

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Hospital General “ Dr. Manuel Gea González”
División de Enseñanza e Investigación

EFICACIA DEL BLOQUEO HORMONAL EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
AVANZADO

TESIS

Para obtener el diploma de

UROLOGÍA

Presenta:

Dr. Luis Germán Lamm Wiechers

México, D.F., Octubre 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez
Director de Enseñanza
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Simón Kawa Karasik
Director de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Francisco Calderón Ferro
Profesor Titular Curso de Posgrado Urología
Hospital general “Dr. Manuel Gea González”

Dra. Rita Valenzuela Romero
Jefe de la División de Enseñanza de Posgrado
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

A Dios por la fuerza y la paciencia brindada para mantenerme en este camino,

A mi esposa Vero por su apoyo incondicional todos estos años,

A mi hijo Alex por ser la mejor inspiración de mi vida,

A mis padres por haberme dado la vida,

A mi maestro Hans por ser un ejemplo a seguir,

A todos lo que alguna vez creyeron en mi,

TABLA DE CONTENIDO

Portada

Indice

Resumen en Español e Ingles

Introducción

Planteamiento del Problema

Objetivo

Hipótesis

Justificación

Material y Métodos

Diseño del Estudio

Resultados

Discusión

Conclusiones

Cuadros

Bibliografía

Palabras Clave: Deprivación androgénica, Cáncer avanzado de próstata, metástasis óseas,
suma de Gleason, Análogos LHRH

RESUMEN

RESUMEN EN ESPAÑOL:

Introducción: Actualmente existen diferentes modalidades de bloqueo hormonal para el cáncer de próstata avanzado, que comprenden el empleo de análogos LHRH, orquiectomía bilateral o antiandrógenos, ya sean solos o en combinación.

Material y Métodos: 138 pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con bloqueo androgénico. Se evaluó el porcentaje de hormonodependientes, tiempo de progresión de acuerdo a factores de riesgo, y eficacia de la respuesta al tratamiento determinado por el porcentaje de disminución del APE inicial.

Resultados: 96.3% respondieron al bloqueo androgénico. El porcentaje general de disminución del APE inicial fue de 91.2%. La monoterapia resultó mejor que el BAM (p 0.001). Los pacientes hormonorefractarios de alto riesgo progresaron significativamente más temprano (13.9 meses) y menor porcentaje de disminución del APE inicial (78.5%). Las metástasis óseas, el Gleason indiferenciado, y los tratados inicialmente con bloqueo androgénico máximo, también progresaron más tempranamente. El 62% que recibieron ketoconazol más prednisona tuvieron respuesta inicial favorable, pero una duración corta y sobrevida de 5.56 meses.

Conclusiones: El bloqueo hormonal es efectivo para el control de la enfermedad avanzada. Los factores pronósticos más importantes en la progresión de la enfermedad son el Gleason, las metástasis óseas y el porcentaje de disminución del APE.

Palabras Clave: Deprivación androgénica, Cáncer avanzado de próstata, metástasis óseas, suma de Gleason

RESUMEN EN INGLES:

Introduction: Different androgen deprivation modalities for advanced prostate cancer exist, which include the use of LHRH analogs, bilateral orchiectomy, or antiandrogens, used alone or in combination.

Material and methods: 138 patients with advanced prostate cancer treated with androgen deprivation. We evaluated the percentage of dependent hormone patients, time to disease progression due to risk factors, and efficiency of the treatment response by determination of the decreased percentage of the initial PSA.

Results: We observed a 96.3% overall response to androgen. The overall decreased percentage of the initial PSA was of 91.2%. Monotherapy was more efficient than total androgen deprivation (p 0.001). Hormone refractory patients with high risk factors progressed earlier (13.9 months) and with a less decreased percentage of the initial PSA (78.5%). Bone metastasis, Gleason score and those initially treated with total androgen deprivation showed an earlier disease progression. 62% of those treated with ketoconazol plus prednisone showed an initial good response, but its duration was short and with a survival time of 5.56 months.

Conclusions: Androgen deprivation is effective for advanced prostate cancer. The predictive factors for disease progression were bone metastasis, Gleason score and decreased percentage of the initial PSA.

Key words: Androgen deprivation, advanced prostate cancer, bone metastasis, Gleason score

INTRODUCCION

En 1941 Huggins y Hodges reportaron el éxito de la castración quirúrgica para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico (1). A pesar de más de 50 años de investigaciones en modalidades de tratamientos alternos, la terapia de deprivación hormonal continúa siendo el tratamiento más efectivo para el control de los pacientes con cáncer de próstata avanzado, además de paliar el dolor por metástasis óseas y la obstrucción del tracto urinario.

Actualmente el cáncer de próstata avanzado no sólo incluye a los pacientes T3, N+, M+ sino también a los que elevan el APE después de un tratamiento radical, pacientes con enfermedad de alto grado, y aún aquellos pacientes con evidencia molecular de enfermedad persistente (2).

En la literatura se reporta que con la deprivación hormonal se consigue una respuesta favorable para el control de la enfermedad en el 80% de los pacientes, mientras que un 20% son inicialmente hormonosistentes (3). Sin embargo el tiempo y el método de terapia hormonal continúa siendo controversial. Existen 2 principales hipótesis que explican la falla de la deprivación androgénica para controlar el cáncer de próstata. La principal es la existencia de células de novo andrógeno independientes (4). Una hipótesis alterna refiere la existencia de clonas celulares que son hipersensibles a niveles bajos de dihidrotestosterona (5)

Con el desarrollo de los análogos de gonadotropinas (análogos LHRH) se logró realizar una castración medicamentosa que evitaba el efecto psicológico de la castración quirúrgica, y que junto con el desarrollo de los antiandrógenos no esteroideos, se llegó a formas nuevas de tratamiento para el cáncer avanzado de próstata.

