



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE UROLOGIA

“ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DEL  
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA LOCALMENTE  
AVANZADO Y METASTASICO ENTRE AGONISTAS Y  
ANTAGONISTAS DE LA LHRH “

*TESIS DE POSGRADO*

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA  
ESPECIALIDAD DE UROLOGIA

P R E S E N T A

DR. JUAN ANTONIO DE LOS SANTOS GONZÁLEZ.

TUTOR.

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA.



DR. EDUARDO LICEAGA

México. D.F a 02 de Agosto de 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA.  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**  
**DE**  
**ESPECIALIZACION EN UROLOGIA**

---

DR HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA.  
**ASESOR DE TESIS**

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es producto del gran esfuerzo y apoyo de todos y cada uno de mis maestros; en especial al Dr. Hugo Arturo Manzanilla García, quien me brindo la gran oportunidad de pertenecer a esta institución y formar parte de este grupo de trabajo en el servicio de Urología; además de enriquecer mi formación profesional y brindarme las herramientas y conocimiento necesario para desenvolverme con los principios éticos y profesionales con cada uno de nuestros pacientes.

Agradezco al Dr. Leopoldo Garduño jefe de sala de Urolitiasis por todos y cada uno de sus consejos en la práctica de la endourología, así como por ser un ejemplo a seguir en mi vida profesional y personal.

Gracias al Dr. Alejandro Rosas jefe de la Sala de Uro – oncología por apoyarme en el desarrollo quirurgico de esta gran disciplina; así como el enseñarme a brindar calidez humana a nuestro pacientes.

Al Dr.: Guillermo Soria; jefe de la Sala de cirugía reconstructiva; no tengo como agradecer, la paciencia y dedicación puesta en el desarrollo de mis habilidades quirúrgicas, así como la gran confianza que me brindo siempre.

Gracias a todos y cada uno de mis maestros por sus enseñanzas, consejos y principalmente por brindarme su amistad y apoyo incondicional.

## DEDICATORIA.

Este trabajo se lo dedico a las dos personas más importantes en mi vida; a Diana Karina Zamora y Juan Carlos; mi esposa e hijo que me ayudaron incondicionalmente en la realización de este trabajo, ya que siempre confiaron en mí y me alentaron paso a paso. Ustedes siempre serán mi mayor inspiración.

Doy gracias a mis padres, que siempre me apoyaron hombro a hombro, que siempre estuvieron en los malos momentos para brindarme su comprensión y una palabra de aliento. Gracias por enseñarme todos los principios que rigen mi vida. Nunca tendré como agradecerles.

A mis hermanos, Male, Mary y Froy por todos los momentos compartidos, y tras 13 años de esfuerzo, un objetivo más en nuestras vidas se ha cumplido.

A Arturo Pozos un amigo entrañable que por más de 17 años me ha brindado su amistad y apoyo.

Gracias a todas y cada una de las personas que han contribuido en mi vida. Estos es gracias a ustedes

JUAN ANTONIO DE LOS SANTOS GONZALEZ.

## INDICE

### MARCO TEORICO.

<b>CANCER DE PRÓSTATA</b>	<b>6</b>
• <b>Cáncer de próstata hereditario.</b>	<b>9</b>
• <b>Cáncer de próstata esporádico.</b>	<b>10</b>
• <b>Fisiopatología.</b>	<b>10</b>
• <b>Sistema de gradación de Gleason.</b>	<b>12</b>
• <b>Escala de Gleason.</b>	<b>12</b>
• <b>Genética del cáncer de próstata.</b>	<b>13</b>
• <b>Estadificación del cáncer de próstata.</b>	<b>14</b>
• <b>Grupos de estadificación.</b>	<b>16</b>
• <b>Grado histológico.</b>	<b>17</b>
• <b>Estadificación T.</b>	<b>17</b>
• <b>Estadificación N.</b>	<b>19</b>
• <b>Estadificación M.</b>	<b>20</b>
• <b>Tratamiento cáncer de próstata.</b>	<b>21</b>
○ <b>Tratamiento hormonal.</b>	<b>24</b>
○ <b>Métodos de supresión hormonal.</b>	<b>27</b>
<b>ANTECEDENTES.</b>	<b>31</b>
• <b>Agonistas de LHRH.</b>	<b>32</b>
○ <b>Acetato de Leuprorelina.</b>	<b>36</b>
• <b>Antagonistas de LHRH.</b>	<b>40</b>
○ <b>Degarelix.</b>	<b>41</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	<b>43</b>

<b>JUSTIFICACION.</b>	<b>43</b>
<b>HIPOTESIS.</b>	<b>44</b>
<b>OBJETIVO.</b>	<b>45</b>
• <b>General.</b>	<b>45</b>
• <b>Específico.</b>	<b>45</b>
<b>METODOLOGIA.</b>	<b>46</b>
• <b>Tipo y diseño del estudio.</b>	<b>46</b>
• <b>Población y tamaño de muestra.</b>	<b>46</b>
• <b>Material y métodos.</b>	<b>47</b>
• <b>Criterios de inclusión.</b>	<b>48</b>
• <b>Criterios de exclusión.</b>	<b>49</b>
• <b>Criterios de eliminación.</b>	<b>49</b>
<b>DEFINICION DE VARIABLES.</b>	<b>50</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO.</b>	<b>53</b>
<b>RESULTADOS.</b>	<b>53</b>
<b>DISCUSION.</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSION.</b>	<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>74</b>

## **MARCO TEORICO.**

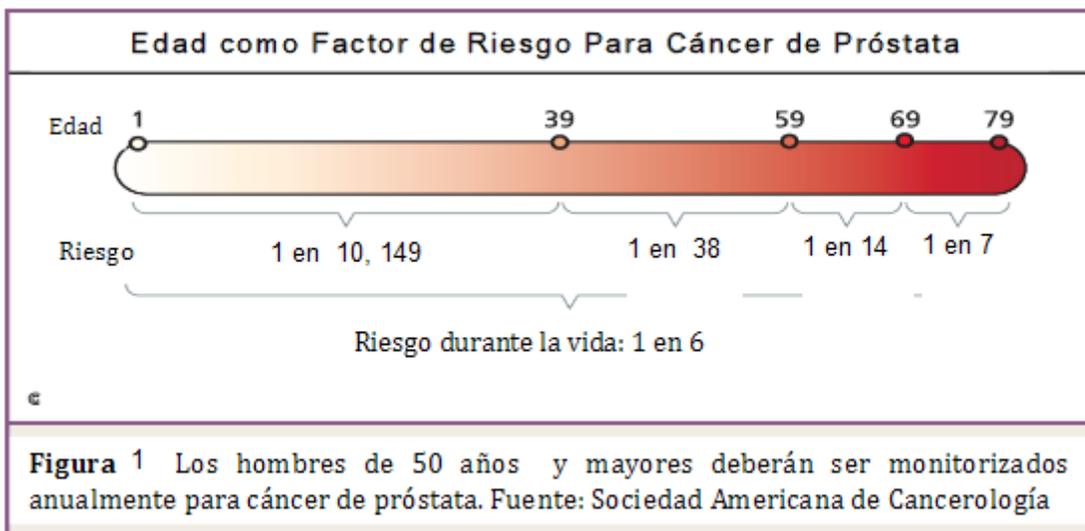
### **CANCER DE PRÓSTATA.**

El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública, ya que a pesar de los adelantos de la investigación y tratamiento, cada año fallecen más de seis millones de personas en el mundo. En Europa, el adenocarcinoma de próstata (Ca P) es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia 214 casos por cada 100, 000 varones, superando en número a los cánceres de pulmón y colorectal (1). En los Estados Unidos, el Ca P también es la neoplasia maligna visceral más frecuente en los hombres con una incidencia de 270 casos por cada 100, 000 hombres afectando principalmente a varones afroamericanos; alcanzado el 33 % de todos los tumores sólidos. La mortalidad por Ca P varía entre los países, y es máxima en Suecia (23 por 100, 000 por año) y mínima en Asia (<5 muertes por 100, 000 habitantes por año) (2).

En México, a partir de la década de 1990 la patología oncológica es la segunda causa de muerte en la población general y de acuerdo con el registro histopatológico de neoplasias del 2008, el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte en los hombres después del cáncer de pulmón y es responsable en promedio de 12.5% de todas las muertes por cáncer. De 1990 al 2008 se observa un aumento de la tasa de incidencia que va de 14.6 a 19.5 por 100,000 habitantes, lo que representa un incremento del 33.5%. A partir del 2008 la frecuencia aumenta a partir de los 55 años, incrementándose conforme avanza la edad (3).

Posterior a la introducción del antígeno prostático específico el riesgo de recibir el diagnóstico de cáncer de próstata durante la vida se incrementó de 9% en 1985 a 16% en 2007. A nivel mundial, entre 1999 y 2006, al momento del diagnóstico alrededor del 80% de los casos son diagnosticados como órgano -confinados y solo el 4% se presenta como enfermedad metastásica. El pico de incidencia se realiza en hombres con edades entre 65 a 70 años, los cuales corresponden al 85 % del total de los varones afectados (4). Sin embargo en nuestro país, en 70 a 75 % de los casos de cáncer de próstata que son diagnosticados se encuentran en etapas avanzadas, estando fuera de tratamiento curativo, y solo menos del 20 % de los casos se encuentran en un estadio órgano confinado.

Dentro de los principales factores de riesgo para el cáncer de próstata son la edad, historia familiar y la raza negra. (5) El riesgo de desarrollar cáncer de próstata durante la vida es de 1 de cada 6 hombres, observándose que el aumento del riesgo está en función de la edad (Figura1).



Se calcula que la incidencia de cáncer de próstata se incrementa conforme se avanza la edad reportándose una incidencia del 0.1 % en pacientes menores de 50 años, del 5 % en varones mayores de 50 años, incrementándose hasta una incidencia del 90 % en pacientes mayores de 90 años, reportando un pico de incidencia máxima en los varones de 60 a 70 años(6).

Los casos de cáncer de próstata diagnosticados en pacientes jóvenes generalmente son más agresivos, probablemente porque tengan un componente genético o factores ambientales que estimulen una mala diferenciación tumoral. El grado de diferenciación del tumor, el estadio clínico y el nivel de antígeno prostático específico nos dan información importante para poder estratificar al paciente dentro de un tratamiento específico.

Se ha observado que algunos factores ambientales y la dieta juegan un papel importante en la incidencia de Ca P en ciertas poblaciones. Algunos estudios han demostrado que la exposición a cadmio y pesticidas clorados guardan estrecha relación con el desarrollo de esta neoplasia. La exposición a solventes, lubricantes y pinturas han demostrado una asociación mucho más débil. En cuanto a la dieta un incremento en el consumo de grasas de origen animal y carnes rojas están asociados con mayor riesgo. Se ha identificado a la vitamina D, vitamina E y al licopeno como posibles factores protectores contra el desarrollo de esta neoplasia.

### **CÁNCER DE PRÓSTATA HEREDITARIO**

El Ca P puede tener una presentación hereditaria (5 - 10%). Hay evidencia de los

genes asociados. El primer gen mutado que fue identificado que presentaba asociación con el cáncer hereditario; es el HPC 1 (Hereditary Prostate Cancer 1) localizado en la región 1q24-25. Las mutaciones a nivel del gen RNASEL se encuentra relacionado con algunos casos de cáncer hereditario. Otro gen que se ha identificado responsable de cierto grado de susceptibilidad para Ca P es el MSR1 localizado en 8p22. Variantes polimórficas en los tres genes involucrados en la función de los andrógenos; gen del receptor de andrógenos (AR), el gen del citocromo P - 450c17 (CYP17) y el gen de la 5  $\alpha$  reductasa tipo II (SRD5A2), han demostrado que modifican el riesgo de Ca P en estudios epidemiológicos (7). Actualmente se han identificado otros genes. Estas alteraciones genéticas no han podido ser asociadas con los casos de cáncer esporádicos.

### **CÁNCER DE PRÓSTATA ESPORÁDICO**

El Ca P esporádico representa la mayoría de los casos (>90%). La mutaciones de genes a lo largo de la vida tienen relación con varios factores y generalmente son secundarias a exposición a carcinógenos, radiación o a estrés oxidativo. Existen sistemas especializados para detectarlas y repararlas. La acumulación de mutaciones en ciertos genes con lleva al desarrollo de Ca P. Varios genes han sido asociados con los cánceres esporádicos. PTEN es un gen que se encuentra mutado en 30 - 40% de estos casos.

### **FISIOPATOLOGÍA**

El cáncer se desarrolla cuando se rompe el equilibrio entre la división y la muerte celular, que ocasiona un crecimiento tumoral no controlado. Después del evento

de transformación inicial, se presentan mutaciones de múltiples genes. Más del 95% de los casos de cáncer de próstata son adenocarcinomas. Aproximadamente el 4% de los casos de Ca P tienen morfología de células transicionales. Algunos casos presentan una morfología neuroendocrina. El carcinoma de células escamosos constituye el 1%.

El 70% de los casos de cáncer se desarrolla en la zona periférica, 15- 20% en la zona central y 10 -15% en la zona transicional. La mayoría de los Ca P son multifocales encontrándose involucradas múltiples zonas de la próstata al mismo tiempo. En la próstata existen dos tipos de células epiteliales: una capa simple de células planas basales y una capa simple de células luminales, secretoras cilíndricas. En el cáncer se presenta una disrupción de la barrera de células basales entre los ductos prostáticos y el estroma. Esta disrupción permite la invasión de células luminales hacia el estroma que conlleva a migración de dichas células hacia el resto del organismo. (Figura 2)

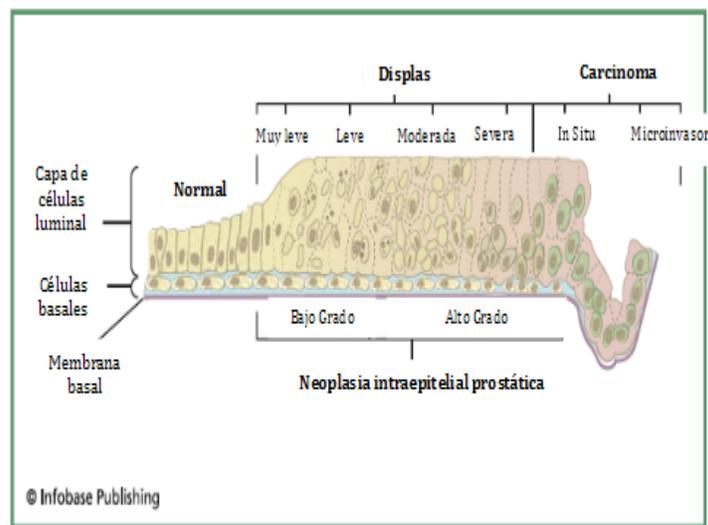


Figura 2 Cambios celulares en la neoplasia intraepitelial prostática. Los cambios progresivos en la estructura de la glándula pueden observarse de izquierda (normal) a derecha (carcinoma microinvasor). Adaptado de Bostwick DG, Brawer MK. *Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasión in prostate cáncer*. *Cancer* 1987; (59): 788-794.

## SISTEMA DE GRADACIÓN DE GLEASON

Fue desarrollado por Donald Gleason en 1960. Es un sistema estandarizado para determinar el grado de cambios histológicos en la estructura de las glándulas prostáticas pudiendo predecir con ello la progresión del Ca P. La escala va de 1 a 5, siendo el grado 1 el mejor organizado y el 5 el que menos organización presenta. En general mientras que el grado de Gleason incrementa, el tamaño y la forma de las glándulas es menos uniforme. En cáncer avanzado, Gleason 4 o 5, las glándulas se observan muy delgadas o bien puede no existir ni siquiera estructura glandular. (Figura 3).

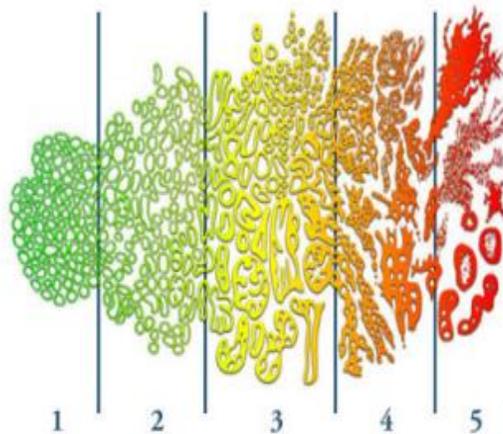


Figura 3 Sistema de graduación de Gleason. Mientras más agresivo es el cáncer, las glándulas se presentan de una forma menos organizada, con el tamaño del lumen muy variable. En la parte superior se muestra el grado 1 y en la parte inferior el grado 5.

