



Consenso interinstitucional sobre bloqueo androgénico en cáncer de próstata

A. Rodríguez Rivera^a, A. Alías Melgar^b, A.R. Aragón Tovar^c, C. Arroyo Kuribreña^d, D. Calvo Domínguez^e, M. Castro Marín^f, G. Feria Bernal^g, G. Gaxiola Meza^h, L. Gómez Guerraⁱ, M. González Domínguez^j, J.L. González Trujillo^k, H. Manzanilla García^l, A. Martínez Cornelio^m, C. Pacheco Gahblerⁿ, A. de Silva Gutiérrez^o, H.A. Solano Moreno^p, M. Sotomayor de Zavaleta^q y J. Torres Aguilar^r

^aJefe del Servicio de Urología. Hospital General de Occidente. Secretaría de Salud del Estado de Jalisco. Ex presidente de la Sociedad Mexicana de Urología. Colegio de Profesionistas, A.C. Miembro honorario de American Urological Association.

^bJefatura de Urología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, D.F.

^cJefatura de Urología. Unidad de Medicina de Alta Especialidad No. 25. Centro Médico Nacional del Noreste, IMSS. Monterrey, N.L.

^dServicio de Urología. Hospital Universitario de Puebla. Puebla, Pue.

^eServicio de Urología. Hospital Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE. Durango, Dgo.

^fJefatura de Enseñanza e Investigación. Hospital Central Militar, SEDENA. México, D.F.

^gJefatura de Urología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Secretaría de Salud. México, D.F.

^hServicio de Urología. Hospital General de Culiacán. Secretaría de Salud de Sinaloa. Culiacán, Sin.

ⁱDirector General de Investigaciones en Urología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.

^jJefatura de Urología. Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. México, D.F.

^kOncología Médica. Fundación Rodolfo Padilla Padilla, A.C. León, Gto.

^lJefatura de Urología, Hospital General de México. Secretaría de Salud. México, D.F.

^mServicio de Urología Oncológica. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, D.F.

ⁿJefe de la División de Urología. Hospital General Manuel Gea González. Secretaría de Salud. México, D.F.

^oServicio de Urología. Hospital de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasus. Secretaría de Salud. Villahermosa, Tab.

^pJefe de División de Cirugía. Profesor adjunto de posgrado en Urología. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal.

^qServicio de Urología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Secretaría de Salud. México, D.F.

^rJefatura de Urología. Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud. México, D.F.

Glosario de términos

Abarelix: Antagonista de la hormona de liberación de gonadotrofina (GnRH). Se utiliza para reducir la cantidad de testosterona en pacientes con CAP avanzado.

Acetato de abiraterona: Antiandrógeno que disminuye la cantidad de estas hormonas. Se usa como tratamiento del CAP que se ha diseminado a otras partes del cuerpo y no mejora con otra terapia hormonal.

Acetato de buserelina: Agente agonista de LHRH usado en la terapia del CAP.

Acetato de ciproterona: Hormona sintética que se usa para el tratamiento de los “bochornos” en los hombres con CAP a quienes se les ha tratado con OSB o BA.

Acetato de megestrol: Progestina que posee propiedades que interfieren en el ciclo estrogénico normal.

Acetato de medroxiprogesterona: Pregnano que actúa como progestina. Tiene acción antiestrogénica, anti-androgénica y antigonadotrópica.

Agonistas LHRH: Agentes que al ser administrados ordenan a la hipófisis que deje de producir LH, que a su vez dejará de estimular a los testículos para producir testosterona.

Antagonistas LHRH: Estos agentes se unen de manera inmediata y competitiva a los receptores de LHRH de la hipófisis, causando un descenso rápido de las concentraciones de LH, FSH y testosterona.

Antígeno prostático específico: Proteína elaborada por la próstata, cuyas concentraciones en la sangre pueden exceder las normales en los casos de CAP, hiperplasia prostática benigna, infección o inflamación de la próstata.

Bicalutamida: Antiandrógeno que bloquea los efectos de estas hormonas al impedir su unión con los receptores androgénicos.

Biopsia transrectal por ultrasonido: Procedimiento que se utiliza para ayudar a diagnosticar el CAP. Para realizarlo, se inserta en el recto una sonda de ultrasonido (transductor) con el objeto de visualizar la próstata, ver su tamaño y guiar la aguja con la que se obtendrá la biopsia.

CaPSURE: Registro prospectivo, longitudinal de pacientes con CAP en todas las fases tanto de la práctica de la comunidad como de las instituciones académicas de los Estados Unidos.

Castración médica: Uso de medicamentos para suprimir el funcionamiento de los testículos.

Castración quirúrgica: También llamada orquiectomía. Procedimiento quirúrgico por medio del cual se extirpan los testículos (sitio de producción de la mayor parte de los andrógenos: testosterona y DHT). Al eliminar esta fuente, la mayoría de los cánceres de próstata deja de crecer o disminuye en tamaño por un tiempo.

Clasificación D'Amico: Propuesta en 1998, se diseñó para evaluar el riesgo de recurrencia del CAP después de recibir tratamiento localizado. A través de la

medición de niveles de APE, la puntuación de Gleason y el estadio del tumor, clasifica a los pacientes en tres grupos conforme al riesgo (bajo, intermedio y alto).

Cribado: Exploración y evaluación periódica de un paciente con riesgo de diferentes tipos de cáncer.

Degarelix: Antagonista LHRH. Se utiliza para el tratamiento del CAP avanzado.

Dietilestilbestrol: Estrógeno sintético no esteroideo cuyo mecanismo de acción se da por la interacción con receptores intracelulares citoplasmáticos que estimulan algunos factores de crecimiento autocrinos; inhibe la secreción de LH y testosterona.

Enzalutamida: Tipo de inhibidor de los receptores de andrógenos. Actúa bloqueando los efectos de los andrógenos para detener el crecimiento y la propagación de las células del CAP.

Examen digital rectal: Examen físico del recto que en los hombres se utiliza en combinación con la medición del APE en sangre para la detección de CAP.

Flutamida: Antiandrógeno utilizado en el tratamiento de pacientes con CAP; generalmente se administra en caso de CAP avanzado en estadio D2, con presencia de metástasis.

Fenómeno de “llamarada”: Respuesta importante e inmediata al tratamiento que asemeja un aumento aparente de la actividad tumoral, inducida por el propio tratamiento. Desde el punto de vista clínico, el paciente manifiesta un empeoramiento brusco de los síntomas, sobre todo del dolor. Ocurre con poca frecuencia y se presenta principalmente con el uso de agonistas LHRH.

GLOBOCAN: Proyecto que tiene como objetivo proporcionar estadísticas actualizadas sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer en 184 países del mundo.

Goserelina: Agonista sintético de la LHRH. Su administración crónica produce una inhibición de la secreción hipofisiaria de LH, dando lugar a la reducción de las concentraciones séricas de testosterona. Se utiliza en el tratamiento de CAP avanzado.

Gray: Unidad (símbolo: Gy) derivada del Sistema Internacional que mide la dosis absorbida de radiaciones ionizantes por un determinado material.

Leuprorelin: Agonista de LHRH, agente antiendometriótico, antineoplásico, inhibidor de gonadotropina. Está indicada para el tratamiento paliativo del CAP avanzado, especialmente como una alternativa a la orquiectomía o administración de estrógenos.

Nilutamida: Fármaco utilizado para terapia hormonal, clasificado como antiandrógeno. Puede administrarse en combinación con un agonista de LHRH. Bloquea los efectos de las hormonas en células cancerosas, por lo que se usa en la terapia de CAP avanzado en estadio D2, cuando hay evidencia de metástasis.

SEER: Programa de vigilancia epidemiológica, diseñado para monitorear la incidencia y supervivencia de los pacientes con cáncer en Estados Unidos. El registro de datos inició en 1973.