Existen diferentes modalidades de hormonoterapia, las cuales se clasifican de acuerdo al inicio del tratamiento hormonal (temprano vs. retardado), en cuanto al número de terapéuticas empleadas (monoterapia vs. bloqueo androgénico máximo [BAM]), y en cuanto al tiempo de tratamiento (continúo vs. Intermitente).

El BAM tiene por objeto la supresión androgénica gonadal y suprarrenal mediante el uso de análogos LHRH u orquiectomía simple bilateral, mas la adición de un antiandrógeno no esteroideo (6,7). Por otro lado, la monoterapia suprime únicamente la producción androgénica gonadal, ya sea con el uso único de análogos de LHRH u orquiectomía simple bilateral, pero sin la adición de un antiandrógeno no esteroideo (8).

Aunque el bloqueo hormonal no mejora la sobrevida en general, si incrementa el intervalo libre de enfermedad en los pacientes sin metástasis sintomáticas. Una respuesta a la deprivación hormonal ya sea mediante BAM o monoterapia, se define como una disminución del 50% de los niveles del APE inicial a los tres meses de haber iniciado el tratamiento (nadir). En general, la duración de la respuesta al tratamiento con un bloqueo hormonal es de 18 a 24 meses, donde posterior a este tiempo se incrementará significativamente el riesgo de desarrollar una hormonorefractancia (9,10).

La enfermedad hormonorefractaria se presenta en todos los pacientes cuyo cáncer progresa aún a pesar de la deprivación androgénica inicial por lo que se requiere del entendimiento de diversos mecanismos y formas de tratamiento entre los que se encuentran el síndrome de resistencia a antiandrógenos, los medicamentos de segunda línea, y el empleo de agentes quimioterapéuticos (11).

Dentro de los medicamentos de segunda línea que empleamos en nuestro hospital destaca el ketoconazol, 400mg 3 veces al día, y cuya respuestas en la literatura se reportan ser del 15% al 78%, (12).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cual es el porcentaje de disminución del APE de los pacientes una vez que alcanzan el nadir con el bloqueo hormonal (es decir son hormonodependientes)?

¿Cual es el porcentaje de pacientes con cáncer hormonoindependiente tras la primer línea de hormonoterapia?

¿Es mejor el bloqueo androgénico máximo que la monoterapia para el tratamiento del cáncer de próstata?

¿Cual es el tiempo promedio (en meses) al cual se escapan los pacientes que reciben tratamiento hormonal?

¿El ketoconazol solo o combinado con prednisona es efectivo como medicamento de segunda línea en los pacientes que presentan escape al tratamiento hormonal de primera línea?

¿ Que porcentaje de pacientes con tratamiento de segunda línea presenta respuesta al tratamiento?

OBJETIVO.

- a) Conocer el porcentaje de pacientes con cáncer de próstata hormonodependientes que responden al tratamiento hormonal de primera línea.

- b) Conocer el porcentaje de pacientes con cáncer de próstata hormonoindependiente que no responden al tratamiento hormonal de primera línea.

- c) Determinar si el bloqueo androgénico máximo es superior a la monoterapia, en cuanto a la respuesta bioquímica (niveles de APE) .

- d) Determinar cual es el tiempo promedio (en meses) al cual se escapan los pacientes que reciben tratamiento hormonal.

- e) Determinar cual es el promedio (en meses) de disminución del APE tras el empleo de una hormonoterapia de primera línea

- f) Determinar la eficacia del ketoconazol solo o combinado con prednisona como medicamento de segunda línea en los pacientes que presentan escape al tratamiento hormonal de primera línea.

- g) Determinar el porcentaje de pacientes que responde al tratamiento de segunda línea.

HIPÓTESIS.

Si sabemos que el tratamiento hormonal es el de elección para los pacientes con cáncer de próstata avanzado, y sabemos que en nuestro hospital diversas modalidades de tratamiento se emplean (monoterapia, BAM, segunda línea), la respuesta a cada uno de ellos será efectiva en el control bioquímico de la enfermedad determinado por los niveles del APE.

JUSTIFICACIÓN.

Está bien establecido la efectividad del tratamiento hormonal para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, y aunque diversas variaciones en el tratamiento están establecidas, en nuestro hospital predomina el tratamiento a base de orquiectomía por motivos económicos dado que son pocos los pacientes que pueden sostener por tiempo prolongado el tratamiento con análogos LHRH, así mismo aunque a nuestros pacientes les damos BAM con antiandrógenos, muchos pacientes tienen que suspender el consumo de los mismos por motivos económicos, quedando con monoterapia, con lo cual se controlan por algún tiempo, de aquí la importancia de analizar las diferentes modalidades de hormonoterapia y su efectividad, por la implicación costo-beneficio que representan cada una de ellas.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio, comparativo, abierto, longitudinal, de sobrevivencia en el que se incluyeron a 138 pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con bloqueo androgénico, con una edad promedio de 72 años (51 a 94 años), suma de Gleason promedio de 2 a 4 (4.9%), de 5 a 6 (41.8%), y de 7 a 9 (51%); y con APE inicial promedio de 196 ng/ml (0.63 ng/ml-10,500 ng/ml). De los 138 pacientes, 120 (87%) pacientes fueron inicialmente tratados con bloqueo androgénico por considerarse enfermedad avanzada desde el momento del diagnóstico, y 18 (13%) pacientes fueron inicialmente tratados con prostatectomía radical y que posteriormente recibieron bloqueo androgénico por recurrencia de la enfermedad. El 26.8% (n=37) del total de pacientes ya habían desarrollado hormonorefractancia cuando se realizó el estudio. El 29.8% de los pacientes (n=42) presentaron desde el diagnóstico inicial metástasis óseas corroboradas por gammagrama óseo. Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo a factores de alto riesgo (T2c-T3, APE >20 ng/ml, Gleason \geq 7) (n= 95 [67.4%]), o factores de bajo riesgo (T1-T2b, APE <20ng/ml, Gleason <7) (n= 43 [30.5%])(Cuadro 1A y 1B).

