identificará mediante recolección de los datos en el expediente obtenidos mediante medición de sus niveles siguiendo el método y los rangos utilizados en el laboratorio del hospital regional Lic. Adolfo López Mateos luego se anotarán y se desarrollarán todos los datos referidos en el apartado 6.6 para ese ítem luego ya en la fase de recolección y organización de los datos se sacará primero una media de niveles por cada paciente a lo largo del estudio para luego sacarla por cada grupo problema a fin de trasladar los datos a dos gráficos de líneas y parábolas cartesianas donde los niveles (Eje de la X) estarán comparados sobre tiempo del estudio expresados en meses ó semanas (Eje de las Y), el primero gráfico será con dos líneas adjudicando cada una a su grupo problema correspondiente y el segundo gráfico será uno de intersección con los niveles de testosterona donde la adjudicación de las líneas no será a los grupos problema sino una a los niveles de testosterona y otra a los niveles de APE también se trasladarán los datos cronológicos de los tiempos referidos en el apartado 6.6 a tablas de contenido específicas y discriminadas por cada grupo problema .

- Datos Cronológicos

Se identificarán mediante datos obtenidos en los expedientes luego se desarrollarán todos los aspectos referidos para ese ítem en el apartado 6.6 después cuando se pase a la fase recolección y organización de los mismos se calcularán mediante medidas estadísticas de centralización para calcular las medianas correspondientes con sus rangos superior e inferior a fin de trasladarlos después a unas tablas de contenido ó a histogramas de barras discriminando por cada grupo problema .

- Estadificación Tumoral

Se identificarán mediante datos obtenidos en los expedientes luego se desarrollarán todos los aspectos referidos para ese ítem en el apartado 6.6 después cuando se pase a la fase recolección y organización de los mismos se organizarán para anotarlos en tablas de contenido específicas discriminadas por grupo problema ó en un diagrama y/o histograma de barras .

7.7.2 MEDIDAS Y ESCALAS ESTADÍSTICAS

- Edad :

- Medidas de tendencia Central (Medias y mediana)
- Rangos e intervalos
- Tablas de frecuencia
- Modas

- Progresión Tumoral , mortalidad cáncer específica y hormono-independencia :

- Medición de la Incidencia
 - Medidas de tendencia central (Medias, mediana y mediana promedio)
 - Varianza muestral con distribución de frecuencias
- Calidad de Vida :
 - Medidas de Tendencia Central (Medias y mediana promedio)
 - Diagrama de curvas continuas polinómicas
 - T de estudiante
- Testosterona Sérica :
 - Medidas de tendencia central (medias , mediana y mediana promedio)
 - Tablas de frecuencia
 - Coeficiente de correlación
 - Varianza muestral con distribución de frecuencias
 - Modas , rangos , intervalos
 - Diagrama de curvas continuas polinómicas
- Antígeno Prostático Específico :
 - Medidas de tendencia central (medias , mediana y mediana promedio)
 - Tablas de frecuencia
 - Coeficiente de correlación
 - Varianza muestral con distribución de frecuencias
 - T de estudiante
 - Modas , rangos , intervalos
 - Diagramas de correlación y de curvas continuas polinómicas
- Datos Cronológicos :
 - Medidas de tendencia central (Media y mediana)
 - Tablas de Frecuencia
 - Varianza muestral con distribución de frecuencias
 - Modas rangos e intervalos
- Estadificación Tumoral :
 - Tablas de frecuencia

7.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Fué un estudio de investigación de aproximadamente 26 meses en total de tiempo de duración con fecha de iniciación el día 15 de Marzo del 2005 y de terminación el 18 de mayo del 2007 donde los grupos de estudio referidos fueron seguidos y citados (cada 3 meses los del grupo A y con intervalos variables de tiempo de cada 3 a 12 meses los del grupo B) por la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos radicado en el Distrito Federal . Durante esas evaluaciones periódicas a cada paciente de los 52 del estudio se le hizo una valoración clínica completa y detallada dirigida hacia la recolección de los datos necesarios anotados en detalle en el apartado 8.6 con el debido llenamiento de un cuestionario específico el cual se utilizó como instrumento único de la investigación donde iban entre otros

datos la historia clínica completa si era de primera vez ó los datos de síntomas y hallazgos de relevancia al examen físico en las valoraciones subsecuentes anotando entre otros los síntomas para la evaluación de la calidad de vida de acuerdo a las escalas anotadas con anterioridad en el mismo apartado 8.6 seguidamente se procedió a solicitar APE y Testosterona sérica . De otra parte se solicitaron estudios de extensión tales como : pruebas de función hepática ,gamagrafía ósea y tele de tórax cada 6 meses a todos los pacientes ó antes si hubo sospecha de progresión en cuyo caso se solicitaron además y de acuerdo al tipo de progresión y órgano comprometido los estudios de extensión que fueron correspondientes tales como : Urografía Excretora , TAC abdominopelvico simple y contrastado ,TAC torácico simple y contrastado , pielografía ascendente etc .