## ESCALA DE GLEASON

En el Ca P existe comúnmente una combinación de diferentes tipos de estructuras glandulares, con grados variables de diferenciación y grado de

Gleason, por tal motivo se realizó una escala. Se asigna el grado del patrón más prevalente en el análisis de la muestra así como del segundo más prevalente. Posteriormente se realiza la suma de ambos y se obtiene la escala de Gleason. El nivel más bajo es 2 (1+1) y el más alto es 10 (5+5). (Tabla 1)

**Tabla 1** Score de Gleason y periodo libre de progresión

Score de Gleason después de cirugía radical	Período libre de progresión (en porcentaje)	
	5 años del diagnóstico	10 años del diagnóstico
2-4	100	95.6
5-6	96.9	81.9
7	76.9	51.4
8-9	59.1	34.9

## GENÉTICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Las bases genéticas de cáncer de próstata son complejas y no parecen existir genes de alto riesgo próstata - específicos. El candidato más cercano es el BRCA2, que confiere riesgo para Ca P 20 veces más que en la población general. El Ca P asociado a este gen es agresivo.

Se han identificado varios genes y loci posiblemente asociados a cáncer de próstata pero ninguno ha sido consistente. Otro posible gen relacionado es el MSMB que codifica para un factor de unión a inmunoglobulinas que esta presente en el líquido seminal. Existen varios locus con diferente nivel de riesgo en el cromosoma 8q24 y varios de ellos son muy frecuentes, principalmente en la raza negra.

Una de las regiones más investigadas en el genoma humano relacionadas con riesgo para cáncer de próstata es el loci 17q21- 22. Actualmente se ha identificado que la mutación HOXB13 G84E dentro de este loci mencionado, se encuentra asociada con la presentación temprana de cáncer hereditario, dejando pie a futuras investigaciones.

### **ESTADIFICACION DEL CANCER DE PRÓSTATA.**

La estadificación clínica del cáncer de próstata se dirige a utilizar los parámetros previos al tratamiento para predecir la extensión de la enfermedad y con ella su tratamiento. Los objetivos de la estadificación del cáncer son permitir la evaluación pronóstica y facilitar la toma de decisiones en relación a las opciones terapéuticas.

Dicha estadificación clínica se realiza por medio de la exploración digito rectal, los niveles de Antígeno prostático específico (APE), los hallazgos de la biopsia transrectal y las imágenes radiológicas que permiten la determinar la presencia de enfermedad extra prostática. Por otra parte el estadio histopatológico esta determinado posterior a la extirpación de la glándula prostática y comprende un análisis histológico de la próstata, vesículas seminales y ganglios linfáticos cuando se realiza una linfadenectomía.

Actualmente el sistema TNM 2013 (Tabla 2) permite una clara clasificación del cáncer de próstata.

Tabla 2. Clasificación TNM. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Version 2. 2013

Prostata Cancer.

T. Tumor primario.
<p>Tx. No se puede evaluar el tumor primario.</p> <p>T0. Ausencia de datos de tumor primario.</p> <p>T1. Tumor clínicamente inaparente, no palpable, no visible en las pruebas de imagen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a. El tumor es un hallazgo histológico incidental en menos del 5 % del tejido reseado</li> <li>• T1b. El tumor es un hallazgo histológico incidental en más del 5 % del tejido reseado.</li> <li>• T1c. El tumor es identificado en una biopsia por punción.</li> </ul> <p>T2. Tumor confinado a la próstata.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a. El tumor involucra menos de la mitad de un lóbulo.</li> <li>• T2b. El tumor involucra a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos lóbulos.</li> <li>• T2c. El tumor involucra a ambos lóbulos.</li> </ul> <p>T3. El tumor se extiende a través de la capsula prostática.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a. Extensión extracapsular ( uní o bilateral)</li> <li>• T3b. El tumor invade las vesículas seminales.</li> </ul> <p>T4. El tumor esta fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales; vejiga, músculos elevadores o pared pélvica.</p>
N. Ganglios linfáticos.
<p>NX. No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales</p> <p>N0. Ausencia de metástasis ganglionares regionales.</p> <p>N1. Presencia de metástasis ganglionares regionales.</p>

M. Metástasis a distancia.

MX. No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M0. Ausencia de metástasis a distancia.

M1. Metástasis a distancia.

- M1a. Metástasis a ganglios linfáticos no regionales.
- M1b. Metástasis a hueso.
- M1c. Metástasis a otros sitios, con o sin enfermedad ósea.

#### GRUPOS DE ESTADIFICACION /PRONOSTICO.

Grupo I	T1a-c	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
Grupo IIA	T1a-c	N0	M0 PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0 PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a, b	N0	M0 PSA < 20	Gleason ≤ 7
Grupo IIb	T2c	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0 PSA ≥ 20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0 Cualquier PSA	Gleason ≥ 8
Grupo III	T3a, b	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Grupo IV	T4	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason

Nota. Cuando no se disponga del APE o de puntuación de Gleason, el agrupamiento debe determinarse en función de la categoría T clínica y sea cual sea el valor disponible, APE o puntuación de Gleason. Cuando no se disponga de ninguno de ellos, no es posible en agrupamiento pronóstico, por lo que a de emplearse el agrupamiento por estadios.

## **GRADO HISTOLOGICO.**

La escala de Gleason es recomendado porque es un sistema de gradación que se basa en los cambios morfológicos glandulares en el Ca P, lo que permite establecer una evaluación pronostica de acuerdo al grado de esta escala.

Gleason X. La escala de Gleason no se puede asignar.

Gleason  $\leq 6$ . Tumor bien diferenciado.

Gleason 7. Tumor moderadamente diferenciado.

Gleason 8 – 10. Tumor poco diferenciado / indiferenciado.

## **ESTADIFICACIÓN T.**

El primer nivel es la evaluación del estadio tumoral local, en la que la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) tiene el efecto mas profundo sobre las decisiones terapéuticas. El tacto rectal (TR) subestima a menudo la extensión del tumor; observando una correlación positiva entre el TR y el estadio anatomopatológico del tumor en menos del 50 % de los casos (8). Sin embargo, solo se recomiendan unas exploraciones mas exhaustivas para lograr una estadificación T adecuada en casos seleccionados en los que una estadificación precisa afecte directamente a la decisión terapéutica, es decir, cuando el tratamiento curativo sea una opción.

La concentración sérica de antígeno prostático específico (APE) tiene una capacidad limitada para predecir el estadio anatomopatológico final con exactitud. Debido a la producción de APE por el tejido prostático benigno y maligno, no

existe relación directa entre la concentración sérica de APE y el estadio clínico y anatomopatológico del tumor (9).

El método más empleado para visualizar la próstata es la ecografía transrectal (ETR). Sin embargo, tan solo el 60 % de los tumores son visibles mediante ETR y el resto no es identificable debido a su ecogenicidad. La combinación de TR y ETR detecta Ca P T3a con mayor exactitud que cualquiera de estos métodos por separado (10). La ETR no puede determinar la extensión del tumor con exactitud suficiente para recomendar su uso sistemático en la estadificación.

Hoy en día, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) representan un estándar para la evaluación de la invasión local del tumor (11). La RM endorrectal (RM-e) podría permitir una estadificación local más exacta al complementar las variables clínicas existentes mediante mejoras de la caracterización espacial de la anatomía zonal prostática y los cambios moleculares. La calidad de la imagen y la localización mejoran significativamente con la RM-e en comparación con la RM externa. En comparación con los hallazgos de la biopsia de próstata, la RM-e aporta un valor adicional significativo en la estadificación local del Ca P, sobre todo en la identificación preoperatoria de extensión extracapsular (EEC) e invasión de las vesículas seminales (IVS) cuando es interpretada por radiólogos genitourinarios especializados (12)

La espectroscopia por RM (ERM) permite evaluar el metabolismo tumoral

mediante una representación de las concentraciones relativas de citrato, colina, creatinina y poliaminas. Las diferencias en las concentraciones de estos metabolitos químicos entre tejidos prostáticos normales y malignos permiten una mejor localización del tumor en la zona periférica, de modo que aumentan la exactitud de la detección de la EEC en evaluadores con menos experiencia y disminuye la variabilidad interobservador. Además, se han demostrado correlaciones entre el patrón de señales metabólicas y una puntuación de Gleason anatomopatológica, lo que sugiere la posibilidad de una evaluación incruenta de la agresividad del Ca P.

A pesar de la exactitud y los beneficios propuestos de la RM-e y la ERM en la caracterización y localización del Ca P, la RM-e cuenta con varias limitaciones que dificultan su aplicación generalizada en la estadificación del Ca P, por ejemplo, dificultades para interpretar cambios de señal relacionados con hemorragia posbiopsia y alteraciones inflamatorias de la próstata, y la variabilidad inter e intraobservador no cuantificable, pero significativa, observada entre radiólogos especializados.

## **ESTADIFICACIÓN N.**

Los valores altos de APE, la enfermedad en estadio T2b-T3, una diferenciación escasa del tumor y la invasión tumoral perineural se han asociado a un mayor riesgo de metástasis ganglionares (13). La determinación de la concentración de APE no resulta útil, por sí sola, para predecir la presencia de metástasis ganglionares en un paciente concreto. Por lo que existen nomogramas que se

utilizan para definir el riesgo de metástasis ganglionares. Dichos nomogramas evalúan el estadio clínico, la escala de Gleason y nivel de APE con lo que proporcionan un porcentaje aproximado de invasión a ganglios linfáticos regionales (14).

En la bibliografía actual, los resultados indican que la TC y la RM se comportan de forma similar en la detección de metástasis ganglionares pélvicas, aunque la TC parece ligeramente superior. En cualquier caso, la decisión de si existe afectación ganglionar depende exclusivamente de si hay aumento de tamaño de los ganglios linfáticos investigados. El umbral en centímetros utilizado para decidir si un ganglio linfático está afectado patológicamente varía entre 0,5 y 2 cm. Se ha recomendado un umbral de 1 cm en el eje menor de los ganglios ovales, y de 0,8 cm en los redondos, como criterio para diagnosticar metástasis ganglionares (15).

## **ESTADIFICACIÓN M**

El esqueleto axial se encuentra afectado en el 85 % de los pacientes que fallecen por un Ca P. Una concentración elevada de fosfatasa alcalina puede indicar la presencia de metástasis óseas en el 70 % de los pacientes afectados. Además, la determinación de la fosfatasa alcalina y la elevación del APE al mismo tiempo aumentan la eficacia clínica hasta aproximadamente el 98 % en la predicción de dichas metástasis. Sin embargo, la gammagrafía ósea sigue siendo el método más sensible para evaluar este tipo de metástasis, de modo que es superior a la evaluación clínica, las radiografías óseas y la determinación de la fosfatasa

alcalina sérica.

Además del hueso, el Ca P puede metastatizar a cualquier órgano, si bien afecta con mayor frecuencia a ganglios linfáticos distantes, pulmón, hígado, cerebro y piel. Exploración física, radiografía de tórax, ecografía, TC y RM son métodos de investigación apropiados para el estudio de enfermedad metastásica.

### **TRATAMIENTO DEL CANCER DE PRÓSTATA.**

En la actualidad existen múltiples tratamientos para el Ca P de acuerdo a la estadificación clínica en la que se encuentre cada paciente, algunos de ellos, con expectativas curativas; como lo es la prostatectomía radical, ya sea abierta, laparoscópica o asistida por robot o terapias blanco como lo son la radioterapia o braquiterapia. Así mismo se encuentra tratamientos para hacer frente a la enfermedad diseminada o metastásica en la que destaca la terapia hormonal.

Para dirigir una tratamiento efectivo la National Comprehensive Cancer Network 2013 (NCCN) estadifica a los pacientes como enfermedad clínicamente localizada, enfermedad localmente avanzada y enfermedad metastásica. A su vez la enfermedad clínicamente localizada se subdivide en enfermedad de muy bajo riesgo, de bajo riesgo, de riesgo intermedio y de alto riesgo, dando un enfoque terapéutico a cada uno de ellas.

A continuación en el tabla 3 se resumirán las recomendaciones relativas al tratamiento primario del Ca P.

Tabla 3. Tratamiento del Ca P. Revisión Panel de expertos Asociación Europea de Urología 2010.

Estadio	Tratamiento.	Comentario.
T1a	Vigilancia activa.	Tratamiento de referencia de los pacientes con tumores bien y moderadamente diferenciados y una esperanza de vida < 10 años.
	Prostatectomía radical.	Opcional en los pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada, en especial en tumores poco diferenciados.
	Radioterapia.	Opcional en los pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada, en especial en tumores poco diferenciados
	Hormonal.	No es una opción.
	Combinación	No es una opción.
T1b- T2a	Vigilancia activa	Opción de tratamiento en los pacientes con tumores T1c – T2a. APE < 10 ng/ml, puntuación de Gleason ≤6, ≤ 2 biopsias positivas y ≤ 50 % de la afectación por cáncer en cada biopsia. Paciente con una esperanza de vida menor de 10 años.
	Prostatectomía radical.	Tratamiento de referencia de los pacientes con una esperanza de vida > 10 años que acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento.
	Radioterapia.	Pacientes con esperanza de vida > 10 años que acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Pacientes con contraindicaciones para la cirugía. Pacientes con condiciones físicas deficientes, una esperanza de vida de 5 – 10 años y tumores poco diferenciados.
	Braquiterapia.	Puede considerarse en caso de Ca P de bajo riesgo, pacientes con un volumen prostático ≤ 50 ml y un IPSS ≤ 12.
	Hormonal.	Pacientes sintomáticos que necesiten paliación de los síntomas, no aptos para tratamiento curativo.

	Combinación.	En pacientes de alto riesgo, el tratamiento hormonal neoadyuvante y el tratamiento hormonal concomitante + radioterapia provocan un incremento en la supervivencia global.
T3-T4	Actitud expectante.	Opción en los pacientes asintomáticos con tumores T3 bien y moderadamente diferenciados y una esperanza de vida < 10 años que no son aptos para un tratamiento local.
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes seleccionados con tumores T3a. APE < 20 ng/mL, puntuación de Gleason ≤8 y una esperanza de vida > 10 años.
	Radioterapia.	T3 con una esperanza de vida < 5 – 10 años. El aumento de la dosis > 74 Gy para dar mayor beneficio. Debe recomendarse una combinación con tratamiento hormonal.
	Hormonal.	Pacientes sintomáticos con tumores T3- T4 extensos, concentración elevada de APE (> 25- 50 ng /mL y tiempo de duplicación del APE < 1 año.
	Combinación.	La supervivencia global mejora con el tratamiento hormonal concomitante y adyuvante (2 años) combinado con radioterapia externa.
N+, M0	Actitud expectante.	Pacientes asintomáticos. A petición del paciente (APE < 20 – 50 ng/mL), tiempo de duplicación de APE > 12 meses. Se debe dar un seguimiento muy estrecho.
	Prostatectomía radical	Opción en pacientes seleccionados con una esperanza de vida > 10 años como parte de un tratamiento multimodal.
	Radioterapia.	Opcional en pacientes seleccionados con una esperanza de vida > 10 años, es obligatorio un tratamiento combinado con deprivación androgénica adyuvante durante 2 años.
	Hormonal.	Tratamiento de referencia en tumores N > N1

M+	Actitud expectante.	No es una opción de referencia. Puede deparar una menor supervivencia o más complicaciones
	Prostatectomía radical	No es una opción.
	Radioterapia.	No es una opción con intención curativa; opción terapéutica en combinación con deprivación androgenica para controlar los síntomas locales derivados del cáncer.
	Hormonal.	Tratamiento de referencia. Obligatorio en los pacientes sintomáticos.

### **TRATAMIENTO HORMONAL.**

En 1941, Huggins y Hodges evaluaron el efecto favorable de la castración quirúrgica y la administración de estrógenos sobre la progresión del Ca P metastasico. Demostraron por primera vez la respuesta del Ca P a la privación androgénica (16). Desde los estudios fundamentales de Huggins y Hodges, las estrategias que suprimen los andrógenos se han convertido en el pilar del tratamiento del Ca P avanzado. (16).

Dicho tratamiento se basa en que las células prostáticas dependen fisiológicamente de los andrógenos para estimular su crecimiento, función y proliferación. La testosterona, aunque no es oncogénica, si es esencial para el crecimiento y la proliferación de las células tumorales (4). Los testículos son el origen de la mayor parte de los andrógenos, de modo que tan solo el 5 %-10 %

(androstenediona, dihidroepiandrosterona y sulfato de dihidroepiandrosterona) deriva de la biosíntesis suprarrenal.