Así mismo, los pacientes fueron también clasificados en cuatro grupos: 1) Pacientes con bloqueo androgénico sin progresión de la enfermedad (n= 83 [60%]); 2) Pacientes con bloqueo androgénico actualmente hormonorefractarios de bajo riesgo (n= 8 [6%]); 3) Pacientes con bloqueo androgénico actualmente hormonorefractarios con factores de alto riesgo (n= 29 [21%]); y 4) Pacientes con tratamiento inicial con prostatectomía radical actualmente con bloqueo androgénico (n=18 [13%]). Del total, 70 (49.6%) pacientes fueron tratados con monoterapia y 68 (48.2%) fueron tratados con BAM (Cuadro 2). El tiempo de seguimiento para los grupos fue de 60 meses.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio, comparativo, abierto, longitudinal, y de sobrevida. Se realizó análisis estadístico con curvas de sobrevida de Kaplan-Meier y prueba de Log-rank, por medio de la cual se analizó el porcentaje de disminución de la cifra del APE en relación al valor inicial en cada uno de los grupos citados y sus modalidades de bloqueo androgénico, y el tiempo de progresión en meses de cada uno de los grupos. De igual manera, se evaluó la respuesta de los pacientes hormonorefractarios tratados con ketoconazol 400 mg cada 8 hrs mas prednisona 5 mg VO cada 12 hrs como medicamentos de segunda elección en los pacientes hormorefractarios; la progresión relacionada con la presencia o ausencia de metástasis óseas tratados con BAM o monoterapia; y la progresión relacionada con la suma de Gleason.

RESULTADOS

De los 138 pacientes, el 96.3% presentó una respuesta favorable al bloqueo hormonal al demostrar un porcentaje de disminución a los 3 meses de la cifra del APE inicial de 91.2%. Solo el 3.62% de todos los pacientes no tuvieron una respuesta favorable a los tres meses y se consideraron hormonoresistentes desde el inicio al no haber conseguido un porcentaje de disminución de la cifra del APE inicial de por lo menos 50%. En general, de los 138 pacientes 70 fueron tratados con monoterapia y 68 con bloqueo androgénico máximo, observándose una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de disminución del APE inicial reportada del 95.9% vs 86.4% (p 0.001), respectivamente ([Cuadro 3](#)). Al evaluar a todos los pacientes tratados con monoterapia, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de disminución del APE inicial entre los pacientes tratados con orquiectomía o análogos LHRH (96.1% vs 95.3%). En los 68 pacientes tratados con BAM se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación al porcentaje de disminución del APE inicial entre los pacientes tratados con orquiectomía mas antiandrógeno vs análogos LHRH mas antiandrógenos, siendo dicha reducción de la cifra del APE inicial de 85% vs 95% (p 0.008) ([Cuadro 3](#)).

El [Cuadro 4](#) muestra el porcentaje de disminución del APE inicial de acuerdo a los grupos estratificados. No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de disminución del APE inicial en cada grupo tratado con monoterapia o BAM, sin embargo, el grupo catalogado como pacientes hormonorefractarios de alto riesgo, a pesar de haber presentado respuesta al bloqueo androgénico, fue el que menor respuesta presentó en cuanto a el porcentaje de disminución del APE inicial con el bloqueo androgénico en cualquiera de sus modalidades (disminución del 78.5%).

Hormonorefractarios

Al analizar el tiempo promedio al cual los pacientes se vuelven hormonorefractarios, en general nuestros resultados coinciden con los de la literatura (17.8 meses). Sin embargo, al analizar el tiempo de progresión de la enfermedad entre los pacientes hormonorefractarios con factores de alto riesgo vs los pacientes hormonorefractarios de bajo riesgo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0000$) en el tiempo promedio al cual tuvieron falla al bloqueo hormonal (13.9 meses vs 31.8 meses, respectivamente) ([Cuadro 5](#)).

Metástasis Oseas

Se comparó el tiempo de falla al tratamiento entre la monoterapia y el BAM entre los pacientes con metástasis positivas y metástasis negativas. Los pacientes con metástasis negativas ($n=96$) tratados con monoterapia vs BAM cuya falla al tratamiento a los 3, 17, 31, y 38 meses fue de 0% vs 3%, 0% vs 4%, 0% vs 25%, y 7% vs 34%, respectivamente ([Cuadro 6](#)). Para los pacientes con metástasis óseas tratados con monoterapia vs BAM ($n=42$), la falla al tratamiento a los 1, 8, 15, y 36 meses fue de 0% vs 4%, 0% vs 32%, 20% vs 44%, 30% vs 50%, respectivamente ([Cuadro 7](#)). Tanto en los pacientes con metástasis óseas positivas y negativas, el BAM demostró en ambos una progresión mas temprana de la enfermedad que con el uso de monoterapia (BAM con metástasis negativas= $p < 0.0000$, y BAM con metástasis positivas= $p < 0.0006$).

Respuesta al Ketoconazol

De los 37 pacientes hormonorefractarios, el 100% recibió tratamiento de segunda elección con ketoconazol 400 mg cada 8 hrs mas prednisona 5 mg cada 12 hrs. El 62% presento una respuesta al tratamiento definida por una disminución de la cifra del APE de

50% o mas. En general, el promedio en el porcentaje de disminución del APE con el empleo del ketoconazol + prednisona fue de 55%. Sin embargo, el tiempo promedio para la falla al tratamiento fue de 5.56 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.6154$) en cuanto al tiempo de falla al tratamiento de segunda elección entre los pacientes hormorefractarios con factores de alto riesgo vs los pacientes hormonorefractarios de bajo riesgo, la cual fue de 10.4 meses vs 6.25 meses, respectivamente. (Cuadro 8). Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de disminución del APE entre ambos grupos (55% vs 54%, respectivamente).