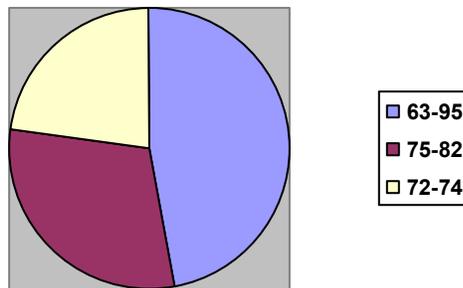
1.

RESULTADOS

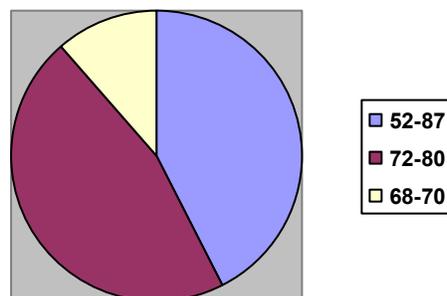
El tamaño de la muestra fué de 52 pacientes ,26 del grupo A y 26 del grupo B con una mediana de seguimiento de 18 meses con el rango entre 5 y 26 meses ,el tiempo de seguimiento discriminado por grupos fue de 21 meses para el Grupo A y de 14 meses para el grupo B también no se registraron en ninguno de los grupos ni mortalidad cancer específica ni progresión tumoral . Los demás resultados fueron como sigue :

1.1 Edad : Del grupo A la mediana fué de 77 años con rango entre los 63 y los 95 años de edad . Del grupo B la mediana fué de 73 años con rangos entre los 52 y 87 años .La distribución en porcentaje por rangos de edad para ambos grupos fué :

Distribución por edades Grupo A



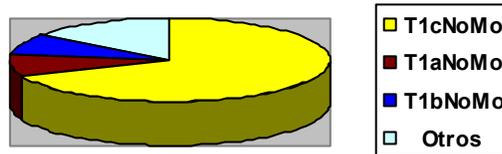
Distribución por edades Grupo B



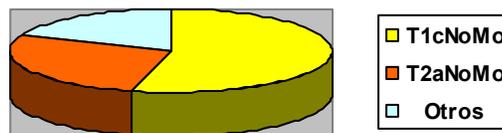
Lo cual representa en el grupo A: un 47% para el rango de edad entre los 63 y los 95 años , un 30% para el que fue entre los 75 y 82 años y un 23% para el comprendido entre los 72 y 74 años . En el grupo B : un 42,5% para el comprendido entre los 52 y 87 años, un 46% entre los 72 y 80 años y un 11,5% para el dado entre los 68 y 70 años.

1.2 Estadificación y Gradación tumoral : Ambos grupos coincidieron en cifras y tuvieron 23 pacientes (88%) en estadio temprano del Cáncer de próstata y 3 pacientes (12%) en estadio avanzado de la enfermedad . La distribución de acuerdo al Estadío Tumoral por grupos fué para el grupo A : T1cNoMo (69%), T1aNoMo (8%) , T1bNoMo (8%) y los otros (T2bNxMo,T3aNoMo,T2aNoMo,T2aN1Mo) fueron del 15% .Para el grupo B : T1cNoMo (54%) , T2aNoMo (27%) y los otros (T1aNoMo,T1bNoMo,T1cNxM1,T1cN1M1,T3aN1M1) fueron el 19% lo cual viene representado en el siguiente gráfico :

Distribución por Estadío Tumoral Grupo A

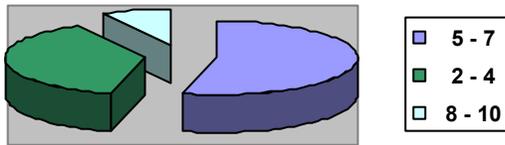


Distribución por Estadío Tumoral Grupo B

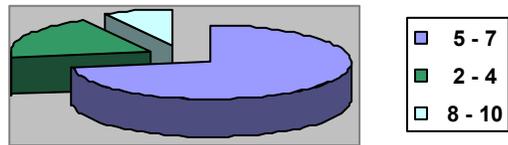


En cuanto a la gradación de gleason la distribución de su sumatoria por grupos fue para el grupo A : del 54% para los rangos comprendidos entre 5 y 7 , 38% para los de 2 y 4 y 8% para los de 8 y 10 .En el grupo B la distribución fué del 73% para los rangos entre 5 y 7 , 19% para los de 2 y 4 y 8% para los de 8 y 10 luego entonces la distribución por grupos se resume así :