La secreción de testosterona está regulada por el eje hipotalámico-hipofisario-gónada. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH o LHRH) hipotalámica estimula la adenohipofisis para que libere hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). La LH estimula las células de Leydig de los testículos para que secreten testosterona (figura 4)

En el interior de las células prostáticas, la enzima 5- $\alpha$ -reductasa transforma la testosterona en 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT), que es un estimulador androgénico unas 10 veces más potente que la molécula original. La testosterona circulante se aromatiza y transforma a nivel periférico en estrógenos, los cuales, junto con los andrógenos circulantes, ejercen un control por retroalimentación negativa sobre la secreción hipotalámica de LH.

Cuando las células prostáticas son privadas de la estimulación androgénica, sufren apoptosis (muerte celular programada). Cualquier tratamiento que provoque finalmente una supresión de la actividad androgénica se denomina tratamiento de privación androgénica (TPA).

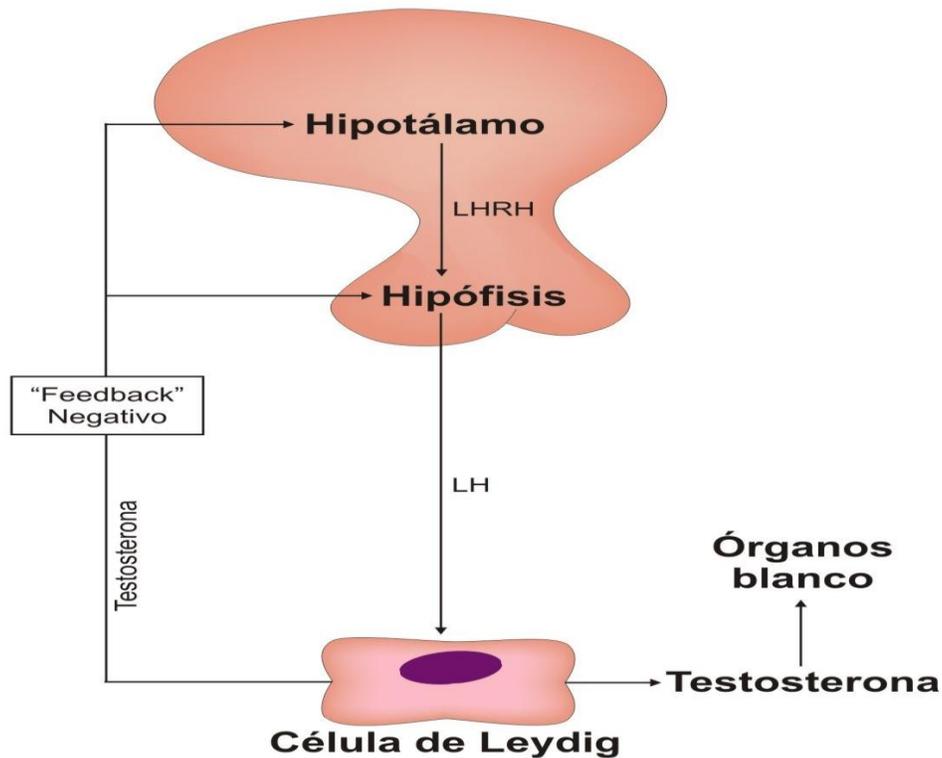


Figura 4. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. La síntesis de testosterona es estimulada por la LH, la cual a su vez es regulada por la LHRH. A través de una retroalimentación negativa es regulada la síntesis de testosterona, previniendo así la liberación de la LHRH y, en consecuencia, decrecer la sensibilidad de la adenohipófisis a la LHRH.

La privación androgénica puede lograrse mediante la supresión de la secreción de andrógenos testiculares mediante castración quirúrgica o medica o bien por la inhibición de la acción de los andrógenos circulantes a nivel de sus receptores en las células prostáticas con compuestos competidores que se denominan antiandrogenos. Además, estos dos métodos de privación androgenica pueden combinarse para conseguir lo que normalmente se conoce como bloqueo androgenico completo (BAC).

La castración quirúrgica sigue siendo el método de referencia de TPA con el que se valoran todos los demás tratamientos. La eliminación de la fuente testicular de andrógenos origina un descenso considerable de las concentraciones de testosterona e induce un estado de hipogonadismo, aunque persiste una concentración muy baja de testosterona (concentración de castración). La concentración de castración habitual es  $< 50$  ng/dl. Este nivel de castración fue definido hace más de 40 años, cuando el análisis de la concentración de testosterona se encontraba limitado. Sin embargo, según los métodos de análisis actuales con quimioluminiscencia, el valor medio de la testosterona tras la castración quirúrgica es de 15 ng/dl (17). Esto ha llevado a revisar la definición actual de castración, de modo que algunos autores proponen que una cifra más adecuada sería  $< 20$  ng/dl.

## **METODOS DE SUPRESION HORMONAL QUIRURGICO Y MEDICO**

La orquiectomía bilateral, ya sea total o mediante una técnica subcapsular (es decir, con conservación de la túnica albugínea y el epidídimo), se trata de una intervención quirúrgica sencilla y prácticamente sin complicaciones. Representa la forma más rápida de alcanzar la concentración de castración, habitualmente en menos de 12 horas. El principal inconveniente de la orquiectomía es que puede generar efectos psicológicos negativos, además, de ser irreversible y no permite un tratamiento intermitente. El uso de la orquiectomía bilateral ha disminuido recientemente, debido probablemente a la migración del estadio hacia una

enfermedad más precoz y la introducción de modalidades farmacológicas de castración igual de eficaces (18).

La supresión de la secreción de andrógenos testiculares también puede lograrse mediante tratamiento farmacológico que permite una inhibición de la LHRH y de la liberación de LH, con la consecuente disminución en los niveles de testosterona circulante hasta niveles de castración. Dichas acciones pueden ser llevadas a cabo por los agonistas de LHRH (acetato de leuprorelina, acetato de goserelina, acetato de buserelina, pamoato de triptorelina y acetato de histrelina) o recientemente por los antagonistas de LHRH (abarelix, degarelix, cetorelix) (Figura 5).

Los agonistas de la LHRH se han utilizado en el Ca P avanzado durante más de 15 años y, en la actualidad, son las principales formas de TPA (19). Son análogos sintéticos de la LHRH que generalmente se administran en forma de inyecciones de liberación retardada en un régimen cada 1, 2, 3 o 6 meses, lo que estimula inicialmente los receptores hipofisarios de LHRH e induce un aumento pasajero de la liberación de LH y FSH. Este hecho eleva la producción de testosterona ((fenómeno de estimulación (*'flare-up'*)), que comienza unos 2-3 días después de la primera inyección y persiste aproximadamente durante la primera semana de tratamiento (20).

La exposición crónica a agonistas de la LHRH provoca, con el tiempo, una regulación a la baja de los receptores de LHRH. Este hecho suprime la secreción

hipofisaria de LH y FSH y la producción de testosterona de modo que la concentración de testosterona disminuye a cifras de castración en el plazo de 2-4 semanas (21). Sin embargo, alrededor del 10 % de los pacientes tratados con agonistas de la LHRH no alcanza la concentración de castración. Esta proporción aumenta al 15 % cuando se sitúa el umbral de castración en 20 ng/dl.

Hoy día, los agonistas de la LHRH han pasado a ser el producto referencia en el tratamiento hormonal porque evitan las molestias físicas y psicológicas asociadas a la orquiectomía y carecen de la cardiotoxicidad potencial asociada a dietilestilbestrol (DES). Sin embargo, las principales preocupaciones relacionadas con la administración de agonistas de la LHRH son los efectos potencialmente perjudiciales asociados al fenómeno de estimulación en la enfermedad avanzada, como son, un incremento del dolor óseo, obstrucción urinaria aguda infravesical, insuficiencia renal obstructiva, compresión de la medula espinal y episodios cardiovasculares mortales por un estado de hipercoagulabilidad. El tratamiento concomitante con un anti andrógeno disminuye la incidencia de presentación del efecto de estimulación, pero no elimina totalmente la posibilidad de que se produzca. Los anti andrógenos han de iniciarse el mismo día que la inyección de LHRH de liberación retardada y mantenerse durante un periodo de 2 semanas.

Por su parte los antagonistas de la LHRH (degarelix, abarelix, cetorelix) se unen de manera inmediata y competitiva a los receptores de LHRH de la hipófisis. El efecto consiste en un descenso rápido de las concentraciones de LH, FSH y

testosterona sin estimulación alguna. La concentración de LH disminuye en un 84 % en las siguientes 24 horas posteriores a la administración del fármaco y permite obtener niveles de testosterona por debajo de la cifra de castración en las siguientes 24 horas. La actividad antagonista directa elimina el aumento súbito de las concentraciones de LH y testosterona, la cual es la principal ventaja de estos fármacos, de modo que no es necesaria la administración de un antiandrógeno para prevenir el efecto de estimulación. Este mecanismo de acción ha hecho que los antagonistas de la LHRH resulten muy atractivos para el tratamientos de pacientes con enfermedad metastásica.

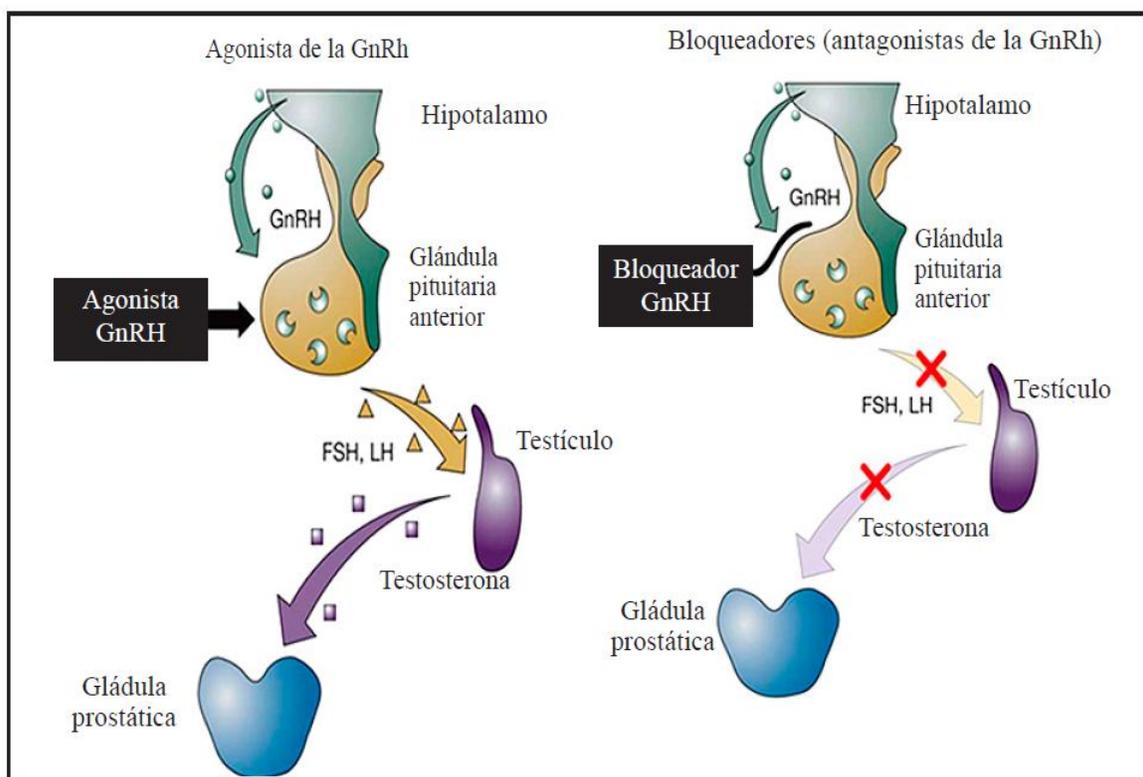


Figura 5. Mecanismo de acción de agonistas y antagonistas de LHRH. Terapia de privación androgénica. Revisión Asociación Europea de urología 2010.

## **ANTECEDENTES.**

La terapia de deprivación androgénica (TPA) es la base del tratamiento para la enfermedad metastásica en el Ca P y es una opción de terapia adyuvante o concomitante con radioterapia en el tratamiento de enfermedad localizada de alto riesgo así como enfermedad localmente avanzada.

En la revisión de panel de expertos de la Asociación Europea de Urología en 2009 hace hincapié en que la TPA es la terapia estándar en los pacientes con Ca P y afectación ganglionar o enfermedad metastásica; así como también los pacientes que presentan una recurrencia bioquímica después de un tratamiento con intención curativa ( prostatectomía radical o radioterapia) (22).

Para llevar a cabo esta terapéutica, se pueden emplear tratamiento quirúrgico por medio de la orquiectomía bilateral ( simple o subalbugínea) o llevar a cabo una castración médica a base de los agonistas o antagonistas de la LHRH, hasta que la enfermedad sea resistente a la castración (Figura 6).

# Tratamiento del cáncer de próstata

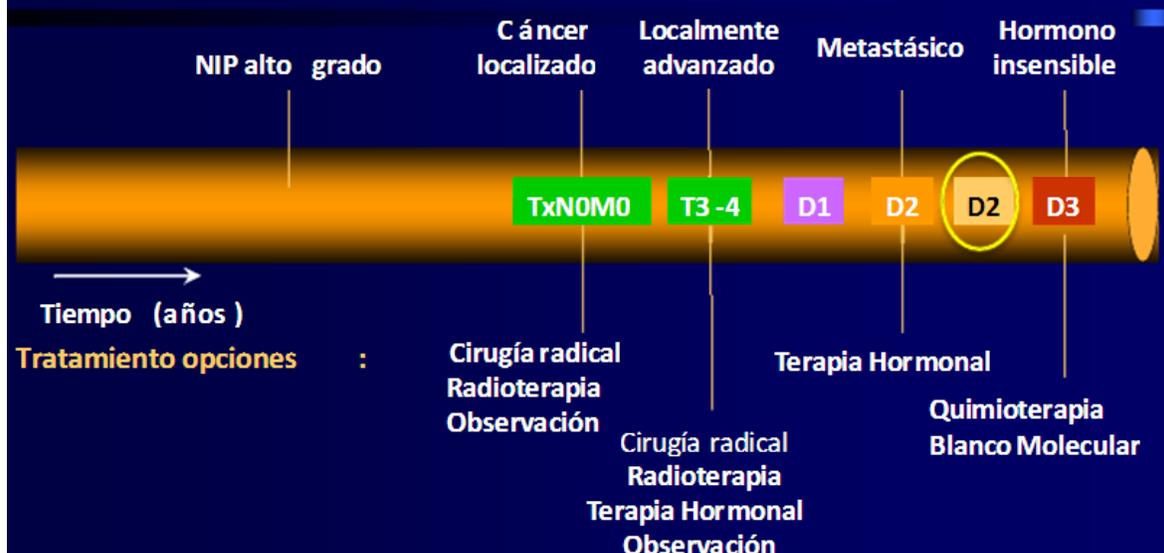


Figura 6. Tratamiento y evolución del Ca P. Revisión clínica. Asociación Europea de Urología, 2009.

## AGONISTAS DE LHRH.

Los agonistas de la LHRH son el pilar de TDA desde la década de 1980, donde se introduce el acetato de leuprorelina y acetato de goserolina, siendo los dos primeros agonistas de LHRH utilizados en el tratamiento Ca P, posteriormente se agregan a esta familia de medicamentos; tres nuevos fármacos; el pamoato de triptorelina y acetato de buserelina e histrelina; todos ellos con eficacia clínica comprobada y resultados similares en la castración farmacológica y control de la enfermedad, contando con experiencia clínica en su uso, con un amplio margen de seguridad y eficacia.

Estos fármacos están basados en su mecanismo de acción, que permite una sobre estimulación de los receptores de LHRH y esto trae la supresión de LH a través de la desensibilización del eje hipotálamo-hipófisis-gónada con la consecuente disminución en los niveles séricos de testosterona. Sin embargo, dichos fármacos tras su administración inmediata incrementa los niveles séricos de testosterona, lo que podría estimular a las células neoplásicas de la próstata y producir síntomas clínicos como dolor óseo, compresión medular, fracturas patológicas, y obstrucción infravesical por lo que se recomienda asociarlo a un fármaco antiandrogénico para disminuir la posibilidad del efecto de estimulación o efecto flama. Dicho efecto comienza de dos a tres días posteriores a la aplicación y persistente durante la primera semana del tratamiento, pudiéndose extender hasta 21 días posteriores al inicio del tratamiento. Por ende se recomienda administrar un medicamento antiandrogénico de forma concomitante al agonista y mantenerse durante 2 semanas (23).

La exposición crónica a agonistas de la LHRH provoca, con el tiempo, una regulación a la baja de estos receptores. Este hecho suprime la secreción hipofisaria de LH y FSH y la producción de testosterona de modo que la concentración de testosterona disminuye a cifras de castración en el plazo de 2-4 semanas (24). Sin embargo, alrededor del 10 % de los pacientes tratados con agonistas de la LHRH no alcanzan la concentración de castración. Esta proporción aumenta al 15 % cuando se sitúa el umbral de castración en 20 ng/dl (25).