Pacientes con Prostatectomía Radical actualmente con Bloqueo Hormonal

18 pacientes fueron tratados inicialmente con prostatectomía radical y que posteriormente se les inicio bloqueo hormonal por recurrencia bioquímica. En general, el tiempo promedio al cual se les consideró recurrencia bioquímica (cifra de APE alcanzada de >0.4 ng/ml) fue de 25.4 meses. Solo un paciente presentó recurrencia bioquímica a los 132 meses posteriores a la prostatectomía radical. El 50% de los pacientes tuvieron recurrencia bioquímica a los 12 meses, y el 75% a los 28 meses (Cuadro 9). El porcentaje de disminución del APE a los tres meses una vez iniciado el bloqueo hormonal fue de 95.6%. El 88.9% ($n=16$) recibió monoterapia (10 (62.5%) pacientes con orquiectomía y 6 (37.5%) pacientes con análogos LHRH) y el 11.1% ($n=2$) BAM (Orquiectomía + antiandrógeno). No se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de disminución del APE entre el tratamiento con monoterapia y los tratados con BAM (96.4% vs 89.7%). Sin embargo, ningún paciente con prostatectomía radical ha desarrollado hormonoindependencia durante un seguimiento de 30 meses desde el inicio del bloqueo hormonal en cualquiera de sus modalidades.

Progresión de Acuerdo a Gleason

Se analizó la suma de Gleason de la biopsia prostática como factor independiente para la progresión de la enfermedad encontrándose una diferencia significativa ($p < 0.0009$) (Cuadro 10). De los pacientes con suma de Gleason 2 a 5 ($n=11$ [7.9%]) no presentaron progresión de la enfermedad en un seguimiento de 60 meses. Los pacientes con suma de Gleason 6 ($n=55$ [39%]), 21% de los pacientes ($n=12$) tuvieron progresión de la enfermedad en un promedio de 40 meses. Los pacientes con suma de Gleason 7 ($n=35$ [25%]), el 28% ($n=10$) presentó progresión de la enfermedad en un promedio de 18 meses. Los pacientes con suma de Gleason 8 ($n= 16$ [11.3%]), el 50% ($n=8$) tuvo progresión de la enfermedad en un promedio de 6 meses. De los pacientes con suma de Gleason 9 ($n=21$ [15.2%]), el 33% ($n=7$) tuvo progresión de la enfermedad en un tiempo promedio de 7.5 meses.

DISCUSION

En general, el hecho de que en este estudio la monoterapia haya presentado diferencias significativas comparado con el uso del BAM en términos de porcentaje de disminución del APE, puede ser el resultado de que los pacientes quienes recibieron BAM presentaban mayores niveles de APE, mayor incidencia de metástasis óseas y mayores factores de riesgo. Debido a esto, el BAM tuvo un efecto menor que la monoterapia en cuanto al porcentaje de disminución del APE inicial. Sin embargo, a pesar de esta diferencia, la respuesta del porcentaje de disminución del APE inicial con el BAM fue de 86.4%, lo que aún así se considera como una respuesta efectiva.

En cuanto a los resultados comparativos entre los pacientes estratificados en los diferentes grupos, los pacientes hormonorefractarios con factores de alto riesgo presentaron un

porcentaje de disminución del APE inicial de 78.5%, y tuvieron una progresión de la enfermedad mas rápida que comparado con los pacientes hormonorefractarios con factores de bajo riesgo. Esto podría indicar, que a pesar de que una respuesta al bloqueo androgénico se define como una disminución de por lo menos 50% del APE inicial a los tres meses, es posible que los pacientes que no consigan disminuir en mas del 80% la cifra inicial del APE tras el bloqueo hormonal tengan mayores probabilidades de desarrollar una hormonorefractancia en un periodo de tiempo mas corto, lo que podría traducirse en un factor de riesgo independiente.

Aunque las metástasis óseas favorecieron de manera mas temprana la falla al bloqueo hormonal que los pacientes sin metástasis óseas, el BAM demostró una progresión mas rápida de la enfermedad que los tratados con monoterapia tanto en los pacientes con o sin metástasis óseas. Esto podría indicar, de manera controversial, que el empleo de un BAM temprano pudiera favorecer la falla temprana en la eficacia del bloqueo hormonal.

En cuanto a los pacientes prostatectomizados con recurrencia bioquímica, no se observaron diferencias significativas entre el empleo de las diferentes modalidades de bloqueo androgénico en relación al porcentaje de disminución del APE. Sin embargo, ningún paciente hasta el momento de haber concluido este estudio presentó progresión de la enfermedad, lo que resalta la importancia de la cirugía como el mejor método para el control local de la enfermedad.

En relación a esto, podría también argumentarse el hecho de que la mayoría de estos pacientes tenían menores factores de riesgo para la progresión hacia la hormonorefractancia.

En el estudio se encontró que la suma de Gleason 8 tuvo una progresión de la enfermedad y falla al tratamiento mas temprana que incluso la suma de Gleason 9. Una posible explicación pudiera ser que la suma de Gleason analizada fue la obtenida mediante

la biopsia transrectal de próstata, lo que en realidad podría corresponder a un Gleason más indiferenciado si se analizara toda la muestra patológica, de haber sido resecada.

Por otro lado, se observó que el comportamiento del Gleason 7 es muy similar a la del Gleason 8 y 9. De ahí la importancia que resalta la suma de Gleason 7 para considerarse como tumor indiferenciado y un factor de mal pronóstico.