Prostatectomía radical: Procedimiento quirúrgico en el que se retiran completamente la glándula prostática, las vesículas seminales, los conductos deferentes, así como los tejidos que rodean esta área (incluyendo el cuello de la vejiga). La vejiga es luego conectada quirúrgicamente a la uretra.

Recaída bioquímica: Aumento de la concentración del APE en la sangre de los pacientes con CAP después del tratamiento con cirugía (dos elevaciones consecutivas de APE > 0.2 ng/ml) o radiación (tres incrementos consecutivos de APE después de nadir, > 2.0 ng/ml).

Radioterapia de intensidad modulada: Modalidad técnica en la que, mediante el uso de haces de radiación de intensidad variable, es posible concentrar de forma muy precisa la dosis de radiación en el tumor canceroso y reducirla en los tejidos sanos.

Suma de Gleason: Sistema que se emplea para medir el grado de agresividad del CAP, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia de tejido.

Terapia adyuvante: Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de que el cáncer recorra. El tratamiento adyuvante puede incluir QT, RT, terapia con hormonas, terapia dirigida o terapia biológica.

Terapia neoadyuvante: Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía. Entre los ejemplos de tratamiento neoadyuvante están la QT, la RT y la terapia hormonal. Es un tipo de terapia de inducción.

Triptorelina: Agonista de LHRH. Se utiliza para el tratamiento del CAP, la endometriosis y la pubertad precoz.

Listado de abreviaturas

ABC: Área bajo la curva

APE: Antígeno prostático específico

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

AUA: American Urological Association

BA: Bloqueo androgénico

BAC: Bloqueo androgénico continuo

BAI: Bloqueo androgénico intermitente

BAT: Bloqueo androgénico total

CAP: Cáncer de próstata

CAPRA: Cancer of the Prostate Risk Assessment (Escala de evaluación del riesgo en cáncer de próstata)

CaPSURE: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor

CPA: Acetato de ciproterona

CPRC: Cáncer de próstata resistente a castración

DES: Dietilestilbestrol

DHT: Dihidrotestosterona

DMO: Densidad mineral ósea

EA: Evento adverso

EAU: European Association of Urology

Ec: Estadio clínico

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EDR: Examen digital rectal

ES: Especificidad

ETp: Estadio patológico

FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (Evaluación funcional de la terapia para cáncer - próstata)

FSH: Hormona foliculoestimulante

GMM: Gammagrama

GMMo: Gammagrama óseo

Gy: Gray

HHG: Eje hipotálamo-hipófisis-gónada

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

IRM: Imagen de resonancia magnética

LH: Hormona luteinizante

LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSB: Orquiectomía bilateral

PET: Tomografía por emisión de positrones

PR: Prostatectomía radical

PTEN: Phosphatase and tensin homolog (homólogo de fosfatasa y tensina)

QT: Quimioterapia

RA: Receptores androgénicos

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RHNM: Registro histopatológico de neoplasias malignas

RMN: Resonancia magnética nuclear

RPE: Riesgo de progresión de la enfermedad

RT: Radioterapia

RTIM: Radioterapia de intensidad modulada

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SC: Vía subcutánea

SE: Sensibilidad

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLP: Supervivencia libre de progresión

SLM: Supervivencia libre de metástasis

SE: Sensibilidad

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

TC: Tomografía computarizada

TDAPE: Tiempo de duplicación del antígeno prostático específico

UFAI: Ultrasonografía focalizada de alta intensidad

USG: Ultrasonografía

UTRP: Ultrasonido transrectal de próstata

VAPE: Velocidad del antígeno prostático específico

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

I. Cáncer de próstata: Situación en México, epidemiología, escrutinio y fisiopatología hormonal

El cáncer constituye un grupo de enfermedades que ha afectado al ser humano desde tiempos ancestrales. Existen registros de cáncer de hueso en momias egipcias que datan del año 1600 a.c.; el caso más antiguo de cáncer de mama reportado en manuscritos, corresponde al año 1500 a.c.¹ e incluso se tiene registro del tratamiento paliativo que se proporcionaba, y de la falta de cura ante la enfermedad. Hipócrates lo llamó “cáncer” que proviene de la palabra griega *karkinos* que significa cangrejo¹.

En 2011, la OMS reportó que la principal causa de muerte en el mundo durante 2008 fue el cáncer, con 7.6 millones de casos, lo cual equivale al 13% de todas las muertes a nivel mundial².

El reporte del proyecto GLOBOCAN de 2012, estimó poco más de 14 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo y más de ocho millones de muertes relacionadas con esta enfermedad por año, con una prevalencia de 626.7 casos

por cada 100 mil personas. En la tabla 1 se describen diferentes estadísticas en relación a los casos nuevos de cáncer, muertes relacionadas, prevalencia y tipos más frecuentes a nivel mundial actualizadas al año 2012³.

Los cinco tipos más frecuentes de cáncer en ambos sexos, estandarizados por edad y tasa de mortalidad fueron: mama, prostático, pulmonar, colorrectal y cervicouterino, tal como se observa en la figura 1.

Con respecto a la población masculina, el CAP ocupó el segundo lugar en incidencia, justo por debajo del cáncer de pulmón y seguido por el cáncer colorrectal (figura 2).

Con respecto a la mortalidad, el CAP ocupó el quinto lugar en individuos de sexo masculino con 307 471 muertes que correspondieron al 6.6% de la mortalidad total por cáncer, situándose después de los cánceres de pulmón, hígado, estómago y colorrectal (fig. 3)³.

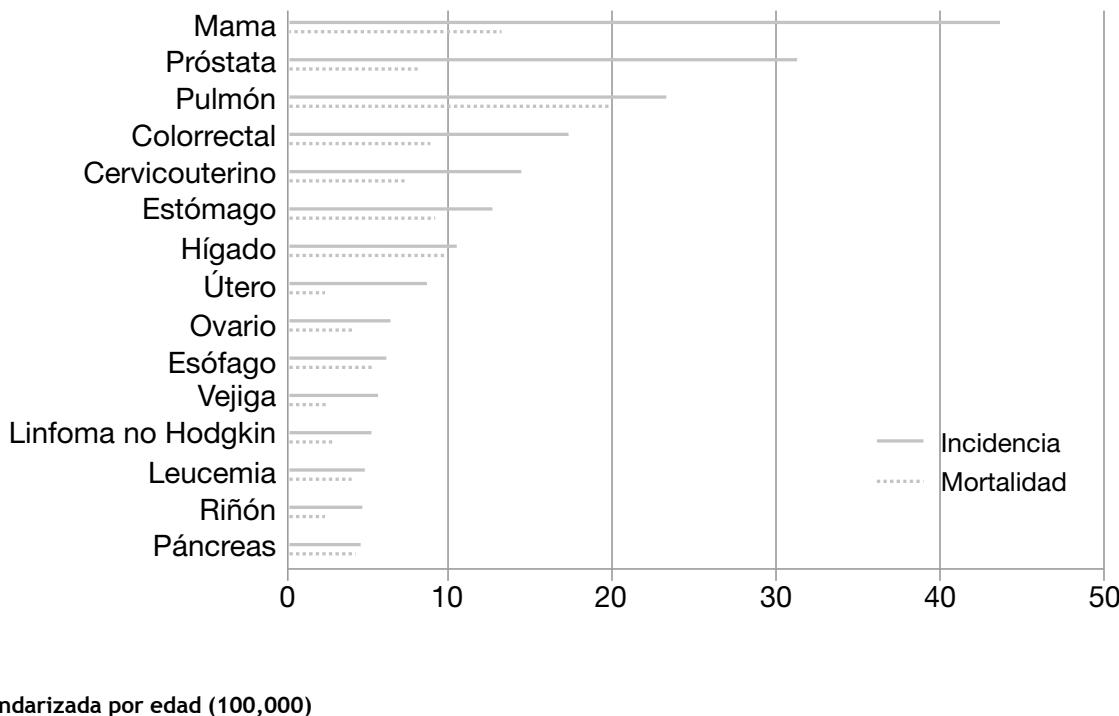
En 2011, la Sociedad Americana del Cáncer calculó más de 240 000 nuevos casos de CAP y más de 33 000 muertes en Estados Unidos⁴.