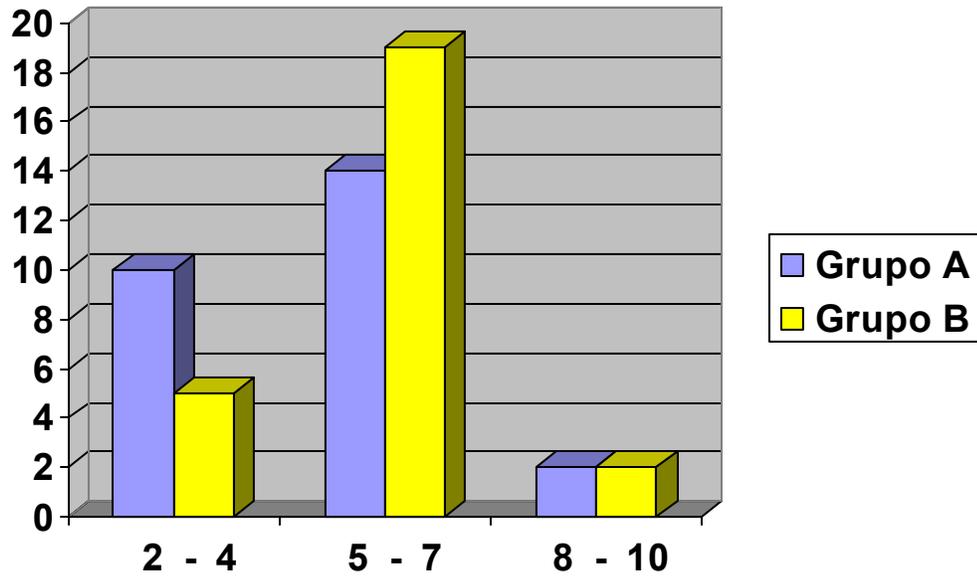
Grupo A



Grupo B



y la distribución por número de pacientes así :
Total de pacientes



Sumatoria de Gleason

1.3 Tratamiento Previo Local : Del grupo A : 4 pacientes (15%) tenían tratamiento previo local y de ellos : 3(75%) habían recibido prostatectomía radical (PR) y 1 (25%) recibió radioterapia (RT) ,de los que recibieron PR : 2 pacientes (67%) tuvieron márgenes positivos, uno(16,5%) tuvo ganglios linfáticos positivos para metástasis y un paciente(16,5%) tuvo tanto ganglios como márgenes quirúrgicos positivos la representación de lo anterior es como se vé en la figura 4 :

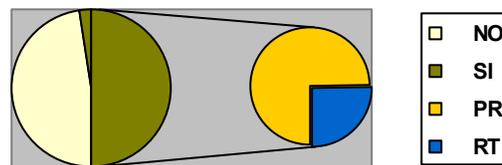


Figura 4

Del Grupo B : 3 pacientes (11,5%) tuvieron tratamiento previo local y de ellos : 2 (67%) tuvieron PR y 1 (33%) recibió braquiterapia (BT) y de los que fueron manejados con PR ninguno presentó márgenes quirúrgicos ni ganglios positivos para diseminación metastásica y el reflejo de lo anterior se expresa en la figura 5

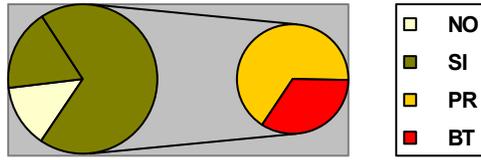


Figura 5

1.4 El resumen del BAI para el grupo A fué :

Se realizaron 2 ciclos únicamente en 2 pacientes los restantes 24 recibieron solo un ciclo , lo demás se resume en la siguiente tabla (* los valores son promedio) :

| VARIABLES | CICLO 1 | CICLO 2 |
|----------------------------|----------------|----------------|
| Tiempo fase ON (Sem) | 48 | 19 |
| Tiempo fase OFF (Sem) | 31 | 27 |
| Media de APE NADIR (ng/ml) | 0,26 | 0,55 |
| Tiempo para NADIR (Sem) | 44 | 11 |
| Tiempo para fase ON (Sem) | 0 | 31 |
| Tiempo para fase OFF (Sem) | 0 | 42 |
| Tiempo para RT (Sem) | 45 | 13 |
| Duración (Sem) | 79 | 46 |
| Total de pacientes | 24 | 2 |

1.5 El Antígeno Prostático Específico :

Las medianas de sus valores en ng/ml por grupos fueron como se especifica en la siguiente tabla :

| GRUPOS PREVIO FASE ON FASE OFF BLOQUEO A | | | |
|--|-------|------|------|
| A | 6,68 | 0,92 | 0,35 |
| B | 19,78 | | 0,36 |

y el resumen comparativo de sus niveles a lo largo del tiempo para los pacientes que no desarrollaron hormonoindependencia fué como se representa en la figura 6 pero *con niveles magnificados para representar y ejemplificar el contraste en el gráfico:

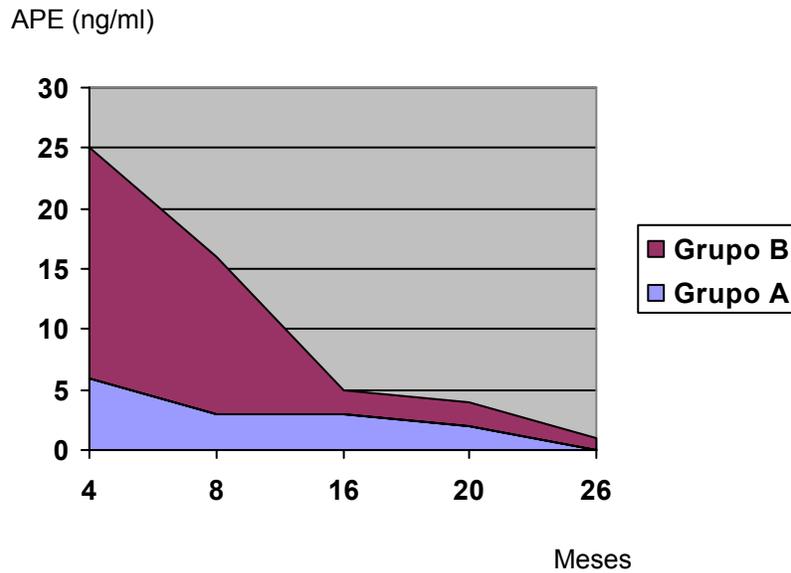


Figura 6

6 La Testosterona Sérica :

Las medianas de sus valores en ng/ml por grupos fueron como se especifica en la siguiente tabla :

| GRUPOS PREVIA FASE ON FASE OFF BLOQUEO A | | | |
|--|------|------|------|
| A | 2,69 | 0,81 | 0,52 |
| B | 3,22 | | 0,45 |

y el resumen comparativo de sus niveles a lo largo del tiempo para los pacientes que no desarrollaron hormonoindependencia pero adjuntando los que hicieron recuperación de testosterona (RT) del grupo A fué como se representa en la figura 7 pero *con niveles magnificados para representar y ejemplificar el contraste en el gráfico:

Testosterona S. (ng/ml)

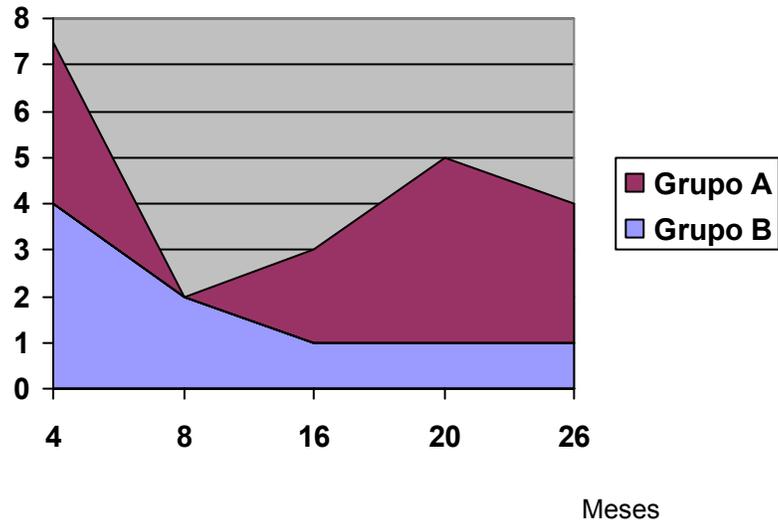


Figura 7

Los pacientes del grupo A que hicieron recuperación de testosterona (RT) fueron 7(27%) y de ellos solo uno hizo también hormono independencia (HI) por ello vá discriminado en la tabla de resumen que sigue a continuación :

| VARIABLES | HI | RP |
|--|-----------|-----------|
| Nivel de Testosterona (ng/ml) | 3,4 | 2,58 |
| Mes de presentación | 16 y 20 | 13 |
| Seguimiento (Meses) | 24 | 22 |
| Duración fase ON (Meses) | 2 y 2 | 4 |
| Nivel de Testosterona post Fase ON (ng/ml) | 5.7 | 0,54 |
| Total de Pacientes | 1 | 6 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS :

HI : Pacientes del Grupo A que desarrollaron Hormono independencia Además de la recuperación de testosterona (RT) .
RP: Resto de pacientes del Grupo A que hicieron RT