En general, el bloqueo androgénico es un tratamiento efectivo para el control del cáncer de próstata avanzado, ya que en nuestro estudio encontramos que el porcentaje de pacientes hormorefractarios desde el inicio del tratamiento es mucho menor que lo reportado en la literatura (3.62%).

La monoterapia en cualquiera de sus modalidades es un tratamiento efectivo y menos costoso para pacientes cuya enfermedad cuenta con factores de bajo riesgo, sin presencia de metástasis óseas y cuyo porcentaje de disminución del APE inicial a los 3 meses supere el 80%. El BAM, particularmente la modalidad de análogo LHRH + antiandrógeno, es un tratamiento que debe ser considerado para aquellos pacientes que cuenten con factores de alto riesgo, con metástasis óseas y/o cuyo porcentaje de disminución del APE inicial no supere el 80% con la monoterapia. De cualquier manera, en base a los resultados obtenidos y aunado a las características anteriormente mencionadas, se deberá considerar que el uso temprano de un BAM puede favorecer una falla más temprana al tratamiento.

A pesar de que el 62% de los pacientes tratados con ketoconazol más prednisona como medicamento de segunda elección tuvo una respuesta favorable, la duración de la misma fue corta y solo proporcionó una supervivencia de 5 meses. Por lo tanto, esta modalidad de tratamiento es mala y mucho menos puede considerarse como una alternativa de primera elección. Por otro lado, las dosis de 400 mg VO cada 8 hrs son poco toleradas por el paciente y se incrementa significativamente el riesgo de daño hepático.

CONCLUSIONES

Consideramos que la decisión de implementar una monoterapia o un BAM debe ser individualizado en cada paciente, ya que la respuesta de un tratamiento u otro depende de las características y factores de riesgo de cada uno. En nuestro estudio encontramos que los factores pronósticos mas importantes para el desarrollo de una hormonorefractancia temprana fueron la presencia de metástasis óseas, el APE, la suma de Gleason y el porcentaje de disminución del APE inicial tras la instauración del bloqueo hormonal.

CUADROS

Cuadro 1A. Características de la muestra estudiada (138 pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con bloqueo hormonal).

APE inicial	No	Promedio	Estadio	No	Promedio	Gleason	No	Promedio
<4 ng/ml	11	(7.8%)	T1a	1	(0.7%)	Gleason 2	1	(0.7%)
5-10 ng/ml	24	(17%)	T1b	3	(2.1%)	Gleason 3	1	(0.7%)
11-20 ng/ml	15	(10.6%)	T1c	13	(9.2%)	Gleason 4	5	(3.5%)
21-30 ng/ml	12	(8.5%)	T2a	46	(32.6%)	Gleason 5	4	(2.8%)
31-40 ng/ml	6	(4.3%)	T2b	30	(21.3%)	Gleason 6	55	(39%)
> 40 ng/ml	70	(49.6%)	T2c	25	(17.7%)	Gleason 7	35	(24.8%)
			T3	20	(14.2%)	Gleason 8	16	(11.3%)
		196 ng/ml				Gleason 9	21	(14.9%)

Cuadro 1B. Otras características de la muestra estudiada

Otras Variables	No	Promedio
Edad		72 años Rango (51-94)
Pacientes con metástasis óseas	42	29.8%
Bloqueo androgénico sin progresión	83	60%
Pacientes hormono-resistentes	37	26.8%
Prostatectomía radical como tratamiento inicial	18	13.2%
Pacientes con factores de alto riesgo	95	67.4%
Pacientes con factores de bajo Riesgo	43	30.5%

Cuadro 2. Clasificación por grupos y tipo de tratamiento empleado

Clasificación por Grupos	No/ %	Bloqueo Androgénico Máximo	Monoterapia
Bloqueo androgénico inicial sin progresión de enfermedad	83 (60%)	Orquiectomía + Antiandrógeno 27	Orquiectomía 36
		Análogo LHRH + Antiandrógeno 9	Análogo LHRH 11
		Total 36	Total 47
Tatados inicialmente con prostatectomía radical	18 (13%)	Orquiectomía + Antiandrógeno 2	Orquiectomía 10
		Análogo LHRH + Antiandrógeno 0	Análogo LHRH 4
		Total 2	Total 16
Hormonorefractarios de alto riesgo	29 (21%)	Orquiectomía + Antiandrógeno 25	Orquiectomía 2
		Análogo LHRH+Antiandrógeno 1	Análogo LHRH 1
		Total 26	Total 3
Hormonorefractarios de bajo riesgo	8 (6 %)	Orquiectomía + Antiandrógeno 4	Orquiectomía 4
		Análogo LHRH + Antiandrógeno 4	Análogo LHRH 0
		Total 4	Total 4
Total	138	Total 68	Total 70