Tras las administraciones repetidas de agonista de LHRH se pueden presentar elevaciones de los niveles basales de testosterona superando las concentraciones de 50 ng/dL en los 3 días posteriores a la aplicación del fármaco, efecto conocido como micro flamas o micro estimulaciones, las cuales se presentan con una incidencia alrededor del 10 % (26).

Las implicaciones clínicas de la micro flamas han sido evaluadas en múltiples estudios en términos de progresión de la enfermedad, destacando que los pacientes quienes presentaron incrementos de testosterona  $\geq 32$  ng/dL tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente más corta que los pacientes que no presentaron este efecto (27).

Es importante destacar que la incapacidad para llevar a un pacientes a cifras de testosterona por debajo de los niveles de castración así como la presencia de micro flamas posteriores a la administración del agonista del LHRH pueden afectar el control de la enfermedad, con una repercusión sobre la supervivencia global de los pacientes, por lo que los fármacos antagonistas de la LHRH pueden ser un opción viable en este tipo de pacientes.

A pesar de estas implicaciones, múltiples metaanálisis recientes avalan que los agonistas de la LHRH tienen una eficacia equivalente a la de la orquiectomía por lo que son considerados el pilar de tratamiento para Ca P avanzado (18).

A continuación se presentan los estudios clínicos más destacados comparando la eficacia de los agonistas de LHRH vs orquiectomía y DES (tabla 4) y estudios comparativos entre distintos agentes agonistas (Tabla 5)

Tabla 5. Ensayos clínicos comparativos de un tratamiento con agonistas de LHRH vs orquiectomía

Estudio Tamaño muestral	Criterios de inclusión	Grupo Tratamiento	Grupo control	Resultados de eficacia	Resultados de seguridad
Leuprolide Study Group <sup>9</sup> N=200 pacientes 20 semanas de duración	Pacientes con cáncer de próstata metastásico estadio D2 sin tratamiento sistémico previo. Randomización 1:1	Leuprolide 1mg SC diario	DES 3mg oral diario	Niveles séricos de Testosterona: Sin diferencias entre los grupos DHT: Ns FAP: Ns Respuesta objetiva: 86% vs 85% (ns). Respuesta completa: 1 vs. 2 % (ns) Dolor óseo: ns TTP: No diferencia Supervivencia global al año: 87 % vs. 78%.(ns).	Ginecomastia, náuseas y edema fueron significativamente más frecuentes en el grupo control. El grupo tratamiento experimentó más sofocos.
Vogelzang NJ et al 10 N= 288 4 años	Pacientes con cáncer de próstata metastásico estadio D2 que no hubieran recibido terapia hormonal previa PS: 1-4 Testosterona basal: 356 vs. 359	Goserelina 3,6 mg/28 días sc	Orquiectomía	Niveles séricos de Testosterona < 20 ng/dL: (ns). FAP: ns. Respuesta objetiva: 82% vs 87% (ns). Respuesta completa: 4 vs. 4 % (ns) TTP: 52 semanas vs. 53 semanas(ns). Supervivencia global al año: 87 % vs. 78%. (ns)	Edema : 26 % vs. 17% Dolor musculoesqueletico : 47 % vs. 35% Trastornos gastrointestinales : 20% vs. 18% Sofocos : 54% vs. 43% (ns).
Tim et al. <sup>11</sup> N= 66 Retrospectivo	Pacientes con cáncer de próstata avanzado o metastásico que hubiesen recibido o no hormonal previo	Goserelina Leuprorelina Buserelina	Castración quirúrgica	Niveles Testosterona sérica LHRH vs. Castración quirúrgica : 4.0 ng/dl (2.,9-20.2) vs. 9.2 ng/dl (2.9 to 28.8) p <0,05. Los autores del estudio no encontraron diferencias entre los diferentes análogos evaluados.	No detallado.

- DHT: dihidrotestosterona, FAP: Fosfatasa ácida alcalina. ns: no significativo. ; PS: status performance.
- <sup>11</sup>Una testosterona plasmática < 50 ng/dl. se considera como el nivel de referencia estándar de castración y de hecho es la variable evaluada por las agencias reguladoras en la aprobación de estos medicamentos. . Recientemente algunos autores recomiendan que el nivel de testosterona plasmática se debería de aproximar lo más posible al nivel de castración quirúrgica (20 ng/ml)

Tabla 6. Estudios comparativos entre agonistas de GnRH.

Estudio Tamaño muestral	Criterios de inclusión	Grupo Tratamiento	Grupo control	Resultados de eficacia	Resultados de seguridad
Heyns et al. 2003 <sup>12</sup>	CP avanzado-metastásico (estadio C or D) definido como T3-4NXMX, TXN1-3MX, or TXNXM1. Ts > 1440 ng/ Sin tratamiento hormonal previo	Leuprorelina 7.5 mg. / 28 días	Triptorelina 3,75 mg/28 días	% Pacientes con niveles séricos castración a los 28 días: Día 29 : 91.2% vs 99.3%; NS Día 57: 97.7% vs 97.1; NS Día 253: 96.2% vs 91.2%; NS OS at 9 meses Triptorelina: 97% Leuprolide: 96.5%  Dolor óseo: ns <u>Tasa de supervivencia a los 9 meses: 97.0% vs 90.5%; P = 0.033.</u>	Efectos adversos moderados o severos: 83.6 vs. 84.7% (ns)  Sofocos: 58,6% vs. 54,2% Dolor óseo: 21,4 vs. 16,75 Dolor de cabeza: 13,6 vs. 18,8%. Reacción en el sitio de inyección: <5% en todos lo grupos.
Silva E et al. 2012 <sup>13</sup> N=60	CP avanzado e indicación de bloqueo hormonal randomizados 1:1:1 a. Todos los pacientes recibieron la medicación de forma mensual. Edad media de los pacientes: 70 años	leuprolida 3.75 mg/ 28 días  leuprolide 7.5 mg/28 días	goserelina 3.6 mg/28 días	% Pacientes que alcanzaron niveles séricos de testosterona <50 ng/dL a los 90 días  leuprorelina 3.75 mg, 74.7 leuprorelina 7.5 mg, 75 goserelina 3.6 mg, 65%  <u>% Pacientes que NO alcanzaron niveles séricos de testosterona &lt;20 ng/dL a los 90 días.</u>  leuprorelina 3.75 mg, 26.3 leuprorelina 7.5 mg, 25 goserelina 3.6 mg, 35% Las diferencias fueron estadísticamente NO significativas.	NO detallado

• DHT: dihidrotestosterona, FAP: Fosfatasa ácida alcalina. ns: no significativo. ; PS: status performance. Ts: testosterona sérica

## ACETATO DE LEUPRORELINA.

Fármaco sintético de estructura nona péptica, con denominación química de 5 – oxo- L- propil- L- histidil- L- triptofil- L- seril- L- seril- L- tirosil- D – leucil- L- arginil – N etil- L- polinamida acetato (figura 7), que actúa como análogo de la LHRH, pero con acción más potente de la hormona natural e inhibe la secreción de gonadotrofinas a nivel hipofisiario.

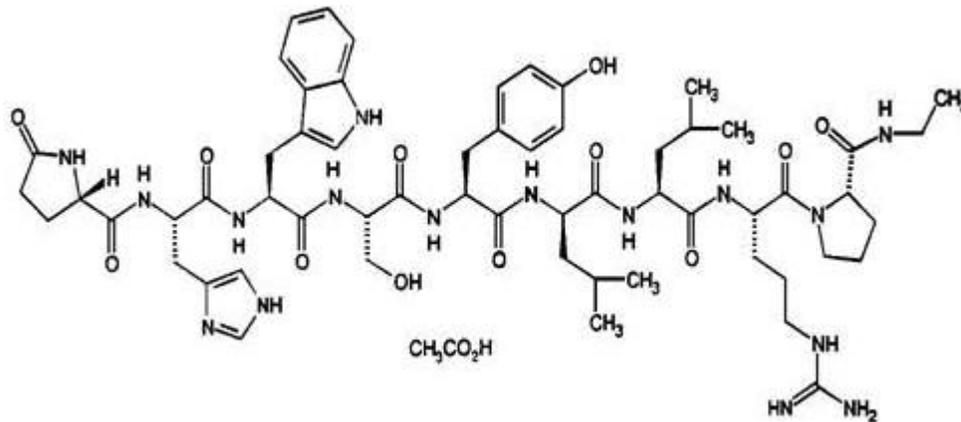


Figura 7. Estructura química de Acetato de leuporelina.

La diferencia con la hormona natural radica en la sustitución de la Glicina<sub>6</sub> por D-leucina<sub>6</sub> así como el cambio de la glicinamida terminal (Gly – NH<sub>2</sub>) por un grupo etilamida lo que le promueve una potencia de 15 a 25 veces mayor que el decapeptido natural (figura 8).

<b>Acetato de leuporelina</b>	pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-EtNH <sub>2</sub>
<b>GnRH</b>	pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-GlyNH <sub>2</sub>

Figura 8. Sustitución en estructura química Acetato de leuporelina.

La administración de acetato de leuporelina logra un aumento inicial de los niveles circulantes de LH y FSH, provocando un aumento transitorio de testosterona y dihidrotestosterona. Sin embargo la administración continua de este fármaco produce bajos niveles de LH y FSH, lo que conlleva a lograr concentraciones de testosterona por debajo del umbral de castración (< 50 ng/dL).

Estos resultados son avalados por Tombal y Berges (30) donde se evalúan la dosis mensual de 7.5 mg y trimestral de 22.5 mg a los seis meses de iniciado el tratamiento obteniendo niveles de castración inferiores a 20 ng/dL ( $6.1 \pm 4.3$  ng/dL para la dosis mensual y  $10.1 \pm 0.7$  para la dosis trimestral).

En respuesta a la administración del acetato de leuporelina se observa una liberación de LH, la cual retorna a valores normales en 2 a 4 semanas. Al aplicar la segunda dosis del fármaco se esperaría que hubiera un nuevo incremento en la concentración de LH, sin embargo la hipófisis se encuentra totalmente bloqueada y esta hormona gonadotrofina no se incrementa en lo absoluto (Figura 9).

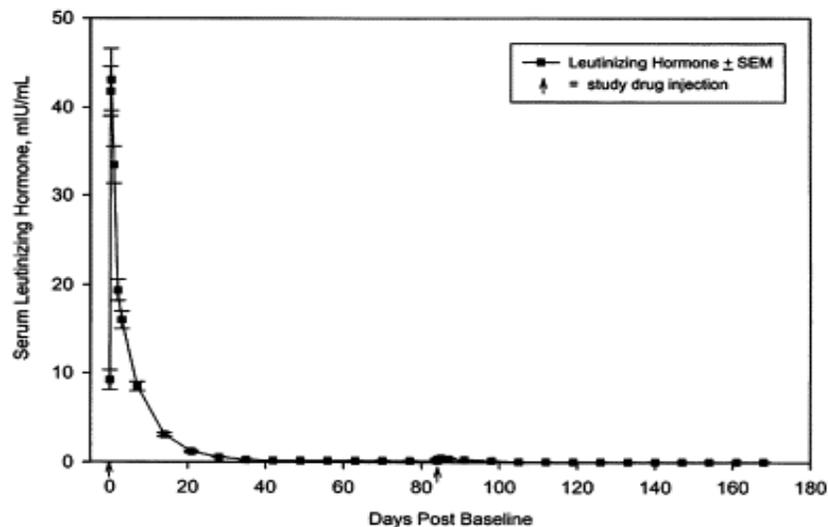


Figura 9. Concentración sérica de LH durante el Tratamiento con acetato de Leuporelina.

Posterior al incremento en la liberación de LH, la testosterona aumenta durante un periodo de 2 a 4 días, para luego descender a niveles de castración. Al mes de la aplicación un 99 % de los pacientes lograron niveles  $< 50$  ng/dL y

al día 35, el 100% de los pacientes alcanzaron niveles similares a la castración. A los 6 meses, todos los pacientes mantuvieron niveles de testosterona  $\leq 50$  ng/dL, destacando que solo el 94 % logro mantener niveles de testosterona  $\leq 20$  ng/dL, que actualmente es la cifra recomendada por las guías de la NCCN (National Comprehensive cáncer Network) (figura 10).

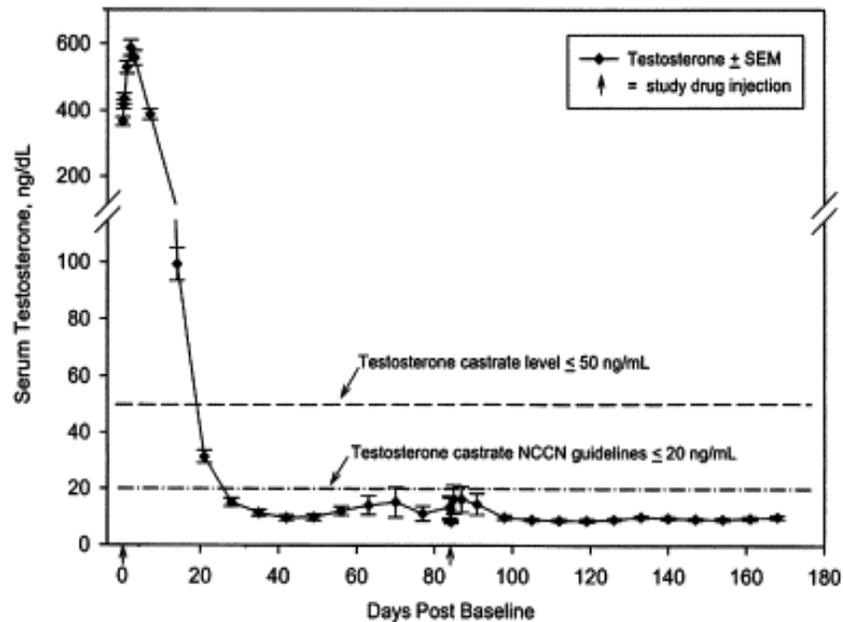


Figura 10. Concentraciones de testosterona sérica en pacientes con cáncer de próstata tratados con acetato de leuporelina 22.5 mg durante 6 meses.

Es importante destacar que los escapes hormonales muestran un impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y son asociados a un incremento en la actividad tumoral y en los síntomas, como dolor óseo o compresión medular. Los escapes hormonales reportados en la literatura con los agonistas de la LHRH oscilan entre un 4 a 24 %, lo que contrasta con los datos reportados por Berger (31) en los cuales reporta una incidencia del 1 % en el escape hormonal con la utilización de acetato de leuporelina, colocando a este fármaco como un

tratamiento idóneo para los pacientes con adenocarcinoma de próstata.

### **ANTAGONISTAS DE LHRH.**

A diferencia de los agonistas de la LHRH, los antagonistas de la LHRH se unen de manera inmediata y competitiva a los receptores de LHRH de la hipófisis. El efecto consiste en un descenso rápido de las concentraciones de LH, FSH en el curso de las siguientes 24 horas posteriores a su aplicación con la consiguiente disminución en la concentración de testosterona sin que exista un fenómeno de estimulación. La actividad antagonista directa elimina el aumento súbito en las concentraciones de LH y testosterona, permitiendo llegar a niveles de castración en los siguientes 72 horas posteriores al inicio del tratamiento. Este mecanismo de acción aparentemente más deseable ha hecho que los antagonistas de la LHRH resulten muy atractivos, principalmente para pacientes que presentan la posibilidad de una compresión medular o dolor óseo intenso y no sean candidatos para tratamiento quirúrgico.

Sin embargo algunos antagonistas de la LHRH han sido asociados con efectos adversos graves debidos a una liberación excesiva de histamina por los mastocitos, que desencadenan una reacción alérgica inmediata. Abarelix, el primer antagonista de la LHRH; fue asociado con un mayor riesgo de reacción alérgica sistémica e inmediata por lo que fue retirado del mercado en 2005 por la FDA.

Actualmente Degarelix es el antagonista de los receptores de LHRH mas

estudiado y es aceptado a nivel mundial para el tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de próstata localmente avanzado y metastásico obteniendo adecuados resultados sobre la eficacia para mantener los niveles de testosterona inferiores a las cifras de castración así como el control del Antígeno prostático específico. Ambos resultados han demostrado que influyen sobre la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad por lo que surgen como una opción excelente para el manejo de estos pacientes. Otra ventaja que destacan en esta familia de fármacos; es que al bloquear de forma directa los receptores de LHRH no se promueve una elevación de LH y por consiguiente una alza en las cifras de testosterona sérica por lo que no se desarrollara un efecto flama o de estimulación, lo que hace muy segura la aplicación de estos agentes en paciente con riesgo a presentar síntomas por el efecto flama.