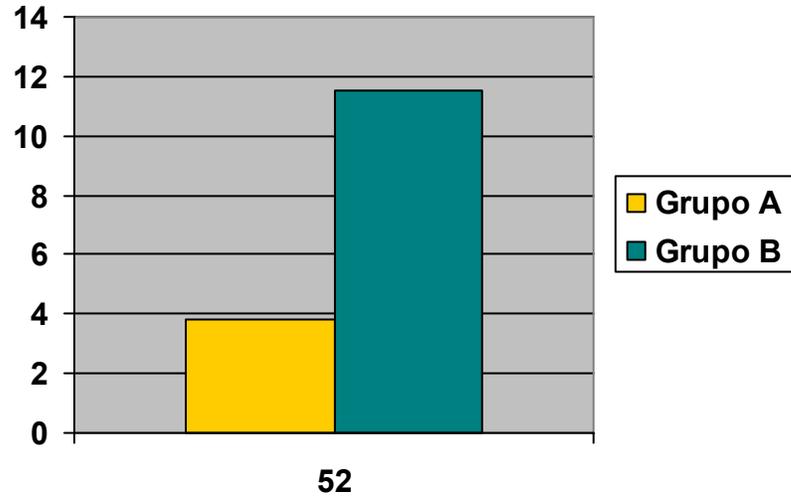
7 Hormono independencia (HI) :

Del grupo A solo un paciente (3,8%) la presentó mientras que del grupo B : 3 pacientes la desarrollaron . El tiempo de latencia para su desarrollo fué de 96 semanas para el grupo A y de 44 semanas en promedio para el Grupo B . Los periodos discriminados del grupo B fueron de 62, 42 y 29 semanas respectivamente teniendo una media de rango de diferencia con respecto al grupo A de 51 semanas (13 meses) lo cual por discriminación de rangos correspondió a : 34 ,54 y 67 semanas respectivamente .Lo anterior resumido en gráficos es como sigue a continuación :

HORMONOINDEPENDENCIA

INCIDENCIA

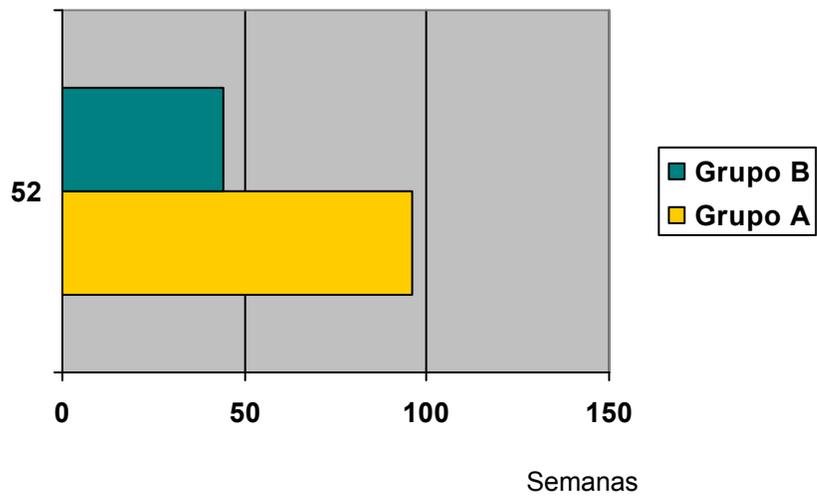
%



Total de Pacientes

TIEMPO DE LATENCIA PARA SU DESARROLLO

Total de Pacientes



En cuanto al comportamiento del Antígeno prostático específico (APE) en los pacientes que desarrollaron HI fué como se especifica en la figura 8 :