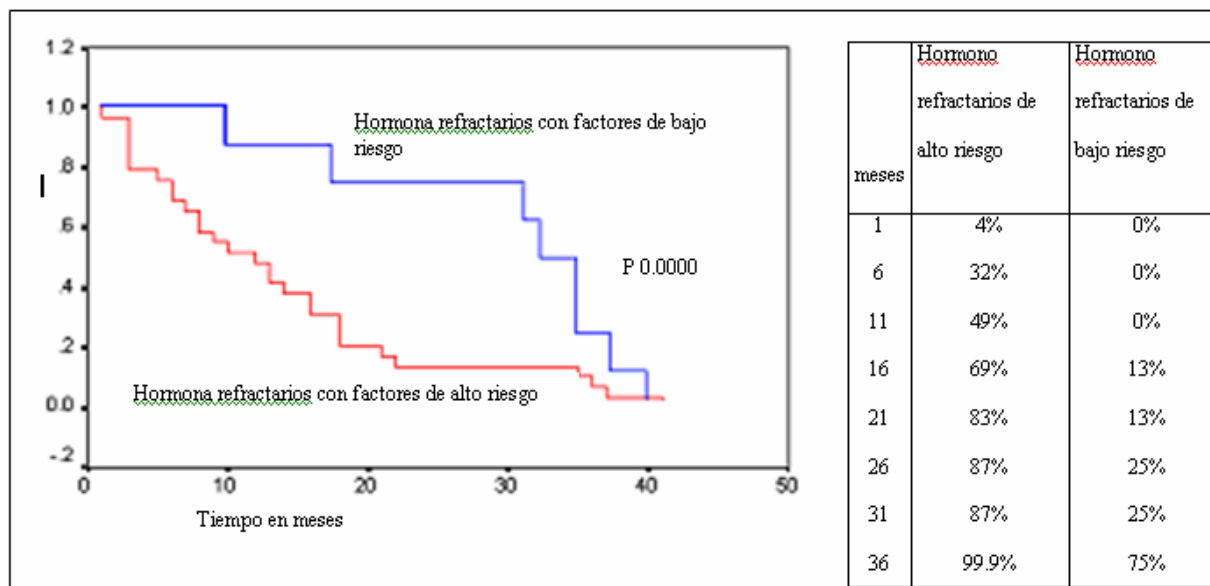
Cuadro 3. Porcentaje de disminución del APE inicial en general y de acuerdo a las diferentes modalidades de bloqueo androgénico en los 138 pacientes

% de Pacientes n = 138		% disminución del APE inicial a los 3 meses
Hormonodependientes	(96.3%)	91.2%
Hormonoindependientes	(3.62%)	25.6%
Monoterapia	(50.7%)	95.9%
• Orquiectomía	(74.3%)	96.1%
• Análogos LHRH	(25.7%)	95.3%
BAM	(49.2%)	86.4% (p 0.001)
• Orquiectomía + antiandrógeno	(85.2%)	85%
• Análogo LHRH + antiandrógeno	(14.7%)	95% (p 0.008)

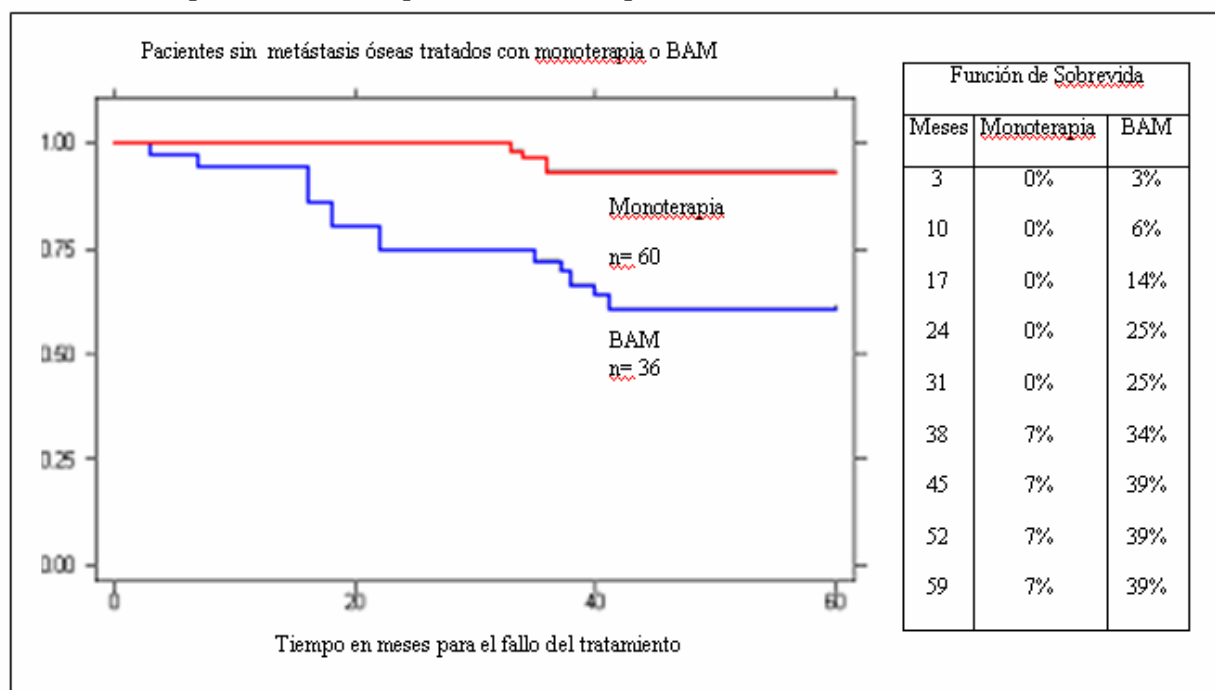
Cuadro 4. Porcentaje de disminución del APE inicial entre los grupos y sus diferentes modalidades de bloqueo androgénico.

Grupo	Tipo de bloqueo androgénico (n)	% disminución del APE inicial
Pacientes con bloqueo androgénico sin progresión de la enfermedad	Monoterapia 47	97.1%
	BAM 36	96.5%
Pacientes con bloqueo androgénico hormonorefractarios de alto riesgo	Monoterapia 3	84.9%
	BAM 26	72.2%
Pacientes con bloqueo androgénico hormonorefractarios de bajo riesgo	Monoterapia 4	88%
	BAM 4	86.4%
Pacientes con prostatectomía radical actualmente con bloqueo androgénico	Monoterapia 16	96.4%
	BAM 2	89.7%