Por último es importante destacar que tras la administración subsecuente de dosis de Degarelix no se promueven micro picos de testosterona, en ningún paciente sometido a este régimen de tratamiento, lo que se verá reflejado en su sobrevida global.

## **DEGARELIX**

Degarelix, un antagonistas de los receptores de LHRH cuya estructura química es  $C_{18}H_{107}ClN_{18}O_{18}$  correspondiente a acetil- 2-naptilalanina-3- clorofenilalil-1-oxohexadecil- seril- 4- aminofenilalanil-4- aminofenilalanil- leucil- lisil- propil – alaninamida que bloquea de forma selectiva a los receptores de la LHRH; por medio de un enlace de forma competitiva y reversiblemente con estos

receptores en la hipófisis, reduciendo de forma inmediata la liberación de las gonadotropinas (LH y FSH) y en consecuencia la producción de testosterona.

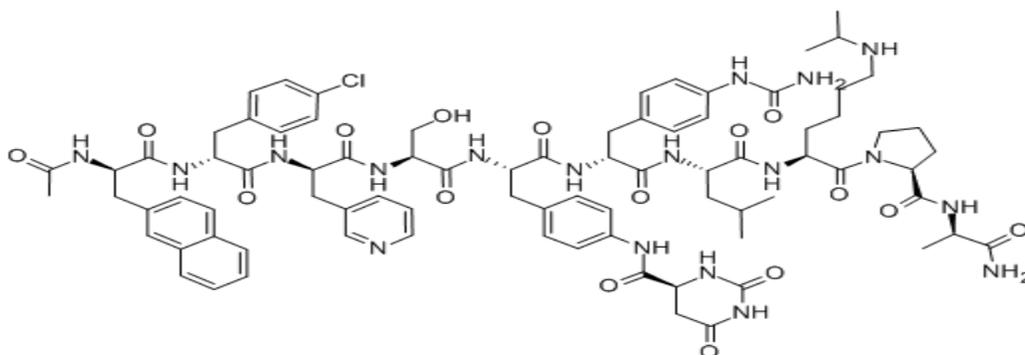


Figura 11. Estructura química de Degarelix.

Tras ensayos en fase II (28,29), Van Poppel en la Unión Europea (CS12) y Gittelman en Estados Unidos (CS14) permitieron evaluar distintos regímenes de dosificación y analizar la eficacia del tratamiento mediante la supresión en las cifras de testosterona sérica a lo largo de 12 meses así como la reducción del antígeno prostático específico, obteniendo que la dosis inicial óptima del medicamento es de 240 mg por aplicación subcutánea seguida de una dosis de mantenimiento de 80 mg mensualmente, régimen que se aplica hasta el momento.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En la actualidad existen dos grupos de tratamiento para la terapia de deprivación androgénica en los pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadios avanzados; los agonistas y antagonistas de la LHRH. Se han realizado múltiples estudios multicéntricos a nivel internacional para valorar la eficacia entre los diversos agentes agonistas sin obtener resultados concluyentes o con significancia estadística; lo que impide determinar si existe algún agente que sea superior; basado en los criterios de control de antígeno prostático específico, disminución en la cifras de testosterona sérica total, calidad de vida así como la presencia de efectos adversos.

En la última década, con la llegada de los antagonistas de LHRH surge una nueva opción de tratamiento en este grupo de pacientes, por lo que se han realizado hasta el momento estudios clínicos que comparan el uso de Degarelix, un antagonista de LHRH de tercera generación aprobado en 2009, con diversos agentes agonistas; entre los que destaca el Acetato de Leuprorelina; los cuales demuestran que se tiene una eficacia equiparable; reportando tasas de control de antígenos y niveles de castración similar; por lo que es importante definir si existen resultados similares en la población mexicana, ya que no existe ningún estudio hasta el momento

## **JUSTIFICACION.**

Existen estudios preliminares a nivel internacional que han evaluado la terapia de deprivación androgénica mediante el uso de agonistas y antagonistas de la

LHRH para el tratamiento del adenocarcinoma de próstata localmente avanzado y metastásico determinando su eficacia en el control del antígeno prostático específico y la supresión en el nivel de testosterona sérica total hasta cifras de castración ( $< 0.5$  ng/mL) sin resultados estadísticamente significativos, ya que se observan las mismas tasas de disminución en las cifras de testosterona y control de antígeno con ambos tratamientos; motivo por el cual realizamos un estudio comparativo entre Degarelix y Acetato de leuprorelina en pacientes con adenocarcinoma de próstata localmente avanzado y metastásico que acuden a control en el servicio de Urología del Hospital General de México; para determinar si existen resultados similares en población mexicana.

## **HIPOTESIS**

Si Degarelix y acetato de leuprorelina han demostrado eficacia similar en el control del antígeno prostático específico y en la disminución de la testosterona sérica total durante el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de próstata localmente avanzado y metastásico en estudios internacionales; entonces es posible esperar resultados similares en población mexicana del Hospital General de México.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar la eficacia de Degarelix y Acetato de leuprorelina en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata localmente avanzado y metastásico mediante la supresión de los niveles de testosterona sérica total así como el control en los niveles de antígeno prostático específico.

### **OBJETIVO ESPECIFICO.**

1. Evaluar los niveles de testosterona sérica total obtenidos a los 28 días posteriores a la aplicación de Degarelix.
2. Evaluar los niveles de testosterona sérica total obtenidos a los 28 días posteriores a la aplicación de Acetato de leuprorelina.
3. Evaluar el nivel de reducción del antígeno prostático específico a los 28 días posteriores a la administración de Degarelix.
4. Evaluar el nivel de reducción del antígeno prostático específico a los 28 días posteriores a la administración de Acetato de Leuprorelina.
5. Comparar los niveles de testosterona sérica total obtenidos a los 28 días posteriores a la aplicación de ambos tratamientos.
6. Comparar la reducción del antígeno prostático específico a los 28 días posteriores a la aplicación de ambos tratamientos.

## **METODOLOGIA.**

### **TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.**

Estudio de aproximación, descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo.

### **POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Pacientes con adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente obtenidos mediante la realización de biopsia transrectal de próstata, que ameriten terapia de deprivación androgénica, en el servicio de Urología del Hospital General de México durante un periodo comprendido del 17 de enero al 21 de Junio de 2013. La toma de biopsia transrectal fue realizada por médicos residente de cuarto y quinto año de la especialidad de Urología bajo el protocolo de 12 muestras ya establecido por nuestro servicio, previa firma de consentimientos informados y mediante un equipo de ultrasonido transrectal de próstata Hitachi Aloka Medical, Ltd. Modelo SDD – 900 con transductor multifrecuencia para biopsia de próstata Modelo STU - 670 P con radiofrecuencia de 3 – 7.5 MHz.

Se realizaron un total de 188 biopsias transrectales de las cuales 63 (33%) correspondieron al diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. De estas un total de 56 (89%) biopsias correspondían a pacientes candidatos para el inicio de terapia de deprivación androgénica (Diagrama 1).

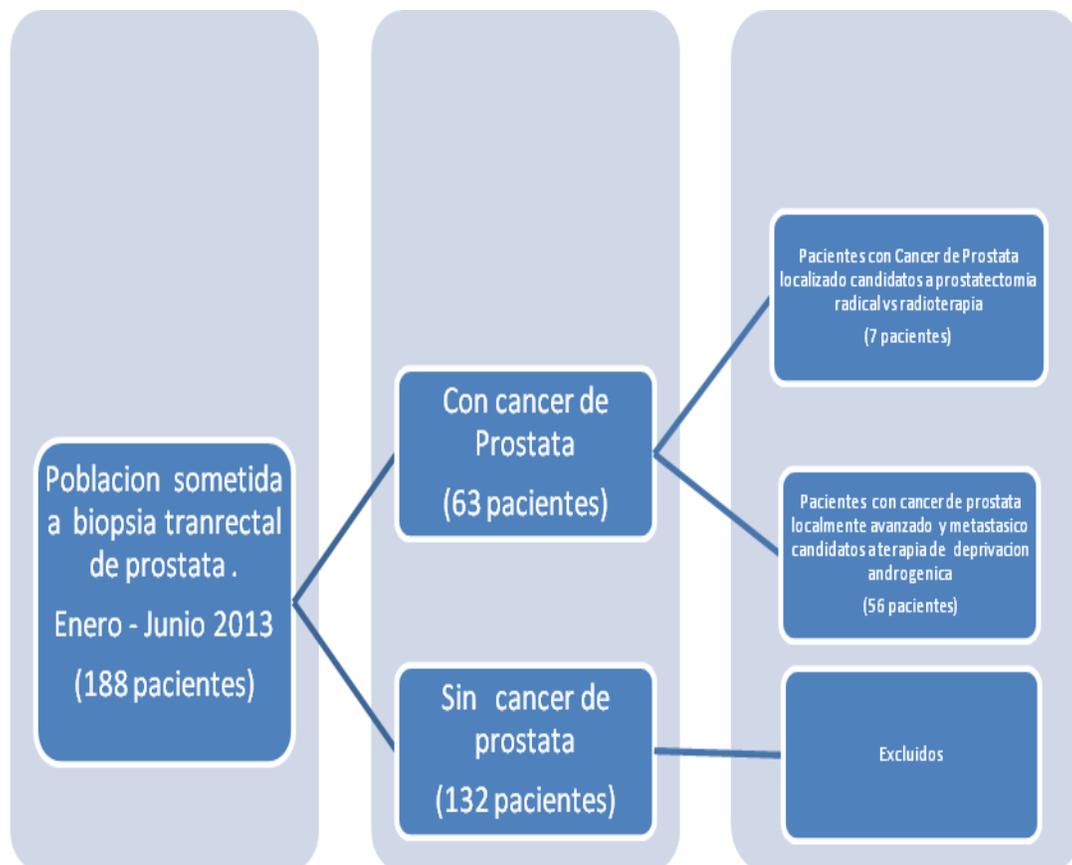


Diagrama 1. Distribución de la población estudiada.

## MATERIAL Y METODOS.

Se realizó seguimiento de los pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata obtenidos mediante biopsia transrectal de próstata en un periodo de enero a junio de 2013, llevando a cabo su estadificación clínica mediante la realización de Tomografía simple y contrastada abdomino pélvica, gammagrama óseo y placas postero anterior y laterales de tórax, para definir los siguientes estadios; adenocarcinoma de próstata localizado, localmente avanzado y metastásico, siendo estos dos últimos candidatos a recibir terapia de

deprivación androgénica, por lo que la población o muestra inicial estuvo conformada por 56 pacientes.

Una vez seleccionado el paciente se solicitó la determinación de testosterona sérica total y antígeno prostático específico basales. Posteriormente se inició la aplicación de agonista versus antagonista de la hormona liberadora de Gonadotropina ( Acetato de leuprorelina 22.5 mg subcutáneos + 50 mg bicalutamida vía oral diariamente versus Degarelix 240 mg subcutáneos) por los médicos adscritos al servicio de uro –oncología del Hospital General de México de forma consecutiva, no aleatorizada, para posteriormente dar seguimiento y determinar la reducción en los niveles de testosterona sérica total y antígeno prostático específico a los 28 días de iniciado el tratamiento y de esta forma poder definir la eficacia de cada uno de los fármacos .

La determinación de testosterona total sérica y antígeno prostático específico fue realizada en las instalaciones del Laboratorio Central del Hospital General de México O.D, mediante el método radioinmunoensayo con el equipo Beckman Coulter II.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata localmente avanzado
  - a. Pacientes T3 – T4, N0, M0
  - b. Pacientes T3 – T4, N1, M0

2. Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata metastásico.
  - a. Pacientes T2- T4, N0, M1
  - b. Pacientes T2- T4, N1, M1

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

1. Paciente con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata Gleason  $\leq 6$  localizado.
2. Pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado en tratamiento adyuvante con radioterapia.
3. Pacientes con falta de determinación de antígeno prostático específico y testosterona sérica anterior al inicio de la terapia de deprivación androgénica.
4. Pacientes con falta de estudios de gabinete para su adecuada estadificación.
5. Pacientes con terapia de deprivación androgénica ya establecida en un lapso menor de 6 meses.
6. Pacientes con Antígeno prostático específico basal  $\geq 200$  ng/mL.
7. Pacientes con testosterona sérica total basal  $< 1.5$  ng/dL.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION.**

1. Paciente con pérdida del seguimiento
2. Paciente con determinación en el nivel de testosterona sérica total y

antígeno prostático específico mayor a 35 días posteriores a la aplicación del medicamento.

- Paciente que presenten fallecimiento durante el seguimiento.

### DEFINICION DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
CANCER DE PROSTATA	Neoplasia que afecta a la glándula prostática.	Presencia de células neoplásicas en la muestra obtenida por biopsia transrectal.	Presente / ausente	Cualitativa Nominal dicotómica.
CANCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO	Estadificación clínica Basada en Tumor (T), ganglios Linfáticos (N) y metástasis (M)	T3 – T4, N0, M0 T3 – T4, N1, M0	Estadio	Cualitativa ordinal
CANCER DE PRÓSTATA METASTASICO	Estadificación clínica Basada en Tumor (T), ganglios Linfáticos (N) y metástasis (M)	T2- T4, N0, M1 T2- T4, N1, M1	Estadio	Cualitativa ordinal
DEGARELIX	Fármaco sintético de estructura decapeptica que actúa como antagonista de los receptores de la hormona liberadora de	Fármaco antagonista de GnRH utilizado en TPA a dosis inicial de 240 mg y subsecuentes mensuales de 80 mg.	Aplicación / No aplicación	Cualitativa Nominal dicotómica.

	Gonadotrofinas (GnRH) utilizado en la terapia de privación androgenica.			
ACETATO DE LEUPRORELINA	Fármaco sintético de estructura nona péptica que actúa como agonista de los receptores de la hormona liberadora de Gonadotrofinas (GnRH) utilizado en la terapia de privación androgenica.	Fármaco agonista de la GnRH utilizado en TPA a dosis trimestral de 22.5 mg	Aplicado/ No aplicado	Cualitativa Nominal dicotómica.
TESTOSTERONA SERICA BASAL	Hormona esteroidea secretada por las células de Leydig en el testículo, que actúa como el principal andrógeno sanguíneo en los hombres.	Determinación realizada antes de iniciar la TDA	Nanogramos/mililitro (ng/mL)	Cuantitativa continua
TESTOSTERONA SERICA BASAL 28 DIAS	Hormona esteroidea secretada por las células de Leydig en el testículo, que actúa como el principal andrógeno sanguíneo en los hombres.	Determinación realizada a los 28 días de iniciada la TDA.		

ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO BASAL	Glucoproteína de 37 kD producida casi exclusivamente por el epitelio prostático que es utilizada como marcador de cáncer de próstata.	Determinación realizada antes de la aplicación de la TDA	Nanogramos/mililitro (ng/mL)	Cuantitativa continua
ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO 28 DIAS	Glucoproteína de 37 kD producida casi exclusivamente por el epitelio prostático que es utilizada como marcador de cáncer de próstata.	Determinación realizada a los 28 días de iniciada la TDA	Nanogramos/mililitro (ng/mL)	Cuantitativa continua
ESTADIFICACION NCCN	Estadificación clínica Basada en Tumor (T), ganglios Linfáticos (N) y metástasis (M)	Se agruparon en 3 grupos para los fines estadísticos siguiendo la definición de la NCCN:  A)Ca P localizado  B) Ca P Localmente avanzado  C)Ca P metastasico	Estadificacion clínica.	Cualitativa ordinal

TIPO DE VARIABLE			
INDEPENDIENTES		DEPENDIENTES.	
DEGARELIX	ACETATO DE LEUPRORELINA	TESTOSTERONA	ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO

### **ANALISIS ESTADISTICO.**

Los datos se describen con los valores de las medias  $\pm$  desviación estándar (DE) o en porcentaje dependiendo de la variable descrita. Se realizó una prueba t de Student para la comparación de medias de antígeno prostático específico y testosterona en la determinación basal y a los niveles obtenidos a los 28 días de iniciado el tratamiento en cada uno de los grupos, Para realizar el análisis estadístico se utilizó SPSS 21.0.

### **RESULTADOS.**

Se estudiaron un total de 56 pacientes con el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata con los estadios clínicos localmente avanzado y metastásicos; de los cuales se excluyeron 9 pacientes (4 por fallas en la determinación de testosterona basal; 3 por APE > 1000 ng/mL y dos por presentar cifras de testosterona sérica < 1.5 ng/dL) y se eliminaron 6 pacientes por pérdida en su seguimiento; conformando una población total de 41 pacientes; los cuales fueron asignados de forma consecutiva a dos grupos. El grupo 1 se asignó al acetato de leuprorelina + bicalutamida y grupo 2 a Degarelix (Diagrama 2).