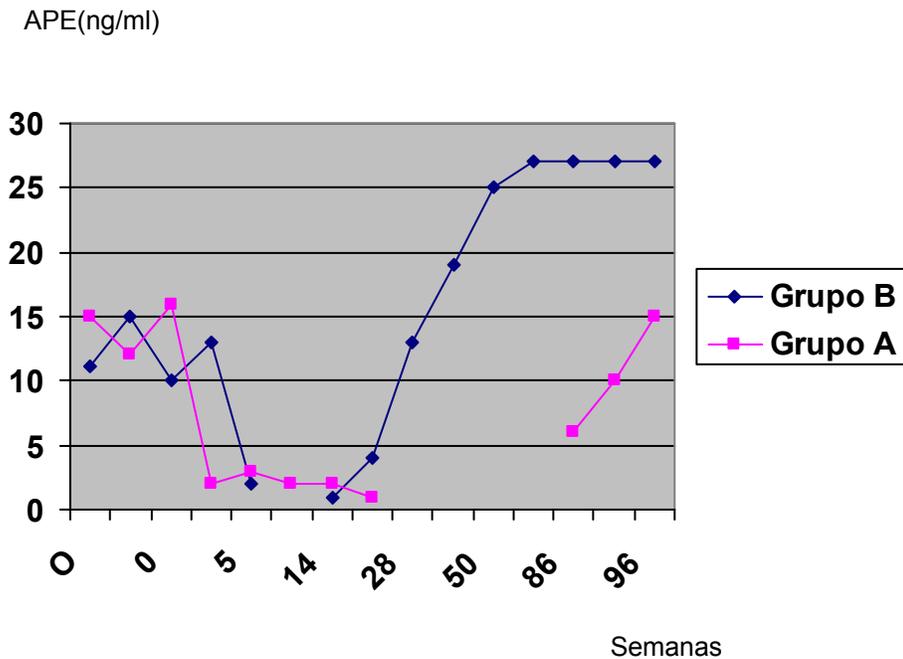


Figura 8

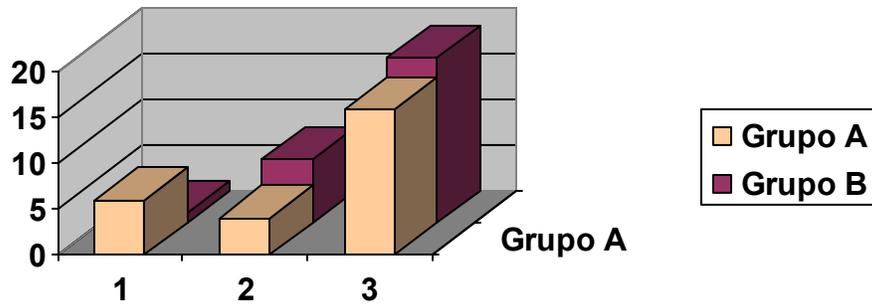
8 Calidad de Vida :

En cuanto a función sexual del grupo A : 6 pacientes estuvieron dentro del grado 1 de la escala, 4 dentro del grado 2 y los 16 restantes dentro del grado 3 .Del grupo B : solo un paciente en el grado 1, 7 en el grado 2 y 18 en el grado 3 . En cuanto a morbilidad por los efectos secundarios de los medicamentos antiandrogénicos del grupo A: todos los pacientes estuvieron dentro del grado 1 de la escala pero del grupo B : 8 estuvieron dentro del grado 1 , 14 dentro del grado 2 y 4 dentro del grado 3 , el resumen de éstos datos se ejemplifica a continuación así :

CALIDAD DE VIDA

FUNCIÓN SEXUAL

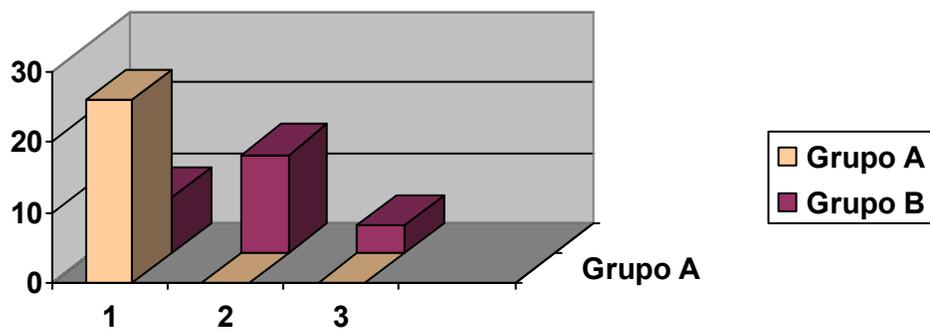
Total de Pacientes



Grados de la Escala

MORBILIDAD POR EFECTOS MEDICAMENTOSOS

Total de Pacientes



Grados de la Escala

2.