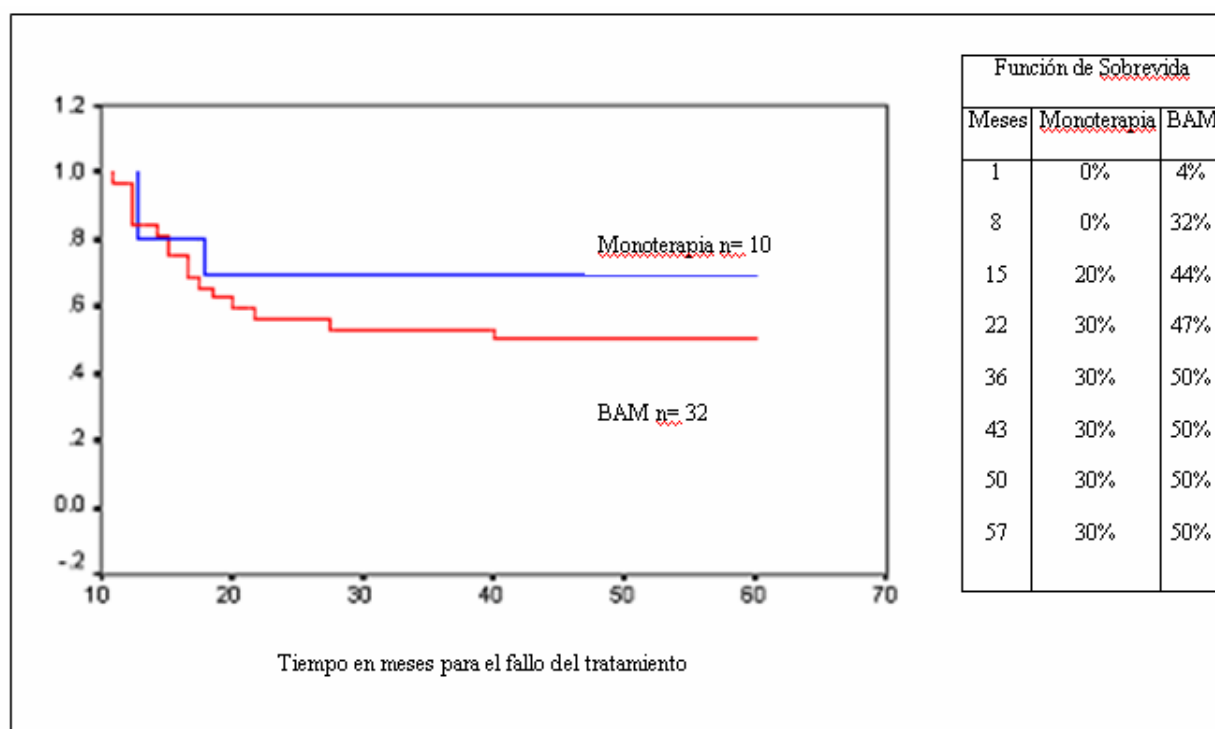
Cuadro 5. Tiempo de Progresión en meses de los pacientes hormonorefractarios de alto riesgo vs pacientes hormonorefractarios de bajo riesgo.



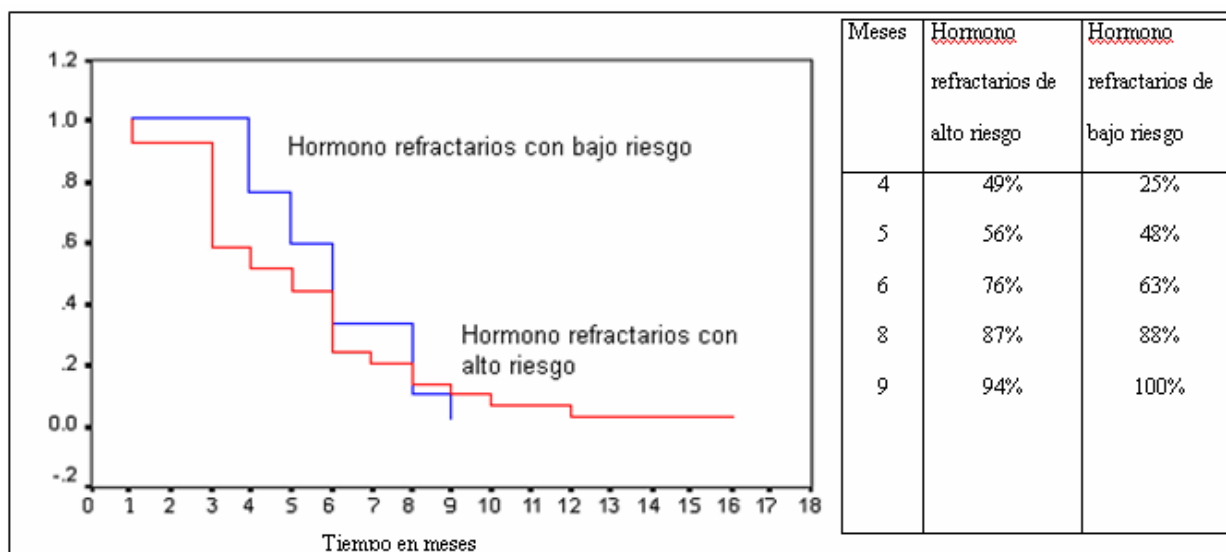
Cuadro 6. Tiempo de falla al bloqueo hormonal en pacientes sin metástasis óseas