La evolución de las principales causas de mortalidad ha variado de 1940 a 2008 en México, donde las enfermedades crónico-degenerativas y los tumores malignos han escalado

Tabla 1 Resumen de estadísticas mundiales GLOBOCAN 2012³

Proyecto GLOBOCAN Estadísticas 2012	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
Población (miles)	3557717	3496728	7054446
Número de casos nuevos de cáncer (miles)	7427.1	6663.0	14090.1
Tasa estandarizada por edad	205.4	165.3	182.3
Riesgo de desarrollar cáncer antes de los 75 años (%)	21.0	16.4	18.5
Número de muertes por cáncer (miles)	4653.1	3547.9	8201.0
Tasa estandarizada por edad	126.3	82.9	102.4
Riesgo de morir por cáncer antes de los 75 años (%)	12.7	8.4	10.4
Casos prevalentes a cinco años, población adulta (miles)	15632.3	17182.3	32544.6
Proporción (por 100 000)	592.0	661.4	626.7
Tipos de cáncer más frecuentes	Pulmón Próstata Colon y recto Estómago Hígado	Mama Colon y recto Pulmón CaCU* Estómago	Pulmón Mama Colon y recto Próstata Estómago

*Cáncer cervicouterino



Tasa estandarizada por edad (100,000)

Figura 1 Incidencia (estandarizada por edad) y tasas de mortalidad estimadas para ambos sexos³. Las 15 principales causas de cáncer para ambos sexos a nivel mundial en el 2012.

a las primeras posiciones (tabla 2). En el país, el aumento en la esperanza de vida ha traído consigo un incremento de las enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan por su frecuencia los tumores malignos, que desde 1989 ocupan los primeros lugares como causa de muerte. Actualmente ocupan el tercer lugar como causa de muerte con un 13%⁵.

En el periodo 2000-2010 se registraron en México 51 389 muertes por CAP, con 3 885 registradas en el año 2000 y 5 411 en 2010. La tasa cruda de mortalidad durante el periodo de estudio se incrementó de 7.8 a 9.8 por cada 100 000 hombres. Los estados con mayor mortalidad por CAP en dicho periodo fueron: Sinaloa, Sonora, Baja California Sur, Nayarit y Colima⁶.

El proyecto GLOBOCAN estimó que en México se presentaron en el año 2012 148 000 nuevos casos de cáncer y 78 700 muertes por esta causa, con una prevalencia de 430.2 por cada 100 000 personas. El CAP fue el tumor más frecuente diagnosticado en los varones y ocupó también el primer lugar en mortalidad seguido de los cánceres pulmonar, gástrico y colorrectal (tabla 3)³.

De acuerdo con el RHNM y conforme al tipo de institución que brindó la información, el sector público reportó más de 70% de los casos y el sector privado 22.6%. En estudios y análisis de especímenes de autopsia, se ha encontrado CAP en aproximadamente 10.7% de los varones de 50 a 59 años, 43.6% de los fallecidos entre 80 y 89 años, y 83% de aquellos de 90 a 99 años⁷.

Al analizar la tabla 4 de morbilidad hospitalaria por CAP de México por entidad federativa, se advierte que durante 2009 el Distrito Federal presentó la tasa más alta de

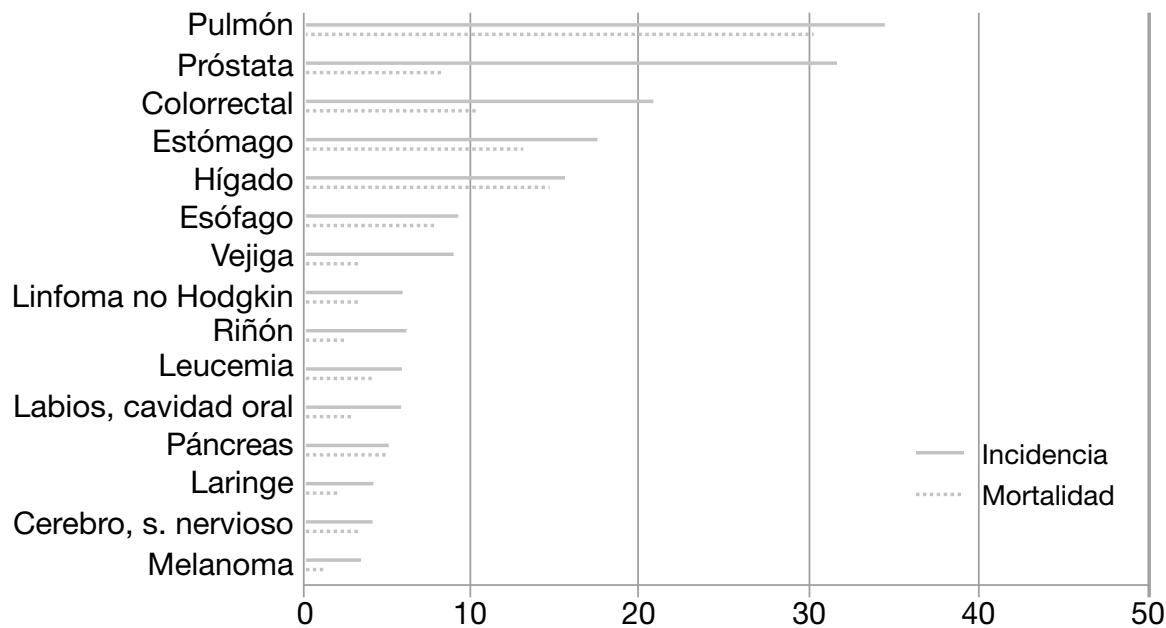
morbilidad hospitalaria por cada 100 000 hombres con 32.95 casos, seguido por Colima (20.22) y Durango (18.63); en contraparte, Querétaro, Chiapas y el Estado de México presentaron las tasas más bajas con 3.80, 3.25 y 2.96 por cada 100 000 hombres, respectivamente^{8,9} (figura 3).

Por grupos de edad, la morbilidad hospitalaria por CAP afectó sólo a 1.3% de los hombres menores de 45 años, mientras que para los mayores de 80 años se incrementó hasta 19.7%. En la figura 4 se presentan los datos de morbilidad hospitalaria por grupo de edad⁷.

Con respecto a las neoplasias malignas que afectan a los hombres, el tipo de cáncer que ha recibido mayor atención en el terreno de la prevención es el de próstata, siendo una enfermedad que afecta más a los mayores de 65 años y menos frecuente entre los menores de 45 años. Aunque se desconoce su origen, se ha demostrado que existen algunos factores de riesgo relacionados con su desarrollo, por ejemplo: edad mayor de 45 años, raza afroamericana, antecedentes familiares de cáncer y ciertas infecciones de transmisión sexual (herpes y citomegalovirus)^{10,11}.

Los pacientes que son diagnosticados inicialmente se encuentran en su mayoría asintomáticos y el diagnóstico se establece más por elevación del APE. En términos generales, al detectar el CAP en pacientes que acuden al médico por presencia de síntomas, la mayoría de los casos se trata de enfermedad localmente avanzada o metastásica¹¹.