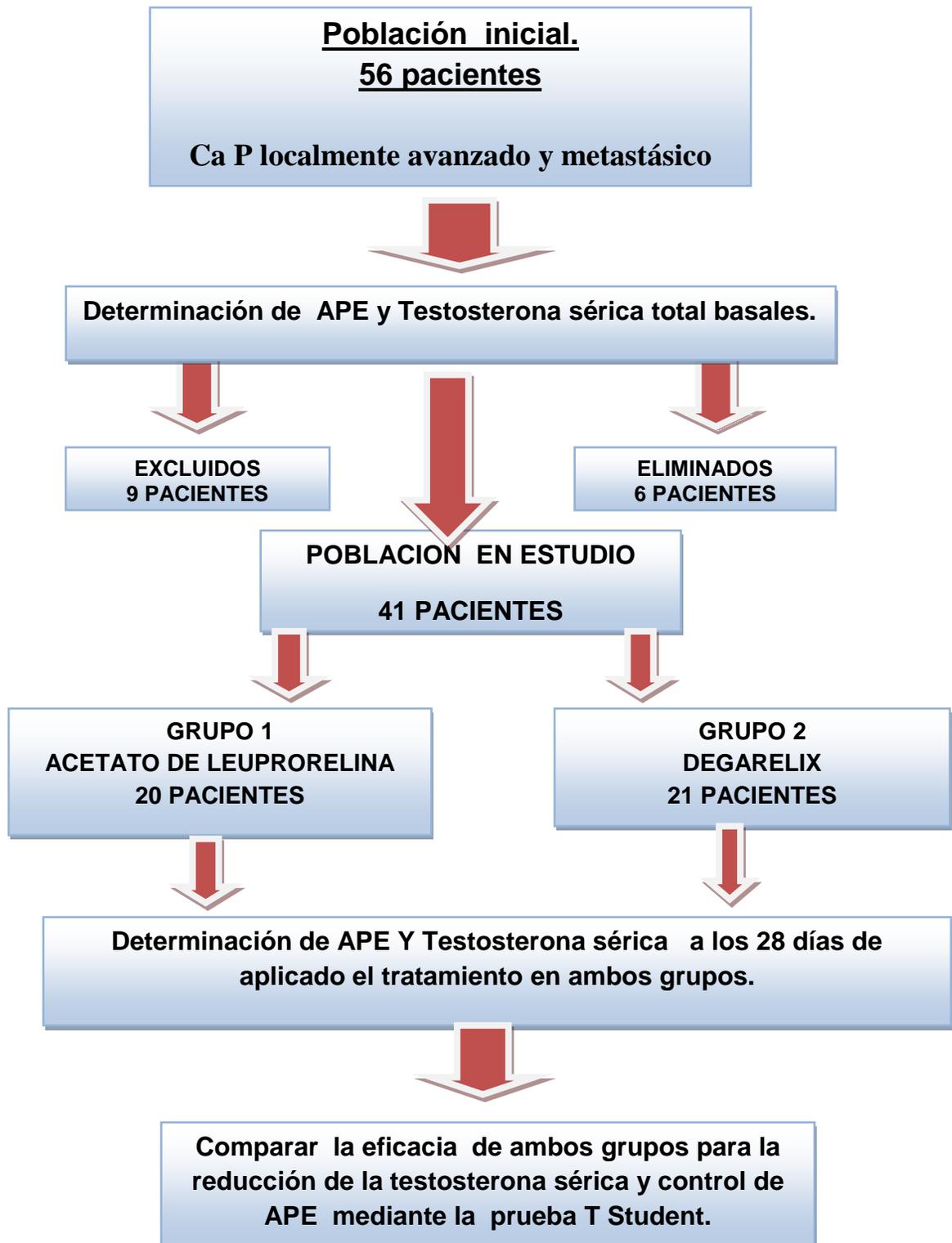


Diagrama 2. Población en estudio.

Las características basales y demográficas de cada grupo se exponen en la siguiente tabla (Tabla 9)

Tabla 9. Datos demográficos y características basales de ambos grupos en estudio.

Variable	Acetato de leuprorelina 22.5 mg SC	Degarelix 240 mg SC
Número de pacientes.	20	21
Edad años (media)	71	68
DM tipo 2, n.	7	6
HAS, n.	4	6
APE basal ng/dL (media)	45	43
Testosterona basal ng/dL (media)	4.0	3.7
Estadio, n.		
• Localmente Avanzado	7	14
• Metastásico	13	7
Grado de Gleason, n.		
• ≤ 6	1	2
• 7	7	6
• ≥ 8	12	13

La edad promedio de los pacientes fue de 69.58 años, con desviación estándar de 9.13 años. El rango de edad estuvo comprendido entre los 50 y los 91 años.

El valor promedio de testosterona basal fue de 3.90 ng/ml, con desviación estándar de 0.84 ng/ml. El rango estuvo entre 1.6 y 5.90 ng/ml.

El valor promedio de antígeno prostático específico fue de 44 ng/ml, con desviación estándar de 42 ng/ml. El rango estuvo entre 3.21 y 117 ng/ml.

Al analizar los estadios clínicos de la población inicial, 20 pacientes (48.8 %) se encontraban con enfermedad localmente avanzado y 21 pacientes (51.2%) con afectación metastásica. En lo que respecta a la gradación de Gleason; 3 pacientes (7.3 %) se encontraron con un Gleason  $\leq$  6, 13 pacientes (31.7 %) presentaron Gleason 7 y 25 pacientes (60.9 %) tenían una escala de Gleason  $\geq$  8.

Además 13 pacientes (31%) presentaron Diabetes mellitus tipo 2 y 10 (24.3%) Hipertensión arterial sistémica bajo tratamiento. Es importante mencionar que los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y HAS se distribuyeron de forma homogénea en ambos grupos; así como también las variables de edad y escala de Gleason por lo que no representan variables confusoras para los resultados en la medición de antígeno prostático específico y testosterona entre los grupos de estudio. Solo el estadio clínico no se distribuyo de forma homogénea; ya que los pacientes con estadio metastásico se encontraron de forma predominante en el grupo de leuprorelina y los pacientes con enfermedad localmente avanzada se incluyeron en el grupo de degarelix.

A fin de controlar los posibles factores de confusión, fueron comparados estadísticamente (*t* de Student) los valores basales de testosterona y antígeno prostático específico de los pacientes en base a las variables de diabetes mellitus, hipertensión arterial, edad, estadio clínico y la escala de Gleason. Tomando en cuenta que ningún valor fue con una *p* inferior a 0.05, la distribución en ambos grupos fue homogénea (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de la Prueba T de Student para variables confusoras.

Variable	Valor de <i>p</i>	
	Testosterona	Antígeno prostático específico
Diabetes mellitus tipo 2	0.160	0.458
Hipertensión arterial	0.221	0.390
Edad	0.302	0.657
Estadio	0.892	0.087
Escala de Gleason	0.161	0.142

Se determinaron las medias para los niveles basales de APE y testosterona sérica total en ambos grupos; encontrando que el nivel medio de testosterona en el grupo 1 fue de 4.0 ng/mL con una DE  $\pm$  0.59 y en el grupo 2 fue de 3.7 ng/mL con una DE  $\pm$  1.0. Para el APE el grupo 1 tuvo una media de 45.9 ng/mL con una DE  $\pm$  47 y en el grupo 2 la media fue de 43 y una DE  $\pm$  36.7 (Tabla 11).

Tabla 11. Media de APE y testosterona basales en ambos grupos.

FARMACO	N	Media	Desviación típ.
TEST. BASAL 1	20	4.089	.5996
2	21	3.721	1.0034
APE BASAL 1	20	45.9910	47.90182
2	21	43.7843	36.73442

Se asumió que los valores tanto de testosterona como de antígeno prostático específico en ambos grupos, tienen una distribución normal que se ajusta a la distribución *t* de Student, por lo cual se aplicó dicha prueba, corroborando que no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a los niveles basales de testosterona sérica y APE en ambos grupos (Tabla 12)

Tabla 12. Prueba de T de Student para niveles Basales de testosterona serica y APE.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			
		F	Sig.	T	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
TEST. BASAL	Se han asumido varianzas iguales	1.518	.225	1.417	39	.165	.3680
APE BASAL	Se han asumido varianzas iguales	.809	.374	.166	39	.869	2.20671

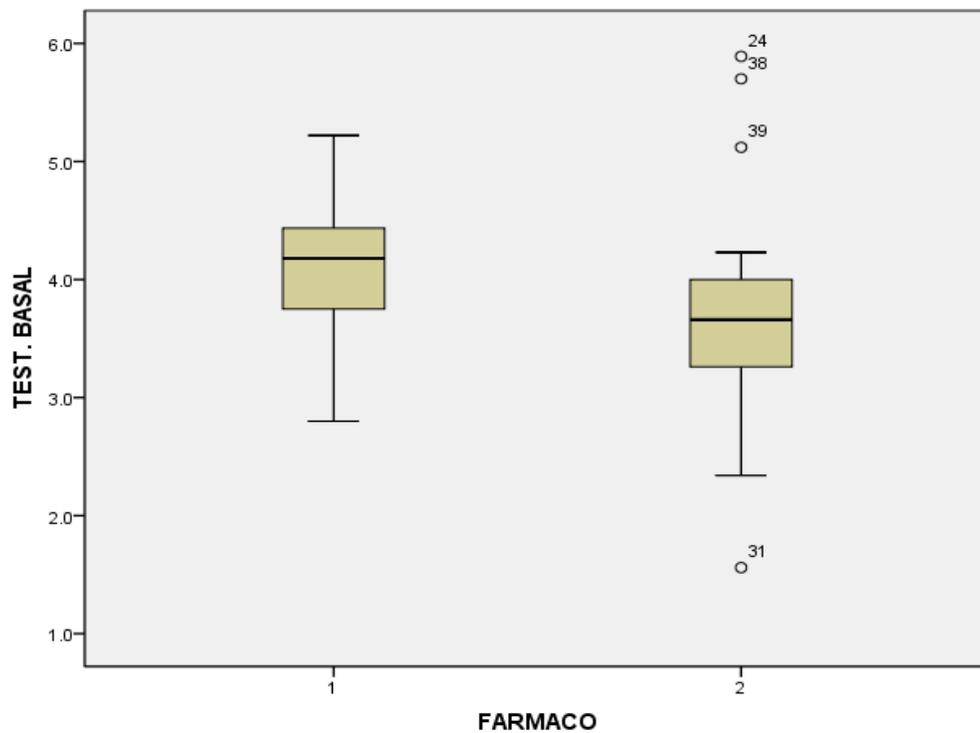


Figura 12. Grafico del Nivel de testosterona basal por grupo sin evidenciar diferencia estadísticamente significativa.

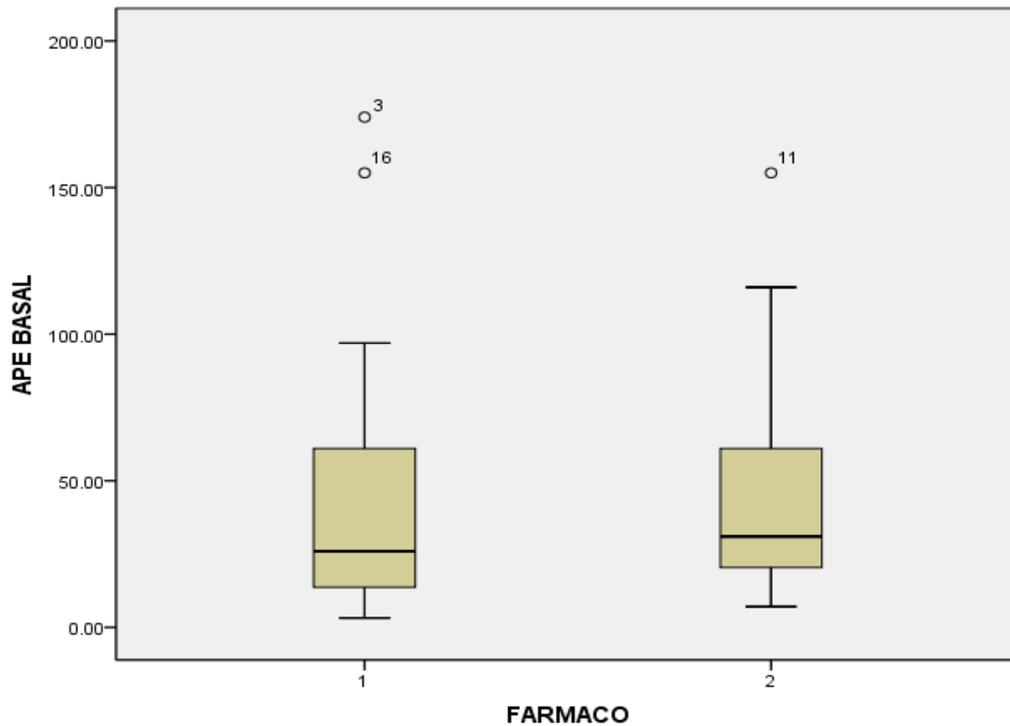


Figura 13. Grafico del Nivel de APE basal por grupo sin evidenciar diferencia estadísticamente significativa.

Además determinamos las medias para los niveles de APE y testosterona sérica total a los 28 días posteriores al inicio de tratamiento en ambos grupos; encontrando que el nivel medio de testosterona en el grupo 1 fue de 0.25 ng/mL con una DE  $\pm$  0.14 y en el grupo 2 fue de 0.40 ng/mL con una DE  $\pm$  0.4. Para el APE el grupo 1 tuvo una media de 10.6 ng/mL con una DE  $\pm$  28 y en el grupo 2 la media fue de 3.3 y una DE  $\pm$  3.7 (Tabla 13).

Tabla 13. Media de APE y testosterona serica a los 28 dias de tratamiento en ambos grupos.

	FARMACO	N	Media	Desviación típ.
TEST 28	1	20	.2595	.14486
	2	21	.4024	.48914
APE 28	1	20	10.6545	28.09219
	2	21	3.3586	3.70628

Se aplico la prueba T de Student, para estas variables encontrando que no existe diferencia estadísticamente significativa en los niveles de APE y testosterona serica a los 28 días de iniciado el tratamiento (Tabla 14); por lo que se corrobora que ambos fármacos tienen una eficacia similar en el control de ambas variables.

Tabla 12. Prueba de T de Student para niveles Basales de testosterona sérica y APE.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			
		F	Sig.	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
TEST 28	Se han asumido varianzas iguales	2.256	.141	-1.254	39	.217	-.14288
APE 28	Se han asumido varianzas iguales	4.414	.042	1.180	39	.245	7.29593

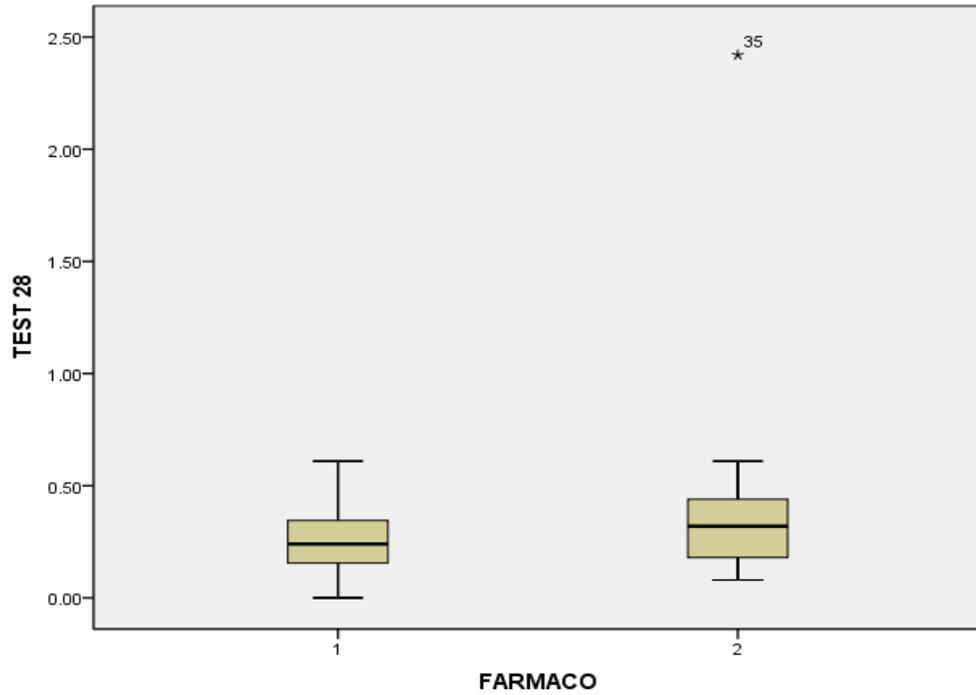


Figura 14. Grafico del Nivel de testosterona a los 28 días posteriores al inicio del tratamiento en ambos grupos sin evidenciar diferencia estadísticamente significativa.