ANÁLISIS

2.1 Descriptivo

El grupo A tuvo mayor edad promedio que el grupo B pero ambos en más del 80% se presentaron durante el estudio en estadio temprano de la enfermedad llama la atención la importante preponderancia del cáncer en estadio T1cNoMo y de gleason de grado intermedio para ambos grupos así como la gran minoría de casos en estado avanzado y de alto grado de gleason siendo el estado T3 con cualquier afín N ó M el de menor presentación no hubieron casos reportados de neoplasia intraepitelial prostática como tampoco diagnóstico de Carcinoma IN SITU (Tis) en ninguno de los pacientes. En términos globales no hubo diferencia en cuanto al antecedente de tratamiento previo local puesto que en ambos grupos la incidencia de pacientes fue baja sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos, el tratamiento previo local más común para ambos grupos fue la prostatectomía radical en cifras del más del 60% de los casos y en éste aspecto si hubo diferencia pues el grupo A presentó un 67 y un 16% de márgenes quirúrgicos y ganglios positivos a compromiso metastático respectivamente mientras que ninguno de ese subgrupo de pacientes del Grupo B los presentó. No hubieron diferencias significativas en cuanto a la evolución en los niveles del APE para los pacientes que no desarrollaron HI pero no sucedió lo mismo con los niveles de testosterona sérica ya que éstos siempre permanecieron mucho más altos durante todo el tiempo del estudio en los pacientes del Grupo A. La incidencia de recuperación de testosterona (RT) en los pacientes del grupo A estuvo por debajo del 50% pero no fue más baja del 10 y se mantuvo en un nivel que podría considerarse intermedio manteniendo un promedio de elevación de 2,7 sobre los niveles basales con un rango de diferencia en relación al grupo B de 2,25. Se presentó mayor incidencia de HI en el grupo B quien también presentó un periodo de latencia para su desarrollo mucho más corto con respecto al grupo A y el rango fue de 52 semanas (13 meses). No hubo presencia de progresión tumoral ni mortalidad cáncer específica en ninguno de los pacientes. Si se presentaron diferencias en cuanto a la calidad de vida entre los dos grupos siendo siempre mejores los índices para las dos variables estudiadas en los pacientes del grupo A siendo un poco más específicos la diferencia en cuanto a morbilidad por efectos secundarios medicamentosos fue absoluta puesto que todos los pacientes del grupo A se situaron en el grado 1 de la escala.

2.2 Inferencial :

Los pacientes del grupo de estudio en general fueron pacientes por encima de la séptima década de la vida con Cáncer prostático de mediano grado y en estadio temprano. Una baja proporción ingresaron al tratamiento con bloqueo hormonal debido a recurrencia ó a falla bioquímica post prostatectomía radical lo cual era de esperarse más en los pacientes del grupo A que en los pacientes del Grupo B debido a la ausencia en ellos de antecedente de márgenes quirúrgicos positivos y compromiso ganglionar de la pieza postoperatoria. Los niveles de APE en los pacientes que no desarrollaron HI se mantuvieron dentro de lo normal en rangos bajos durante todo el periodo del estudio y para ambos grupos sin que se presentaran diferencias estadísticamente significativas entre ellos lo cual nos indica que el control oncológico de la enfermedad se mantuvo igual para los dos. El incremento global permanente en los niveles de testosterona en los pacientes del grupo A comparado con los del grupo B pudo deberse a que se anexaron los pacientes con RT y que uno de los pacientes que presentó RT también hizo HI sin embargo descartando éstos pacientes se vé en las tablas como se alcanzan niveles satisfactorios de castración durante el estudio en ambos grupos siendo eso si mejor el alcanzado por los pacientes del grupo B no obstante es de notar que fue aceptable la incidencia de RT en los pacientes del grupo A. Son evidentes las diferencias en cuanto a periodo de latencia para el desarrollo de HI, incidencia de HI y calidad de vida entre los dos grupos siendo éstos ostensiblemente más favorables para los pacientes del Grupo A. No hubo mortalidad cáncer específica ni progresión tumoral en ninguno de los pacientes lo cual aporta otro punto favorable para las dos modalidades de bloqueo androgénico en cuanto a control oncológico sin embargo no se cuenta con el tiempo de seguimiento suficiente para determinar y comparar el

impacto real tanto en la sobrevida global como en la libre de enfermedad de los dos modalidades de bloqueo hormonal .

3.

DISCUSIÓN

Si bien el bloqueo androgénico intermitente presentó índices más favorables que el bloqueo continuo en cuanto a dos de los tres principales puntos críticos que fueron objeto de comparación en ésta investigación como son el periodo de latencia para el desarrollo de HI y la calidad de vida vimos también que en cuanto a control oncológico ambas modalidades fueron similares sin que se presentasen diferencias estadísticamente significativas aún pese a que ya en un aspecto puramente cuantitativo el bloqueo androgénico continuo siempre presentó menores niveles de APE que su contraparte . Es de resaltar también y en esto si hubo manifiesta superioridad del bloqueo continuo sobre el intermitente independientemente de los motivos que hubieran podido estar involucrados que los niveles de castración de la testosterona sérica alcanzados durante el bloqueo siempre fueron mucho más bajos para los primeros en relación con los segundos lo cual abre la controversia y profundiza más el debate acerca del nivel de confianza que podamos esperar hablándolo estrictamente en términos de control oncológico con el uso de una ó de otra modalidad de bloqueo hormonal puesto que éstos resultados nos obligan a colocar di facto en una balanza de riesgo / beneficio : el riesgo de exponer a las células tumorales a un estímulo androgénico persistente así fuese éste a unos niveles de hormona infrabasales es decir de baja potencia v/s la prolongación del periodo de latencia para el desarrollo de HI y la calidad de vida ; El poder determinar en una forma clara , objetiva y racional el verdadero impacto que pudiesen llegar a tener cada uno de esos dos extremos de la balanza sobre índices oncológicos críticos tales como la progresión tumoral ó la sobrevida libre de enfermedad es un nuevo aspecto que emerge y que se viene a sumar al panorama controversial que rodea en la actualidad a la aplicación de una ó de otra modalidad de bloqueo hormonal para cada caso en particular ; Se necesitarán por tanto estudios prospectivos ,comparativos de preferencia randomizados con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento para resolver todas esas incógnitas.