La determinación sérica del APE y el EDR son las evaluaciones recomendadas por diferentes guías para la exploración y evaluación periódica de los pacientes con riesgo (también conocido como cribado) como las de AUA, EAU y las Guías Mexicanas de Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer



Tasa estandarizada por edad (100,000)

Figura 2 Incidencia (estandarizada por edad) y tasas de mortalidad estimadas para hombres³. Las 15 principales causas de cáncer para ambos sexos a nivel mundial en el 2012.

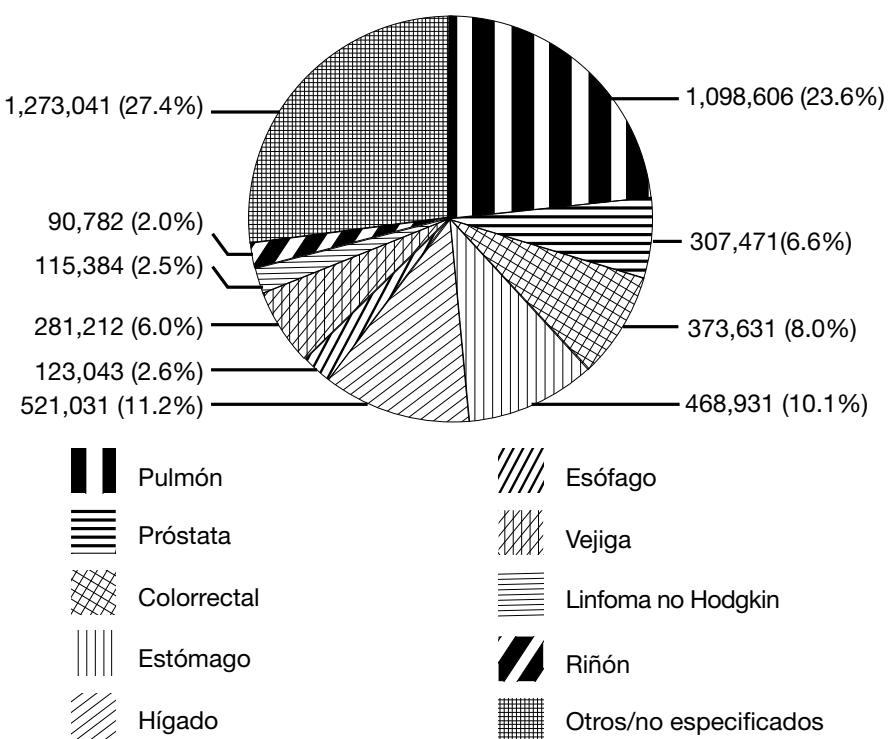
Figura 3 Mortalidad en hombres por tipo de cáncer - GLOBOCAN 2012³. Estimación mundial en el 2012.

Tabla 2 Evolución de las 10 principales causas de mortalidad en México⁵

Diez principales causas de mortalidad en México, 1940-2008								
	1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000*	2008
1	Diarrea y enteritis	Gastroenteritis	Gastroenteritis y colitis	Neumonía e influenza	Accidentes	Enfermedades del corazón	Enfermedades del corazón	Enfermedades del corazón
2	Neumonía e influenza	Neumonía e influenza	Neumonía e influenza	Enteritis y otras enfermedades diarreicas	Enfermedades infecciosas intestinales	Tumores malignos	Tumores malignos	Diabetes mellitus
3	Paludismo	Enfermedades de primera infancia	Enfermedades propias de la infancia	Accidentes, envenenamiento y violencia	Neumonía e influenza	Accidentes	Diabetes mellitus	Accidentes
4	Sarampión	Paludismo	Enfermedades del corazón	Enfermedades del corazón	Enfermedades del corazón	Diabetes mellitus	Accidentes	Tumores malignos
5	Homicidios	Enfermedades del corazón	Accidentes	Causas perinatales	Tumores malignos	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Enfermedades del hígado	Accidentes
6	Bronquitis	Homicidios	Tumores malignos	Tumores malignos	Enfermedades cerebro-vasculares	Neumonía e influenza	Enfermedades cerebro-vasculares	Enfermedades del hígado
7	Enfermedades del hígado	Accidentes	Homicidios	Enfermedades cerebro-vasculares	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Enfermedades infecciosas intestinales	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Enfermedades cerebro-vasculares
8	Trastornos congénitos	Tosferina	Bronquitis	Sarampión	Diabetes mellitus	Enfermedades cerebro-vasculares	Neumonía e influenza	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas
9	Enfermedades del corazón	Tuberculosis	Tuberculosis	Cirrosis hepática	Homicidios y lesiones infligidas intencionalmente por otras personas	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal
10	Tuberculosis pulmonar	Bronquitis	Cirrosis hepática	Tuberculosis en todas sus formas	Bronquitis crónica y no especificada, enfisema y asma	Homicidio y lesiones infligidas intencionalmente por otras personas	Agresiones (homicidios)	Agresiones (homicidios), neumonía e influenza

Tabla 3 Resumen de estadísticas GLOBOCAN 2012 para México³

Estadísticas	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
Población (miles)	57288	58858	116146
Número de casos nuevos de cáncer (miles)	65.5	82.4	148.0
Tasa estandarizada por edad	123.9	139.9	131.5
Riesgo de desarrollar cáncer antes de los 75 años (%)	12.8	14.0	13.4
Número de muertes por cáncer (miles)	38.7	40.1	78.7
Tasa estandarizada por edad	72.2	66.9	68.9
Riesgo de morir por cáncer antes de los 75 años (%)	7.4	7.2	7.3
Casos prevalentes a cinco años, población adulta (miles)	138.3	220.1	358.4
Proporción (por 100 000)	341.0	514.9	430.2
Tipos de cáncer más frecuentes	Próstata Pulmón Colon y recto Estómago Leucemia	Mama CaCU* Colon y recto Estómago Hígado	Mama Próstata CaCU* Colon y recto Pulmón

*Cáncer cervicouterino

de Próstata. El EDR puede fallar en la detección del CAP en 23% a 45% y cerca de la mitad de los pacientes con CAP detectado por EDR tendrá enfermedad localmente avanzada¹¹.

La decisión de tomar una biopsia debe estar basada en los hallazgos del EDR, los niveles de APE, el tamaño de la próstata, la edad del paciente, su historia familiar, el resultado de biopsias previas y las comorbilidades existentes, entre otros factores. La biopsia transrectal guiada por ultrasonido es considerada en las guías de EAU y AUA como el procedimiento de elección para el diagnóstico histológico del CAP¹¹.

En su primera etapa, el padecimiento no presenta síntomas y es tratable, mientras que en las etapas avanzadas llega a invadir los huesos y a requerir cirugías que pueden afectar permanentemente la micción, la continencia urinaria y/o la función erétil, o bien derivar en un cáncer intratable y mortal. Por esto es importante la revisión (cribado) oportuna por medio del estudio sanguíneo antes mencionado (APE) y del EDR, y en caso de sospecha, realizar una biopsia¹¹.

Las tendencias de mortalidad por CAP varían entre un país y otro al igual que de una región a otra y no se ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad por CAP aun con el cribado generalizado de los pacientes. Por esta razón se ha puesto en tela de juicio la utilidad del cribado generalizado. Importantes asociaciones y organismos de expertos en el tema como la AUA en sus guías de 2013 recomiendan no realizar cribado en hombres menores de 40 años ni en aquellos menores de 54 años con riesgo promedio. Los hombres de 40 a 54 años con riesgo elevado (afroamericanos o con antecedente familiar de CAP) deben ser informados de los riesgos potenciales de los diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos¹².

El grupo de hombres de 55 a 69 años es el que mayor beneficio puede obtener con el cribado, aunque de igual

forma deben mencionarse los riesgos y beneficios. No se recomienda someter a cribado a los sujetos mayores de 70 años o con una esperanza de vida menor de 10 a 15 años¹².