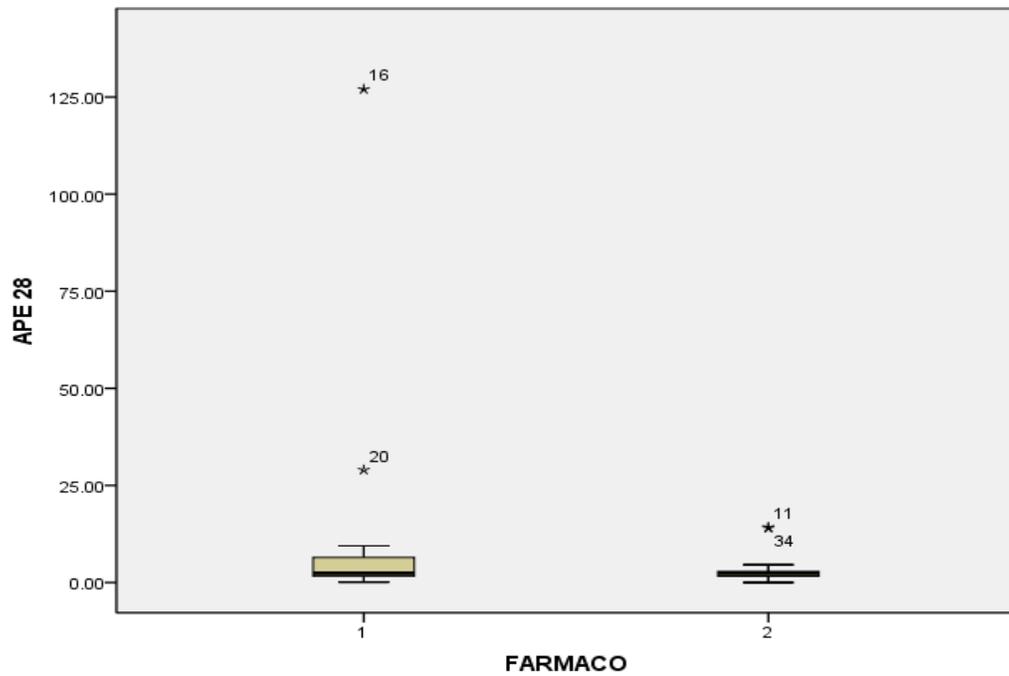


Figura 15. Grafico del Nivel de APE basal por grupo sin evidenciar diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, permiten aceptar nuestra hipótesis; observando que a partir de grupos homogéneos, los niveles de APE y testosterona obtenidos a los 28 días de aplicado el tratamiento; son iguales, obteniendo niveles similares de castración y control de antígeno con ambos fármacos (Figuras 16 y 17).

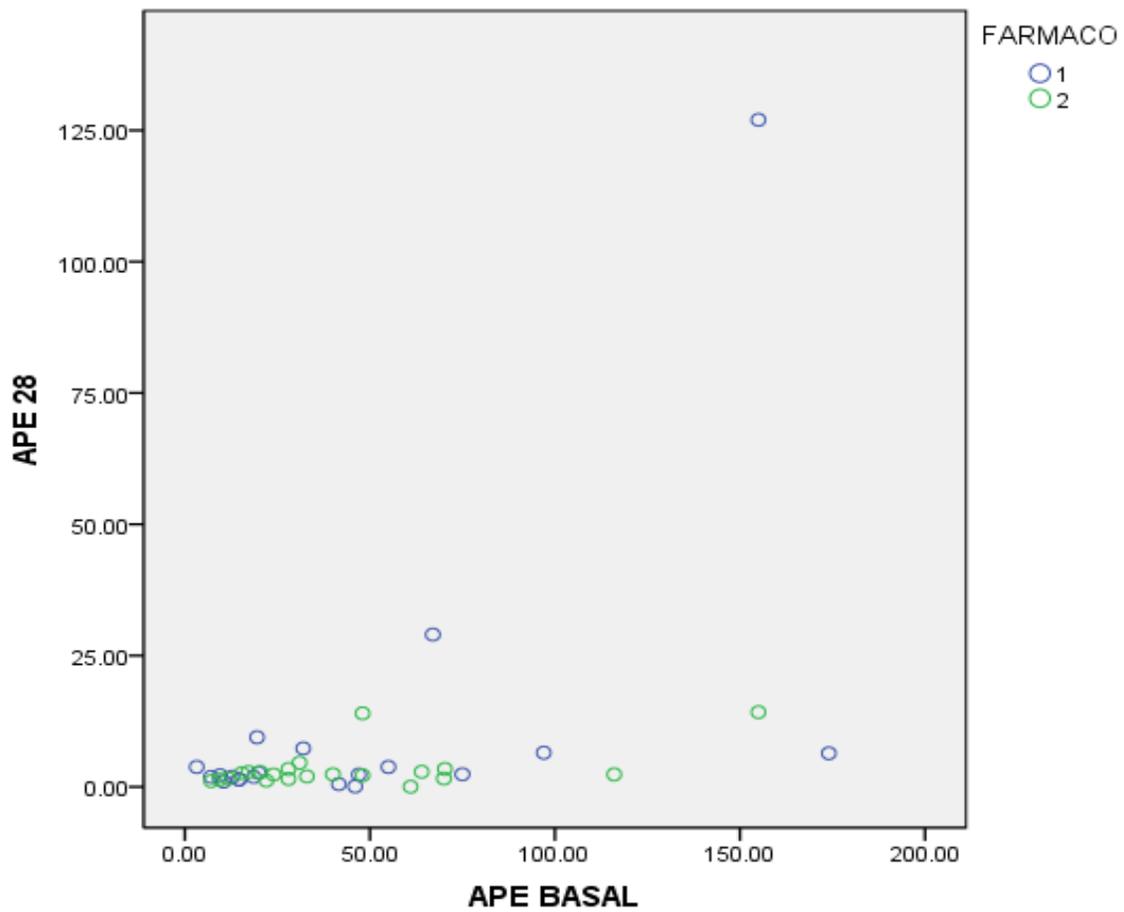


Figura 16. Grafica de dispersion de puntos comparando APE basal y APE a los 28 días de iniciado el tratamiento sin observar diferencia entre los dos farmacos.

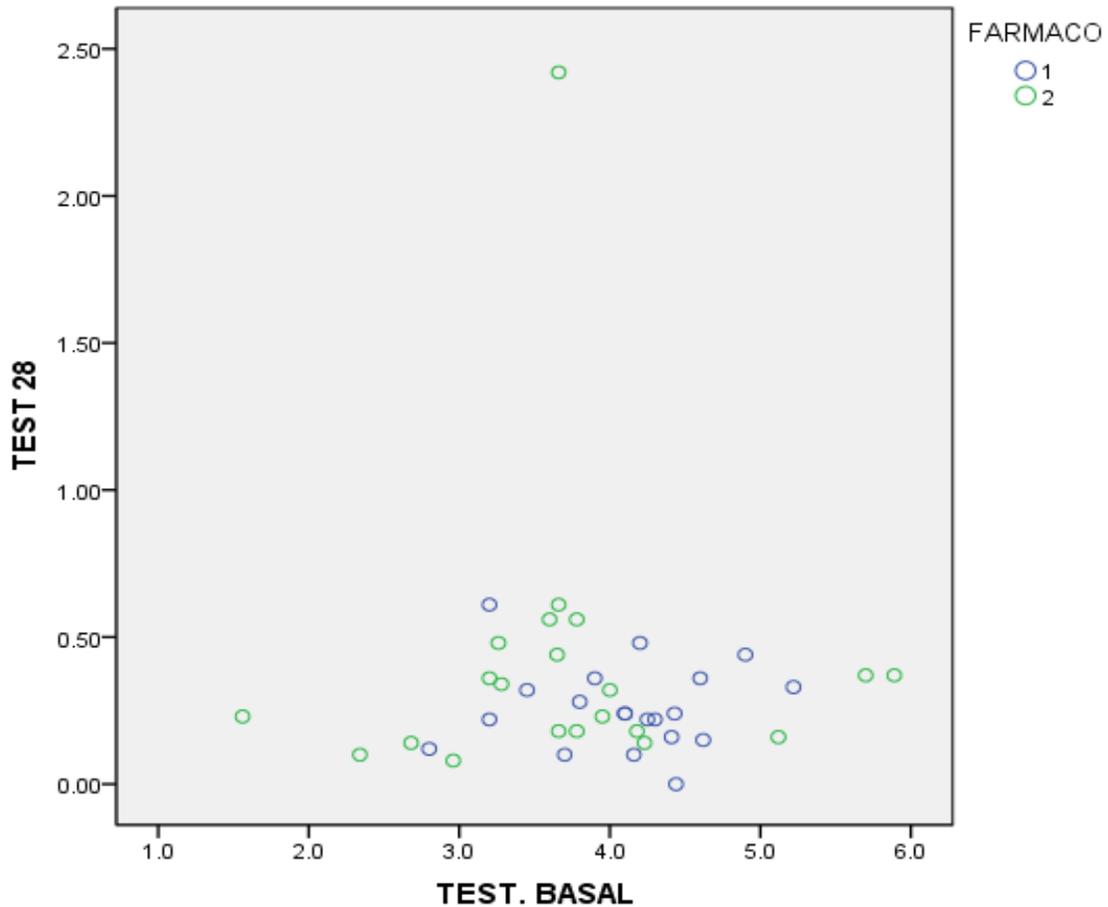


Figura 16. Grafica de dispersion de puntos comparando testosterona basal y testosterona a los 28 días de iniciado el tratamiento sin observar diferencia entre los dos farmacos.

## DISCUSION.

En el estudio CS21; es un estudio clínico fase III multicentrico abierto, aleatorizado donde se comparo la eficacia y seguridad de degarelix versus acetato de leuprorelina en pacientes con cáncer de próstata que requieren TDA. La población de este estudio fueron 610 pacientes; divididos de forma aleatoria en tres grupos de estudio. En el grupo I se administro degarelix por vía subcutánea en dosis inicial de 240 mg, seguida de dosis de mantenimiento

mensual de 80 mg (n= 207), en el grupo II se administro la misma dosis inicial de degarelix seguida de una dosis de mantenimiento de 160 mg ( n= 202) y en el grupo III se administro acetato de leuprorelina 7.5 mg intramusculares ( n = 201) de forma mensual (Figura 12).

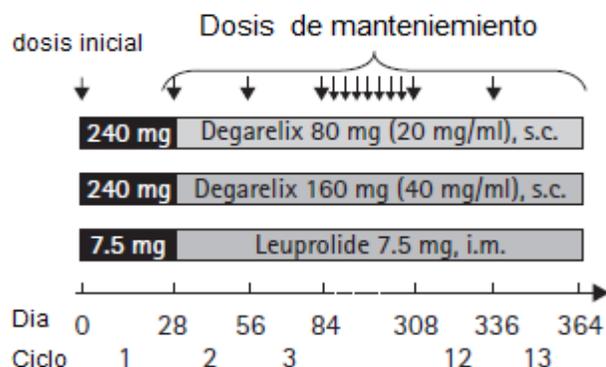


Figura 12. Distribución de grupos en estudio CS 21.

La eficacia primaria para el estudio fue definida como la probabilidad acumulativa de presentar una testosterona  $\leq 50$  ng/dL en cualquier medición mensual desde el día 28 hasta el día 364. Los puntos finales de eficacia secundaria se determinaron de acuerdo a la proporción de pacientes con picos de testosterona durante las dos primeras semanas de tratamiento, proporción de pacientes con niveles de testosterona  $\leq 50$  mg /dL al día 3, así como la determinación de los niveles séricos de LH, FSH Y PSA en el transcurso del tiempo, además de determinar el tiempo hasta la falla de PSA.

Los resultados de dicho estudio demostraron de ambas dosis de degarelix administradas a intervalos mensuales fueron tan eficaces como la aplicación de

acetato de leuprorelina 7.5 mg intramuscular de manera mensual, para alcanzar la respuesta a tratamiento ( testosterona  $\leq$  50 mg/dL desde el día 28 a 364) (Tabla 7). Estos resultados son concordantes con obtenidos en nuestro estudio de aproximación, donde demostramos que a los 28 días de tratamiento ambos fármacos presentan eficacias similares, logrando que el 100 % de los pacientes de la muestra obtuvieran niveles de testosterona inferiores a 0.5 ng/mL.

Tabla 7. Porcentaje de respuesta en los niveles de testosterona.

Tasa de respuesta de testosterona ( testosterona $\leq$ 50 ng/dL)				
		N	N con respuesta	% ( ic 95 %)
Degarelix	240/80 mg	207	202	97.2
S.C				
Degarelix	240/160 mg	202	199	98.3
S.C				
Leuprolide	7.5 mg I.M	201	194	96.4

Al continuar con el análisis del CS 21, es importante destacar que al realizar un seguimiento anual, 5 pacientes en el grupo de dosis estándar de degarelix y 7 en el grupo de acetato de leuprorelina no alcanzaron los niveles de castración, por lo que ambos fármacos manejan una eficacia similar de alrededor del 97 %.

Klotz (32) evidencio un efecto a corto plazo el cual es debido a los mecanismos de acción de cada fármaco. Degarelix alcanza en un 90 % de los pacientes cifras de testosterona inferior a la castración en un lapso de 3 días. Al día siete de tratamiento, el porcentaje de castración se incrementa hasta un 94 % logrando un 98 % al día 14 de tratamiento (Figura 13).

Por su parte el acetato de leuprorelina tiene un comportamiento distinto, del día 1 al día 3; un 36 a 55 % de los pacientes mostraran un incremento en la cifras de testosterona, para posteriormente presentar un decremento súbito logrando cifras de testosterona inferiores al régimen de castración en un 18 % al día 4 de iniciado el tratamiento ( Figura 14). Al día 28 ambos fármacos tienen una eficacia similar que se mantiene hasta el día 364 (Figuras 15, 16). Estos resultados son iguales a los obtenidos en nuestro estudio piloto, sin embargo es importante dar seguimiento a nuestro población en estudio para obtener resultados al año de seguimiento y de igual forma contrastarlos con estos resultados antes descritos.

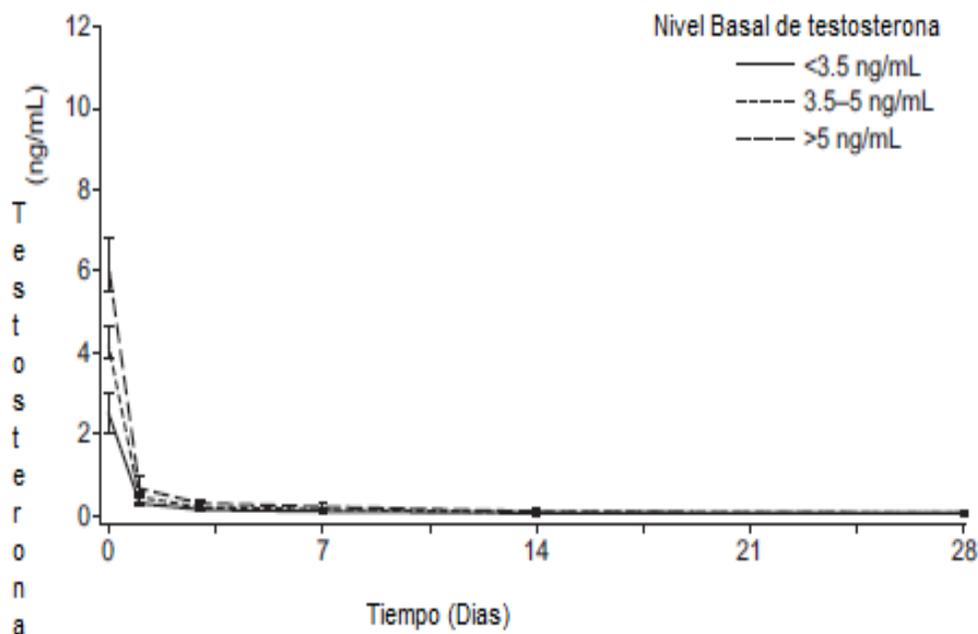


Figura 13. Concentración media de testosterona durante el primer mes de tratamiento con Degarelix.