CONCLUSIONES

De acuerdo a todo lo visto ya podemos concluir que la modalidad de BAI para el tratamiento médico de los pacientes con cáncer de la próstata constituye una excelente alternativa al bloqueo continuo ya que prolonga el periodo de latencia para el desarrollo de HI y le asegura al paciente una mejor calidad de vida tanto en el aspecto de su funcionamiento sexual como en la morbilidad secundaria a los efectos adversos medicamentosos.

BIBLIOGRAFIA

1. Campbell's UROLOGY . Eight Edition .Vol. 4 . Chapter 85. 2756- 3318..
2. UROLOGIA GENERAL DE SMITH . Emil A. Tanagho .Jack McAninch .13ª Edición.Pag:364 – 365 .
3. SMITH'S UROLOGY . Emil A. Tanagho . Jack McAninch. Eighteen Edition.Pgs:421-444 .
4. Catalona WJ , Smith DS . Prostate Cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/ml .JAMA 1997;277:1452-1461.
5. Klotz, LH , HERR W . Intermittent Endocrine Therapy for Advanced Prostate Cancer.CANCER 58:2546-2550,1986.
6. Grossfeld U ,Chaudary D, Reese P. Intermittent Androgen Deprivation:Update of Cycling Characteristics In Patients Without Clinically Apparent Metastatic Prostate Cancer . UROLOGY 58 : 240-44. 2001 .
7. Crook JM , Szumacher S , Malone S. Intermittent Androgen Supression in the Management of Prostate Cancer. UROLOGY 53:530- 544. 1999 .
8. Rashid M, Chaudary U . Intermittent Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer . THE ONCOLOGIST 9: 295- 301 .2004.
9. Hellerstedt B , Kenneth J .The Current State of Hormonal Therapy for Prostate Cancer CANCER J CLIN 52:154-179, 2002.
10. Dijkman GA , Janknegt RA New strategies with EGF blockers for management of advanced prostate Cancer , a review of 12 cases. N ENGL J MED 561:1036-1042,2005.
11. Horwich RA , Huddar J , Boyd JW , A pilot Study of intermittent Androgen deprivation in advanced prostate Cancer . BRIT J OF UROLOGY ,81:96-99.1998.
12. Goldenberg L, Bruchofsky N , Gleave M . Intermittent Androgen Supression in the treatment of prostate Cancer : A preliminary Report .UROLOGY 45:839-844.1995.
13. Vilanova M. Cáncer de próstata . Bloqueo Androgénico intermitente .ONCOL CLIN 8:837-843.2003.
14. Higano C, Ellis W . Intermittent Androgen supresión with leuprolide and flutamide for prostate cancer : A pilot study . UROLOGY 48: 800-804.1996.
15. Gulley J , Figg D. William . A prospective analysis of the time to normalization of serum androgens following 6 months of androgen deprivation therapy in patients on randomized phase III clinical trial using limited hormonal therapy. THE JOURNAL OF UROLOGY 173;1567-1571,2005.
16. Buchanan G. Greenberg NM , Scher HI .Collocation of androgen receptor gene mutations in prostate cancer . CLIN CANCER RES 7; 1723-1281, 2001.
17. Espinosa M , Esqueda V. Hormonoterapia intermitente para el manejo del cáncer de la próstata , reporte preliminar. REV MEX UROLOGIA 61(4); 184-192, 2001.

18. Otton VM , Crawford D . New Advances about the hormonal therapy for prostate cancer . ONCOLOGY 17(8) : 1047- 1052, 2003.
19. De leval J, Beinrstein F. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer : results of a prospective randomized multicenter trial .CLIN PROSTATE CANCER 1(3);163-171,2002.
20. Klotz LH , Widerman D . Combined Androgen Blockade in prostate cancer Meta-analyses and associated issues. BRITISH J OF UROLOGY 87(9):806-813,2001.
21. Chappman E, Dubowitz R . A comparison between intermittent and total androgen blockade for prostate cancer , A pilot study. JOURNAL OF UROLOGY 51(3); 312-316, 2002.