Los tratamientos recomendados para el CAP varían de acuerdo al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, tal como se establece en las diversas guías nacionales e internacionales de diagnóstico y tratamiento del CAP¹²⁻¹⁴. El 1941, Huggins y Hodges publicaron los resultados de una investigación en la que se demostró el efecto favorable de la castración quirúrgica y la administración de estrógenos sobre la evolución de los pacientes con CAP metastásico. Desde entonces, el BA es considerado como el estándar de oro en el manejo de la enfermedad avanzada^{13,15}.

Se ha comprobado que el tratamiento hormonal palía eficazmente los síntomas del CAP avanzado, pero no existe evidencia concluyente de que prolongue el tiempo de supervivencia. Los andrógenos tienen una influencia importante en el desarrollo, la maduración y el funcionamiento de la próstata, afectando la proliferación y diferenciación del epitelio glandular. Los receptores androgénicos también desempeñan un papel fundamental en el crecimiento, desarrollo y maduración de la glándula, así como en la carcinogénesis y el desarrollo de resistencia a la castración¹⁶.

Los testículos son el origen de la mayor parte de los andrógenos; existe un 5% a 10% de andrógenos circulantes (androstenediona, dihidroepiandrosterona y sulfato de dihidroepiandrosterona), que derivan de la biosíntesis suprarrenal. La secreción de testosterona está regulada por el eje HHG. La LHRH estimula a la adenohipófisis para que libere LH y FSH. La LH estimula a las células de Leydig de los testículos para que secretan testosterona. En el interior de las células prostáticas, la testosterona es convertida a DHT por la enzima 5 alfa-reductasa. La DHT es un

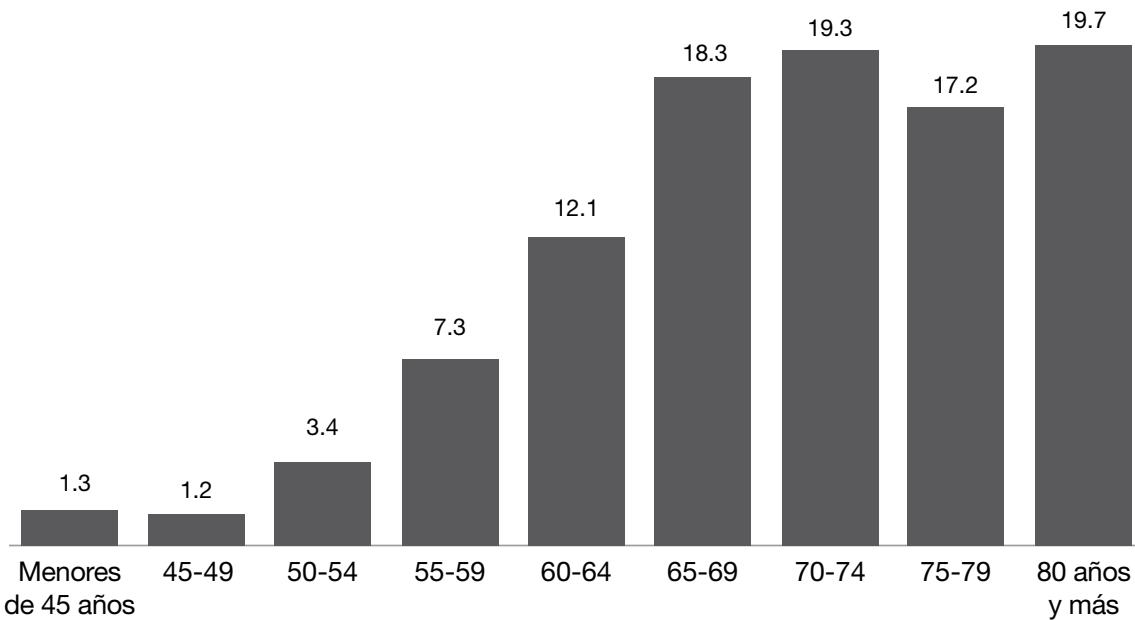
Tabla 4 Tasa de morbilidad hospitalaria por cáncer de próstata según entidad federativa, 2009⁵

Entidad federativa	Tasa
Estados Unidos Mexicanos	11.13
Aguascalientes	15.85
Baja California	7.75
Baja California Sur	13.84
Campeche	9.65
Coahuila de Zaragoza	11.27
Colima	20.22
Chiapas	3.25
Chihuahua	10.14
Distrito Federal	32.95
Durango	18.63
Guanajuato	9.46
Guerrero	5.75
Hidalgo	6.89
Jalisco	18.24
México	2.96
Michoacán de Ocampo	7.85
Morelos	7.70
Nayarit	13.29
Nuevo León	10.99
Oaxaca	5.38
Puebla	8.71
Querétaro	3.80
Quintana Roo	5.29
San Luis Potosí	9.15
Sinaloa	12.13
Sonora	12.81
Tabasco	6.94
Tamaulipas	13.65
Tlaxcala	8.00
Veracruz de Ignacio de la Llave	12.99
Yucatán	13.30
Zacatecas	10.80

andrógeno 10 veces más potente que la testosterona¹³. La testosterona circulante se aromatiza y transforma a nivel periférico en estrógenos, los cuales junto con los andrógenos circulantes ejercen un efecto de retroalimentación negativa en el hipotálamo, disminuyendo la secreción de LHRH. Cualquier tratamiento que provoque la supresión de la actividad androgénica se conoce como terapia de BA¹³.

Referencias

1. Akulapalli S. History of cancer, ancient and modern treatment methods. *J Cancer Sci Ther* 2009;1(2):1-7.
2. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. 2010. Organización mundial de la salud (OMS), 2011. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Erik M, et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, acceso el 20 de agosto de 2014.
4. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2011. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
5. Sosa E, García F. Panorama epidemiológico del cáncer en México. *Anestesiología en Oncología* 2013;36(1):S130-S132.
6. Sánchez J. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de próstata en los 32 estados y en las siete regiones socioeconómicas de México en el periodo 2000-2010. *Gaceta Médica de México* 2013;149:576-585.
7. Dirección General de Epidemiología (DGE). Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 (RHNM). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINA-E), México, Secretaría de Salud.
8. Dirección General de Información en Salud (DGIS). *Base de datos de egresos hospitalarios por morbilidad en instituciones públicas, 2004-2007. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)*, México, Secretaría de Salud. <http://www.sinais.salud.gob.mx>
9. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Proyecciones de población de México 2005-2030. <http://www.conapo.gob.mx>
10. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), actualización 2010. Disponible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/>
11. Jiménez M, Solares M, Martínez P, et al. Oncoguía: Cáncer de próstata. *Cancerología* 2011;6:13-18.
12. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. American Urological Association Education and Research, Inc. 2013. <https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm>
13. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU). 2013.
14. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en un segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2008. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
15. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;167:948-951.
16. Koochekpour S. Biological and clinical significance of androgens and androgen receptor in prostate cancer. *Int J Biol Sci* 2014;10:652-653.



La morbilidad hospitalaria corresponde al número de egresos hospitalarios por causa seleccionada.

Figura 4 Distribución porcentual de morbilidad hospitalaria por cáncer de próstata según grupo de edad⁷. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 Secretaría de Salud México.

II. Bloqueo androgénico en el cáncer de próstata localizado

La información de la base de datos CaPSURE muestra que el uso de la terapia hormonal o BA en hombres con CAP localizado se ha incrementado significativamente y más aun en aquellos de riesgo intermedio¹. En un informe reciente realizado por el programa SEER se encontraron resultados muy similares².