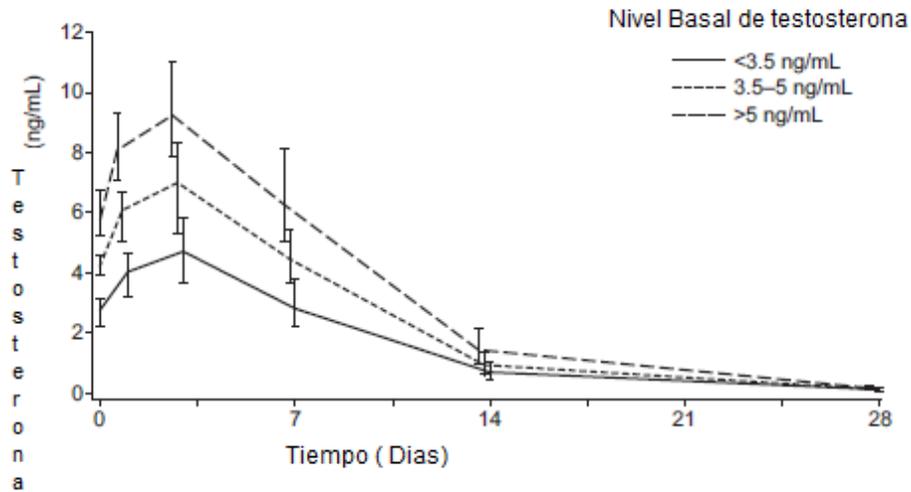


Figura 14. Concentración media testosterona durante el primer mes de tratamiento con acetato de leuporelina.

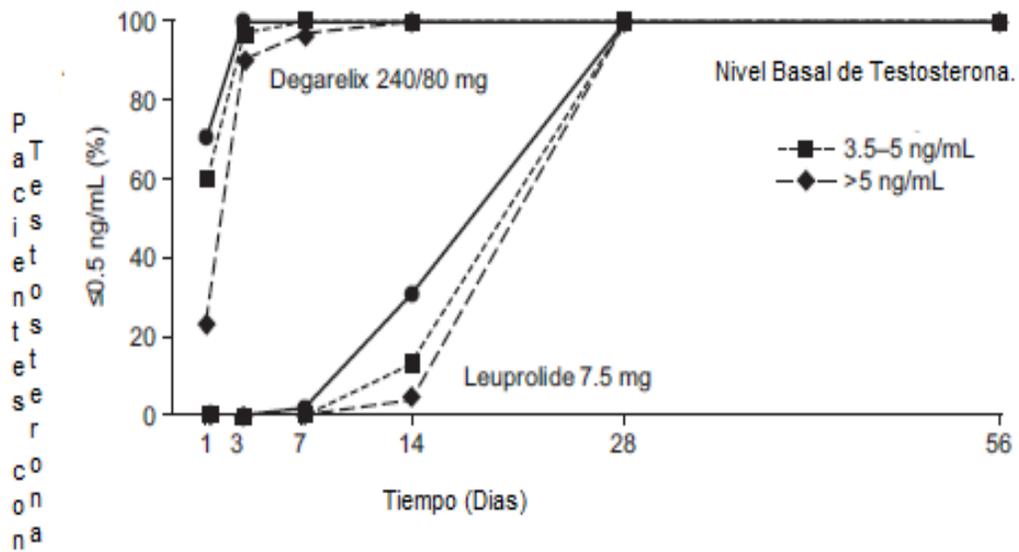


Figura 15. Porcentaje de pacientes con cifras de testosterona  $\leq 0.5$  ng/mL durante el primer mes

de tratamiento.

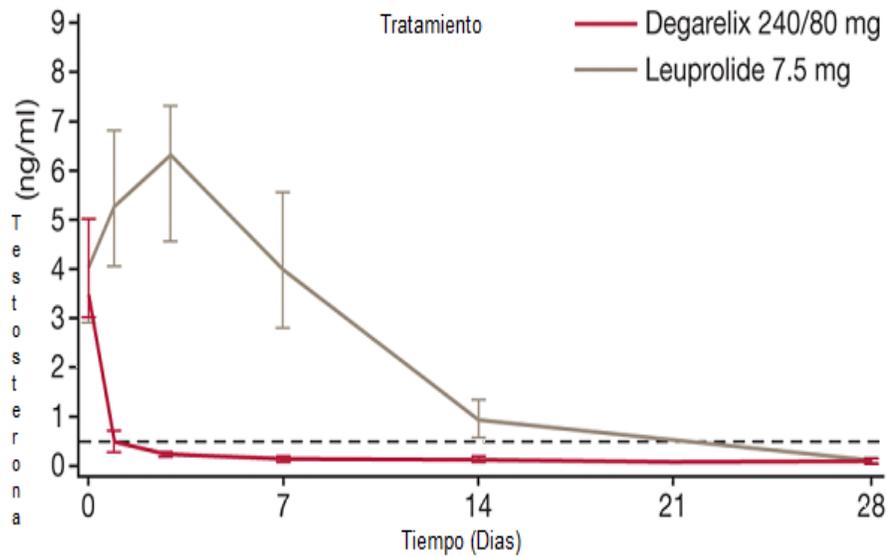


Figura 16. Cambio promedio en las cifras de testosterona durante el primer mes de tratamiento.

Respecto de los niveles de APE, el descenso se produjo más rápidamente en el grupo de Degarelix. Después de 14 días, los niveles de APE habían descendido un 64 % y 18 % con respecto a la línea base en los grupos de Degarelix 240/80 mg y acetato de leuprorelina 7.5 mg respectivamente. Solo después de 56 días los niveles de PSA estuvieron cercanos a converger en ambos grupos (Figura 17). Esta tendencia fue observada en nuestro grupo piloto ya que al primer mes de tratamiento degarelix logro una disminución mayor en las cifras de APE sin llegar a ser estadísticamente significativa.

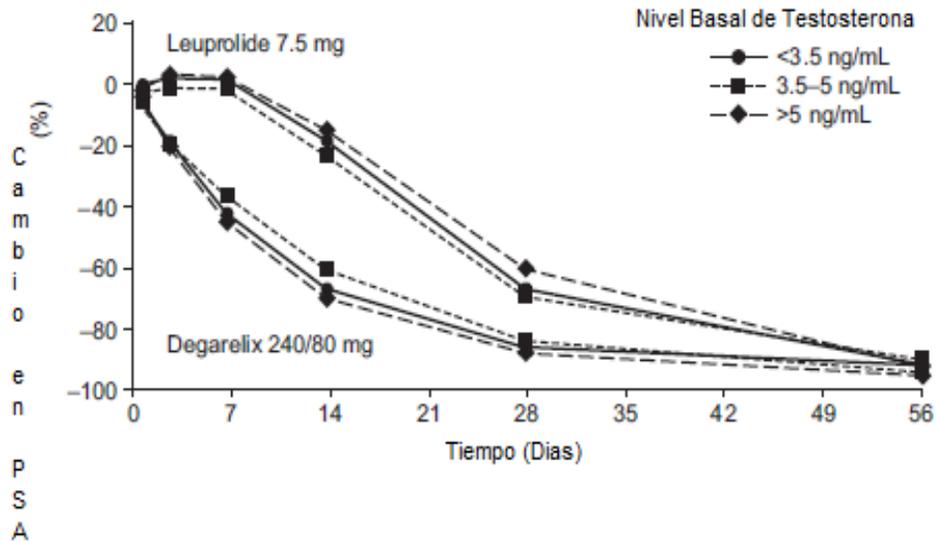


Figura 17. Media del Porcentaje de cambio en los niveles de PSA en los primeros 56 días de tratamiento.

Otro concepto que debemos analizar en el estudio CS21 fue la falla del APE, que se define como dos incrementos consecutivos  $> 50\%$  del Nadir y/o un APE  $\geq 5$  ng/mL en dos ocasiones separadas por al menos dos semanas. Se reporta que al presentarse esta falla en el control del antígeno el periodo libre de enfermedad y la sobrevivencia global de los pacientes se ve reducida. Los resultados obtenidos en este estudio, muestran que la probabilidad de falla del APE fue del 8.8% en el grupo de Degarelix 240/80 mg y de 14.2% en el grupo de acetato de leuprorelina (Tabla 8).

Tabla 8. Fallas de PSA durante un año de tratamiento. Degarelix versus Leuprolide.

Fallas de PSA	Degarelix 240/80 mg	Acetato de Leuprorelina 7.5 mg
Numero de fallas	16 /207	26/201
Probabilidad de Falla de PSA (%)	8.8 (5.5 – 14.0)	14.1 ( 9.8 – 20.1)

Se observo una tendencia hacia un periodo más prolongado hasta la falla del PSA en el grupo tratado con Degarelix. Por lo que la probabilidad de completar el seguimiento a un año sin experimentar una falla de PSA fue de 91.1 % para el grupo de Degarelix 240/ 80 mg versus 85.9% para el grupo que estuvo en tratamiento con acetato de leuprorelina ( Figura 18).

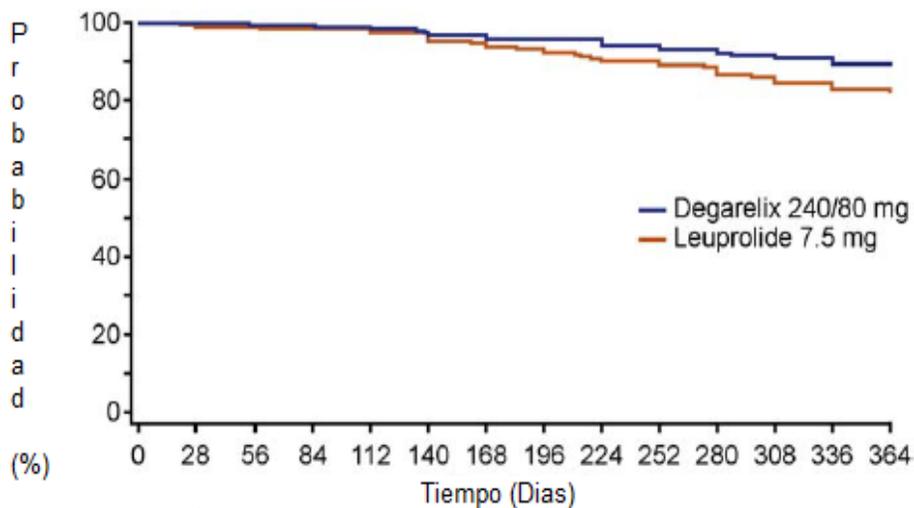


Figura 18. Tiempo hasta la falla del PSA durante un año de tratamiento. Degarelix versus leuprolide.

Las conclusiones finales de Klotz et al (32), durante este estudio son las siguientes:

- Degarelix fue significativamente más rápido que el acetato de leuprorelina en la supresión de testosterona a niveles de castración ( $\leq 50$  ng/dL)
- La supresión de la testosterona por debajo de los niveles de castración se mantuvo durante todo el año en el grupo tratado con Degarelix.
- A diferencia del acetato de leuprorelina, degarelix no provocó picos o micropicos de testosterona en su grupo de tratamiento. Destacando que estos micropicos afectan el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global.
- Degarelix indujo una reducción mucho más rápida en las cifras de PSA que leuprolide y el tiempo a la falla del PSA es más prolongado en este grupo.

A pesar de todos estos argumentos a favor de una mayor eficacia en el tratamiento con Degarelix no son estadísticamente significativos para normar una conducta definitiva, por lo que consideramos la necesidad de realizar un ensayo clínico controlado en nuestra institución para poder aceptar las conclusiones del autor a favor de los antagonista de LHRH

Estudios similares realizados por Damber y Tombal (33, 34) reportan resultados similares a Klotz al comparar la eficacia y seguridad de Degarelix frente al acetato de leuprorelina, concluyendo que degarelix es una nueva opción de tratamiento para los pacientes con Ca P que presentan falla al

tratamiento posterior a la aplicación de un agente agonista de GnRH.

En el trabajo de Crawford (35), que es la extensión del estudio CS 21, también conocido como CS 21 A, cuyo propósito principal fue investigar la eficacia y seguridad del tratamiento con Degarelix a largo plazo y los efectos del cambio de acetato de leuprorelina a Degarelix. Tras la terminación del estudio CS 21 se ajustó la dosis estándar de Degarelix a 240 mg como dosis inicial y 80 mg como dosis de mantenimiento. El grupo de pacientes asignados a acetato de leuprorelina, se reajustó e inició tratamiento con Degarelix logrando un seguimiento de 3.2 años en los cuales se observaron que los niveles de testosterona se mantienen por debajo de los niveles de castración sin observar picos o micropicos tras las administraciones repetidas del fármaco.

Otro análisis interesante realizado durante este estudio de extensión fue la tasa de riesgo para la falla del PSA y la supervivencia libre de progresión del PSA. Hasta el año de seguimiento, el riesgo de falla de PSA o muerte era significativamente menor en los pacientes que recibieron Degarelix en comparación con los que recibieron acetato de leuprorelina, dicho resultado fue el primero en ser estadísticamente significativo ( $p = 0.05$ ). A más allá de un año de seguimiento, el riesgo de Falla del APE o muerte disminuyó en los pacientes cambiados de leuprolide a degarelix y permaneció bajo para el grupo de Degarelix. En pacientes con un APE basal  $> 20$  ng/dL, durante el primer año de seguimiento; el periodo de tiempo hasta la falla del APE fue significativamente más prolongado en pacientes que recibieron degarelix versus leuprolide ( $P=$

0.04)

En resumen Crawford, concluye que durante el estudio de extensión Degarelix demuestra su eficacia prolongada y seguridad comparada con acetato de leuprorelina. Además se respalda, que degarelix ofrece un beneficio sobre la sobrevida libre de progresión del APE, lo que se traduce en una mayor sobrevida global y calidad de vida para los pacientes. Por lo tanto degarelix puede ser utilizado como agente de primera línea en la TDA y como una alternativa a un agonista de la LHRH.

### **CONCLUSIONES.**

Al realizar un análisis de los resultados obtenidos en nuestro estudio piloto y al compararlos con los de estudios previos a nivel internacional, podemos corroborar que el acetato de leuprorelina y degarelix tiene una eficacia clínica similar, logrando la reducción de la testosterona sérica total por debajo de los niveles de castración, así como la disminución del antígeno prostático específico en pacientes con adenocarcinoma de próstata localmente avanzado y metastásico que acuden a nuestra institución. Por lo que demostramos que nuestra hipótesis fue verdadera; sin embargo los resultados que presentamos obtenidos son a partir de una muestra pequeña no representativa lo que condiciona una baja potencia estadística.

Sin embargo este estudio es precedente; para el inicio de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, a largo plazo para poner dar una recomendación en la aplicación de la TDA en nuestra población.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Boyle P, Ferlay J. Cáncer Incidence and mortality in Europe 2008. *Ann Oncol* 2008 Mar; 16(3): 481-8.
2. Seigel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 62: 10 -69.
3. Registro histopatológico de Neoplasias en México. Compendio de mortalidad y morbilidad. Secretaría de Salud México 2008.
4. Hoffmann, R.M. Clinical practice. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365 (21): p. 2013 -9
5. Ferris, Tortajada J., et al. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 2011. 35 (5): p 282-8
6. Nelson, W.G, De Mazo W.B. Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2003. 349 (4): p 366-81
7. Ewing, C.M., et al Germline mutations in HOXB13 and prostate – cancer risk. *N Engl J Med*, 2012 366(2): p. 141-9
8. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec;136(6):1228-30.
9. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990 Apr;143(4):747-52.
10. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006 Nov;98(5):982-5.
11. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999 Sep;54(3):490-4.

12. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, Rajashanker B, Scardino PT, Hricak H. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929-37.
13. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998 Nov;160(5):1722-6.
14. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1798-803.
15. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Nov; 162 (5): 890-96
16. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Feb;167(2P 2):948-51.
17. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000 Dec;56(6):1021-4
18. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr;132(7):566-77
19. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003 Aug;62(2):207-13
20. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):726-9
21. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs*

2001 Apr;10(4):709-20

22. Claude C. Schulman, Jacques Irani, Juan Morote, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer: a European expert panel review. *Eur Urol suppl* 2010;9:675-91.
23. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000 Apr;85(6):690-5
24. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Apr;10(4):709-20
25. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Champion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Nov;58(5):756-61,
26. Tombal B. The importance of testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol Suppl.* 2007;6:834-839
27. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2007;178:1290-1295
28. Gittelman M, Pommerville PJ, Persson BE, et al. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. *J Urol.* 2008;180:1986-1992
29. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen T. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker—results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):805-13
30. Tombal B, Berges R. Optimal testosterone control and Eligard. *European Urology Supplements* 200; 6: 754- 760
31. Berges R. et al. Eligard: Achieving optimal testosterone control with the convenience of a twice a year formulation. *European Urology* 2007; Supplement 6: 840 845.

32. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel - group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102:1531-1538.
33. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *EurUrol.* 2010;57:836-842.
34. Damber JE, Tammela TL, et al. The effect of baseline testosterone on the efficacy of degarelix and leuprolide: further insights from a 12-month, comparative, phase III study in prostate cancer patients. *Urology.* 2012 Jul;80(1):174-80.
35. Crawford ED, Tombal B. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol.* 2011 Sep;186(3):889-97.