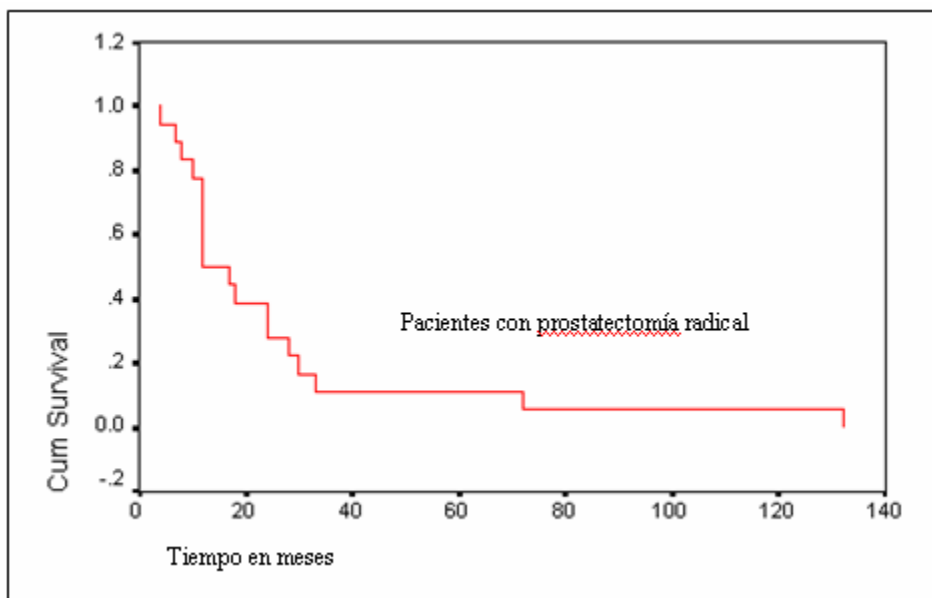
Cuadro 7. Tiempo de falla al bloqueo hormonal en pacientes con metástasis óseas



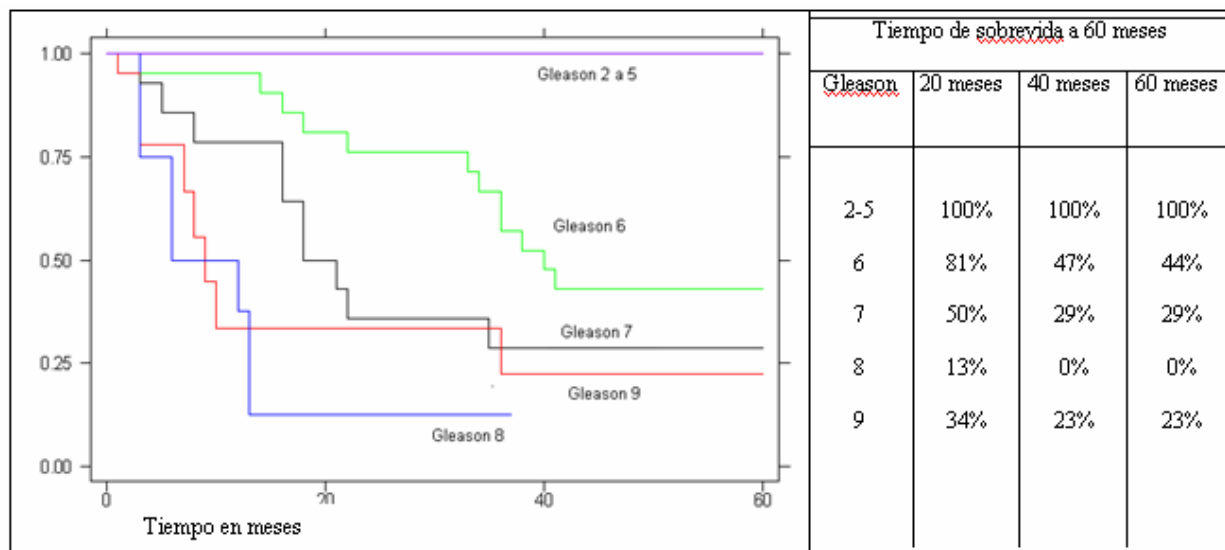
Cuadro 8. Tiempo de Falla al Ketoconazol + Prednisona entre hormonorefractarios con factores de alto riesgo vs hormonorefractarios con factores de bajo riesgo



Cuadro 9. Tiempo de recurrencia bioquímica en los pacientes con prostatectomía radical.



Cuadro 10. Tiempo de Progresión para la hormonorefractancia de acuerdo a la suma de Gleason.



REFERENCIAS

- 1.- Huggins C, Hodges CV: Studies on prostate cancer: The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1:293-297.
- 2.- Israeli RS, Miller WN, Su SL, et al: Sensitive detection of prostatic hematogenous tumor cell dissemination using prostate specific antigen and prostate specific membrane-derived primers in the - polymerase chain reaction. *J Urol* 1995;153:573-577.
- 3.- Denis L., Griffiths K. Endocrine treatment in prostate cancer. *Sem Urol Onc.* 2000;18:52-74.
- 4.- Coffey DS, Smolev J, Heston WDW, et al: Growth characteristics and immunogenicity of the R-3327 rat prostate carcinoma. *NCI Monogr.* 1974; 49:289-291.
- 5.- Labrie F, DuPont A, Belanger A: Complete androgen blockade for the treatment of prostate carcinoma, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SH (eds): *Important Advances In Oncology.* Philadelphia PA, Lippincott, 1985, pp 193-217.
- 6.- Huggins C, Scott W. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. *Ann Surg.* 1945; 122:1031-1041.

7.- Labrie F, DuPont A, Belanger A. New approach in the treatment of prostatic cancer. Complete instead of partial withdrawal of androgens. *Prostate*. 1983; 4 : 579-594.

8.- Siroky M., Edelstein R., Krane R. *Manual Of Urology*. 1999:204-206.

9.- Newling D. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *B J Urol*. 1996; 77:776-784.

10.- Isaacs J., Coffey D. Androgenic control of prostatic growth, regulation of steroid levels. *Prostate Cancer*. Geneva. UICC. Vol. 48.1979:112-122.

11.- Rosen MA: Impact of prostate specific antigen screening on the natural history of prostate cancer. *Urol*. 1995; 4:757-768.

12.- William O., Kantoff P. Management of hormone refractory prostate cancer: current standars and future prospects. *J Urol*. 1998; 160: 1220-1229.