Sin embargo, los datos publicados que describen el uso de BAT como tratamiento primario único para el CAP localizado son retrospectivos y abordan en su mayoría todos los estadios clínicos T1 a T4. Debido a la escasez de datos, el uso del BAT como tratamiento primario no se ha considerado como una opción “estándar” para la enfermedad localizada. Por otra parte, es creciente la evidencia que muestra que el BAT se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes³. El uso del BAT puede afectar negativamente la salud general de los hombres que están en riesgo o han sido diagnosticados con enfermedad cardiaca y/o diabetes. Infortunadamente para el paciente con enfermedad localizada, estas condiciones son a menudo las que indican la utilización de BAT como tratamiento, en lugar de la cirugía o la radiación.

Con respecto al uso del BAT como neoadyuvante de PR, diversos meta-análisis y revisiones han demostrado lo siguiente⁴:

- No hay mejoría en la SG ni en la SLE.
- Existe una reducción significativa en las tasas de márgenes positivos.

- Se logra una reducción en la tasa de ganglios positivos.
- Aumenta la tasa de enfermedad órgano-confinada.

Existen dos diferentes estudios que evaluaron en forma separada la vigilancia, epidemiología y resultados para comparar el BAT como tratamiento primario con la vigilancia expectante entre hombres con CAP Ec.T1 y Ec.T2. En dichos estudios no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos^{5,6}.

La monoterapia como modalidad de tratamiento en CAP localizado y localmente avanzado quedó establecida en el estudio llevado a cabo por McLeod, en el que se utilizó como tratamiento primario bicalutamida 150 mg. Aunque esto pudiera no considerarse un tratamiento estándar de BA, en este estudio se evidenció su utilidad. Los pacientes con CAP localizado se dividieron formando tres grupos de acuerdo al tratamiento primario recibido: PR, RT radical o vigilancia expectante. Cada uno de estos grupos fue asignado de manera aleatoria para recibir tratamiento con placebo o bicalutamida 150 mg⁷.

Durante un periodo de seguimiento promedio de 7.4 años, se observó que no existió ningún beneficio en la SLP al añadir bicalutamida al tratamiento estándar y que hubo una tendencia hacia una menor supervivencia en los pacientes con vigilancia expectante. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad localmente avanzada, la adición de bicalutamida mejoró de manera significativa la SLP sin importar el tratamiento estándar recibido. Bicalutamida también mejoró la SG en los pacientes que recibieron RT, esto demostrado por un menor riesgo de muerte relacionada con

CAP. No existió diferencia evidente en la supervivencia en los pacientes del subgrupo sometido a prostatectomía⁷.

La utilización del BAT en pacientes con tratamiento a base de RT ha sido evaluada en tres estudios principales que incluyeron pacientes con enfermedad localizada y localmente avanzada. En dos de ellos (SPCG-7/SFUO-3 y CAN-NCI-C-PR3), ambos fase III, se evaluaron pacientes con CAP Ec.T1-T4 N0 demostrando una clara reducción de la mortalidad entre quienes recibieron tratamiento combinado de RT + BAT en comparación con BAT solo. En estos estudios el riesgo de muerte fue significativamente inferior en pacientes con alto riesgo según la clasificación de D'Amico y en aquellos con enfermedad localmente avanzada (beneficio global de 23%).

El tercer estudio evaluó sólo pacientes con enfermedad localmente avanzada o de alto riesgo Ec.T3-Ec.T4 N0 y tuvo una duración de tratamiento combinado de tres años, demostrando un claro beneficio en la SLP a cinco años y la SLM a cinco años.

Con base en los resultados de estos estudios, es posible concluir que el tratamiento que combina RT + BAT vs. BAT solo, tiene beneficio en pacientes con CAP de alto riesgo o localmente avanzado, no así en pacientes con enfermedad localizada⁸⁻¹⁰.

Al evaluar la evidencia del tratamiento combinado frente a RT sola en enfermedad localizada, se encuentran muchos estudios controlados y aleatorizados que han demostrado el beneficio de la RT + BAT administrado en tiempos cortos y prolongados. Son varios los factores que definen la administración corta o prolongada del BAT: suma de Gleason, valor de APE pretratamiento y estadio T (clasificación TNM de CAP). Para esto se han propuesto clasificaciones con el fin de etapificar a los pacientes con CAP localizado, siendo la más reconocida la de D'Amico, la cual incluye tres grupos de riesgo¹¹⁻¹⁹:

- Bajo: cT1-T2a, Gleason 2-6, APE < 10 ng/dl
- Intermedio: cT2b, Gleason 7, APE de 10.1-20 ng/dl
- Alto: cT2c, Gleason 8-10, APE > 20 ng/dl

Con respecto al grupo de pacientes con riesgo bajo e intermedio conforme a esta clasificación, cabe mencionar estudios como el RTOG 9408 que incluyó a 1979 pacientes con riesgo intermedio, divididos en dos grupos que recibieron RT exclusivamente (66.6 Gy) o RT + BAT durante cuatro meses (iniciando el BAT dos meses antes de la RT). En el análisis de los resultados se observó un beneficio en la SG de 62% comparado con 51% en los pacientes que recibieron tratamiento combinado y RT respectivamente, beneficiando al grupo de pacientes con riesgo intermedio y no a aquellos con riesgo bajo¹⁶.

Otros investigadores han confirmado esta información; el propio D'Amico²⁰ reportó los resultados de 206 pacientes con riesgo intermedio o alto, con enfermedad órgano-confinada, tratados con dosis convencionales (70-72 Gy) más BAT adyuvante con análogos de LHRH durante seis meses comparados con pacientes tratados con RT sola. En el grupo con terapia combinada se observó un beneficio en la SG y la supervivencia cáncer-específica. No se ha investigado en estudios prospectivos el papel del tratamiento con BAT combinado con altas dosis de RT > 72 Gy en pacientes con riesgo intermedio.

En el grupo de pacientes con alto riesgo según la clasificación de D'Amico, varios estudios controlados y aleatorizados han corroborado el beneficio del tratamiento combinado de BAT + RT en aquellos con CAP órgano-confinado de alto riesgo y pacientes con actividad ganglionar locoregional^{12,13,15,17,19}. Varios son los estudios que han demostrado la eficacia de la castración médica (BAT) de largo plazo o la OSB asociadas a RT (65-70 Gy) y comparadas con RT sola, siendo estas combinaciones superiores al demostrar una disminución significativa de la recaída local, mejorar la SG y lograr una mejoría significativa de 5.5% y 4.9% en la supervivencia cáncer específico y mortalidad global, respectivamente²¹.

Para poder definir el tiempo más adecuado durante el cual debe administrarse el BAT en tratamiento combinado, es importante mencionar dos estudios. El primero es EORTC 22863, en el que se compararon pacientes con RT (70 Gy) sola o combinada con BAT durante tres años. En éste, la SG fue 20% superior en el grupo que recibió tratamiento combinado a los cinco y 10 años de seguimiento^{12,22}. Al obtener este resultado del beneficio en la supervivencia, se inició un segundo estudio llamado EORTC 22961, en el cual se formaron dos grupos que recibieron RT (70 Gy), combinando en un grupo BAT por seis meses y en el otro BAT por tres años. Se observó que aunque hubo un beneficio en la supervivencia cáncer-específica para el grupo con BAT durante tres años, la SG no fue significativa a los cinco años¹¹.

Otro estudio fue RTOG 9202, en el que los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en dos grupos: uno recibió durante cuatro meses BAT neoadyuvante + RT y otro recibió por cuatro meses BAT neoadyuvante + RT además de BAT adyuvante durante dos años. La SG mejoró en forma significativa únicamente en aquellos pacientes del grupo de tratamiento adyuvante con BAT con suma de Gleason de 8 a 10 puntos²³. Por lo tanto, al comparar a aquellos pacientes que recibieron RT y BAT adyuvante por corto o largo plazo, el grupo que más se benefició a largo plazo es aquel con suma de Gleason de 8 a 10 puntos como factor independiente²³.

Actualmente no está claro el beneficio de usar BAT a largo plazo en pacientes con riesgo intermedio y alto que reciben RT a dosis altas (75 a 80 Gy).

Puntos clave

- No se ha demostrado que la utilización de BAT como neoadyuvante a la PR tenga beneficio en la SG y la SLP.
- El BAT como tratamiento local estándar en pacientes con etapa clínica cT1 y cT2 carece de utilidad.
- La monoterapia con bicalutamida 150 mg en pacientes con enfermedad localmente avanzada incrementa en forma significativa el tiempo hasta la progresión del APE, pero no tiene beneficio en la supervivencia.
- El BAT ha mostrado beneficio en pacientes de alto riesgo con comorbilidades asociadas y/o estado funcional adverso.
- El uso combinado de RT + BAT adyuvante por seis meses en pacientes con riesgo intermedio (D'Amico) ha exhibido beneficios.

- En pacientes con alto riesgo, la combinación de RT + BAT neoadyuvante, concomitante y adyuvante por dos a tres años es eficaz; el mayor beneficio se observa en pacientes con Gleason de 8 a 10 puntos.

Referencias

1. Meng M, Grossfeld G, Sadetsky N, et al. Patrones contemporáneos de uso de la terapia de deprivación androgénica para el cáncer de próstata recientemente diagnosticado. *Urología* 2002;60:7.
2. Rowland JH, Baker F. Resilience of cancer survivors across the lifespan. *Cáncer* 2005;(Suppl 11);104:2543-2548.
3. Keating N, O'Malley A, Smith M. La diabetes y la enfermedad cardiovascular durante la deprivación androgénica para el cáncer de próstata. *J Clin Oncol* 2006;24:4448.
4. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjvant and adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 18(4):CD006019.
5. Wong Y, Freedland S, Egleston B, et al. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer. *Eur Urol* 2009;56:609-616.
6. Lu-Yao G, Albertsen P, Moore D, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008;300:173-181.
7. McLeod D, Iversen P, See W, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:247-254.
8. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment with or without radiotherapy in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): An open randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-308.
9. Warde P, Mason M, Sydes M, et al. Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCICCTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633). *J Clin Oncol* 2010;28:18.
10. Mottet N, Peneau M, Mazeron J, et al. Impact of radiotherapy combined with androgen deprivation versus ADT alone for local control of clinically locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:15.
11. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-2527.
12. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-1073.
13. Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15-23.
14. Denham J, Steigler A, Lamb D, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasan Radiation Oncology Group 9601 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841-850.
15. Granfors T, Modig H, Damber J, et al. Long-term follow-up of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchietomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176:544-547.
16. Jones C, Hunt D, McGowan D, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Eng J Med* 2011;365:107-118.
17. Pilepich M, Winter K, Lawton C, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma long-term results of phase III (RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-1290.
18. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-591.
19. See W, Tyrrell C. CASODEX Early Prostate Cancer Trialists Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(Suppl 1):7-16.
20. D'Amico A, Chen M, Renshaw A, et al. Androgen suppression and radiation vs. radiation alone for prostate cancer, a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-295.
21. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115:3446-3456.
22. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106.
23. Horwitz E, Bae K, Hanks G, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy Oncology Group Protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-2504.

III. Enfermedad localmente avanzada: Cuándo realizar bloqueo androgénico y tipo de bloqueo androgénico a utilizar

Se define como enfermedad localmente avanzada al CAP en etapa clínica T3, lo cual implica infiltración neoplásica más allá de la cápsula prostática, ya sea que invada el espacio periprostático (T3a) o las vesículas seminales (T3b); cuando invade vejiga o recto se considera T4.

En México, al momento del diagnóstico aproximadamente el 70% de los pacientes con CAP se encuentra en etapas avanzadas (Ec.C) o con enfermedad metastásica (Ec.D), pudiendo esto obedecer a la falta de sensibilización y educación médica en nuestra población, situación que se traduce en que los pacientes no acuden a las revisiones de forma intencionada como ocurre en países desarrollados.

La enfermedad localmente avanzada o metastásica contribuye significativamente a un gran número de muertes por CAP y tiene un alto impacto en los costos de manejo. En los casos de CAP localmente avanzado, el manejo continúa siendo controversial; en la gran mayoría no será curativo sino paliativo, y el uso de la hormonoterapia y la RT solas o de forma adyuvante a la PR juega un papel fundamental.

Con frecuencia los pacientes con CAP son subestadificados y ubicados en el grupo de pacientes con enfermedad órgano confinada, siendo que hasta el 26% de ellos presenta ya extensión extraprostática de la enfermedad, lo que se hace evidente una vez que son sometidos a PR. En la tabla 1 se muestra el porcentaje de extensión extraprostática de CAP por etapa clínica.

Es importante recordar que todos los pacientes en etapas clínicas T3 y T4 deben ser considerados en alto riesgo, ya que por definición esta designación abarca a los pacientes en estadios patológicos superiores a T2b, Gleason > 7 y APE

Tabla 1 Porcentaje de extensión extraprostática de CAP por etapa clínica

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
Cáncer prostático		
pT0	7	7.2%
pT2a	28	28.9%
pT2b	37	38.1%
Total	72	74.2%
Cáncer extraprostático		
pT3a	10	10.3%
pT3b	11	11.3%
pT3bN1	3	3.1%
pT4	1	1%
Total	25	25.7%

preoperatorio > 20 ng/ml. Esto apoyado por los nomogramas de D'Amico, CAPRA y las guías NCCN y europeas, ayuda a clasificar el riesgo de desarrollar recidiva bioquímica y presentar enfermedad extracapsular.

Evaluación del paciente con cáncer de próstata en etapa clínica T3

Antígeno prostático específico

Si bien algunos tumores mal diferenciados de la próstata pueden no elevar significativamente los niveles de APE (2% de los casos)¹, normalmente los niveles sí guardan relación con la etapa clínica de cada paciente. La zona gris del APE (niveles entre 4 y 10 ng/ml) alerta sobre el riesgo de CAP y un APE > 10 ng/ml con confirmación histológica de CAP indica un alto porcentaje de probabilidad de enfermedad localmente avanzada². La presencia de APE > 20 ng/ml aproxima más la posibilidad de enfermedad sistémica³. En la tabla 2 se muestra el riesgo de CAP en relación con los niveles de APE en el rango de 0 a 4 ng/ml.⁴

Examen digital rectal

Como prueba de diagnóstico, en estudios de población abierta el EDR tiene un VPP de 5% a 30% en cánceres con volumen > 0.2 ml⁵. A mayor volumen tumoral y etapa clínica

Tabla 2 Riesgo de CAP en relación a los niveles de APE y su correlación con tumores mal diferenciados⁴

Niveles de APE, ng/ml	Riesgo de CAP (%)	Gleason ≥ 7 (%)
0.0 - 0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

más avanzada, la SE de la prueba aumenta, como ocurre para la etapa clínica T3 en la que clínicamente es posible encontrar en uno o ambos lóbulos nódulos que pueden deformar el contorno de la glándula; también puede existir falta de movilidad de la próstata y empastamiento de los bordes, lo que debe hacer sospechar una posible enfermedad extraprostática. Sin embargo, la infiltración microscópica no es identificable por EDR y es la responsable de una alta subestadificación de pacientes ubicados clínicamente en etapa T2 y en quienes el ETp demuestra que corresponden a estadio T3⁶.

Ultrasonido transrectal de próstata

La utilidad del UTRP para la detección de la enfermedad extraprostática T3 es discutible. Esto es resultado de dos variables que deben tomarse en cuenta: primero se trata de un estudio dependiente del operador, y segundo la imposibilidad de visualizar infiltración microscópica. Por las razones anteriores, al UTRP a menudo se le confieren rangos muy variables de sensibilidad (23% a 66%), especificidad (46% a 86%), VPP (50% a 62%) y VPN (49% a 69%). En 1997, Smith reportó que el UTRP no es de utilidad en la estadificación del CAP informando un ABC de 0.64/0.74 en extensión extracapsular (comparando ETRP/ EDR) y de 0.72 para ETRP y 0.69 para EDR. El uso del doppler color y de técnicas de espectroscopia ha incrementado los niveles de SE y ES de la prueba haciéndola más confiable, pero es importante recordar las limitaciones técnicas antes descritas⁷. En la actualidad también se utiliza la elastografía como una herramienta más certera para ayudar a distinguir áreas fijas que indican neoplasia.

Imágenes de resonancia magnética multiparamétrica

Los estudios de IRM con antena endorrectal permiten delimitar adecuadamente las diferentes zonas de la próstata,

así como el espacio periprostático y las vesículas seminales, lo cual hace que sean útiles para evaluar el Ec.T3 manejando rangos de agudeza en la estadificación de 50% a 90%; la discrepancia se debe a la presencia de enfermedad microscópica⁸.

Estudios de fusión de imágenes de resonancia magnética y ultrasonido transrectal con espectroscopia

Los estudios de fusión de imágenes de IRM con antena endorrectal y los de UTRP con espectroscopia han sido un avance promisorio en la identificación de zonas sospechosas en el diagnóstico del CAP, lo que permite disminuir el número de biopsias; de igual forma, estos estudios han demostrado SE y ES mayores a 90% para identificar infiltración periprostática y de vesículas seminales. Cornud en 2002 reportó una ES de 95% para predecir una etapa T3 en pacientes sometidos a PR; estudió una serie de 336 pacientes con APE > 10 ng/ml y EDR anormal⁸. Otros estudios reportan hasta 14% de precisión en la detección de infiltración periprostática cuando ésta es de 1 mm y de 100% cuando es > 3 mm⁹. En la tabla 3 se presentan los valores de SE y ES para la IMR en la predicción del CAP en etapa clínica T3¹⁰.

Calculando el riesgo de progresión

La enfermedad localmente avanzada (T3) es ya un factor de alto RPE. El uso de tablas como las diseñadas por Partin en 1997, D'Amico en 1999 y Tewari en 2001 (tabla 4), ha sido de gran utilidad para calcular el posible ETp y el RPE en cada paciente, así como para minimizar el riesgo de subestadificación, proyectando mejores opciones terapéuticas individualizadas. En estas tablas se toman en cuenta la etapa clínica, APE y Gleason. Asimismo se realiza un estudio minucioso de la pieza quirúrgica posterior a PR y se evalúa entonces la suma de Gleason, la presencia o no de márgenes positivos, la extensión extracapsular, la permeación linfática y vascular, la invasión a vesículas seminales y/o la presencia de ganglios positivos; todo esto en conjunto nos dará el ETp y el índice de RPE. Finalmente, los nomogramas como el de Katan y el seguimiento con APE posterior a la aplicación del tratamiento local con fines curativos, alertan sobre la recidiva bioquímica y la posibilidad de enfermedad activa⁷.

Estadificación del CAP en etapa T3

El EDR y un APE > 10 ng/ml, junto con los estudios de fusión de IRM y UTRP son actualmente las mejores herramientas

Tabla 3 IMR en la predicción del Ec.T3 en pacientes con CAP¹⁰

	Intensidad de imagen	Secuencia	n	SE %	ES %	VPP	VPN	Exactitud
Futterer	1.5T	T2	88	50-90	94-99	43-91	91-99	76-98
Heijmink	3.0T	T2	46	0-40	88-100	ND	ND	ND
Jager	1.5T	T2	35	55	85	60	79	74
Harris	1.5T	T2	50	67	89	67	89	84
Chelsky	1.5T	T2	47	63	97	83	93	91

*Adaptado de las Guías Europeas de Uroología 2014; Cáncer de próstata, estadificación clínica.

Tabla 4 Comparativo de tablas de predicción para CAP¹⁰

	Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Localmente avanzado
D'Amico		APE -10 ng, GS -7 y T1-2a	APE 10 a 20 ng, GS -7, T2b	APE + 20 ng, GS +7, T2c-T3a	
NCCN	Ec.T1c, GS -7, APE -10 ng, -3 biopsias	APE -10 ng, GS-7, T1-2a	APE 10 a 20 ng, GS 7, T2b-T2c	APE +20, GS +7, T3a	T3b-T4
EAU		APE -10 ng, GS-7, T1c	APE 10-20 ng, GS +7, T2b, Tc	APE +20, GS 8-10, T3a	

*Adaptado de las Guías Europeas de Uroología 2014; Cáncer de Próstata, Estadificación Clínica

diagnósticas con las que contamos para identificar y clasificar un CAP en una Ec.T3a o T3b. Los estudios de extensión en busca de enfermedad sistémica, ya sea ganglionar o metastásica visceral, son de suma importancia; entre estos contamos con la TC, la Tomografía por emisión de positrones/ tomografía computada (PET-TC), el GMo y la tele de tórax. Debemos ser conscientes de que el Ec y el ETp pueden variar, existiendo un alto porcentaje de subestadificación entre la etapa T2 y T3, por la presencia de infiltración microscópica extraprostática¹¹.

Recordemos que el Ec.T3 es la última etapa en la que se puede intentar un tratamiento con fines curativos y no paliativos del CAP, por lo que la correcta estadificación de esta etapa, así como la identificación de los factores de alto riesgo, nos dará la pauta sobre la opción terapéutica más apropiada, recordando que es fundamental discutir dichas opciones con el paciente para la toma conjunta de decisiones.

Manejo del CAP en etapa clínica T3

Se calcula que 40% de los CAP se encontrarán en esta etapa al momento del diagnóstico. El riesgo de progresión aumenta para tumores de alto grado y conforme la etapa clínica sea mayor, influyendo directamente en la supervivencia de los pacientes. El Ec.T3 se convierte en el punto de corte entre el tratamiento curativo y paliativo, por lo que el tratamiento para este estadio sigue siendo controversial. Sin lugar a dudas, la decisión terapéutica debe recaer directamente en la identificación de los tumores de alto o bajo riesgo, en los que la edad, el APE, la suma de Gleason y, desde luego, la decisión conjunta con el paciente, darán la pauta.

Vigilancia activa

La vigilancia activa en presencia de enfermedad localmente avanzada puede ser una opción en pacientes con expectativa de vida menor a 10 años y en presencia de tumores bien diferenciados. Adolfsson siguió por más de 10 años a un grupo de pacientes con CAP en Ec.T3 M0, encontrando una supervivencia de 90% y de 74% a los cinco y 10 años respectivamente¹². Es importante mencionar que esta modalidad de tratamiento puede ser suspendida en el momento que se considere necesario, para iniciar BA si se requiere. En aquellos pacientes con Gleason ≥ 7 y niveles de APE > 10 ng/ml, o con expectativa de vida mayor a 10 años, ésta no sería una opción viable debido al alto riesgo de progresión de la enfermedad y muerte.

Prostatectomía radical y linfadenectomía

La utilidad de la PR como parte del tratamiento inicial de los pacientes con tumores T3a y T3b con expectativa de vida de 10 años o más, en los que el RPE es elevado por tratarse de tumores de alto riesgo, es ampliamente reconocida¹³. La correcta planeación quirúrgica es fundamental, tomando en cuenta la posibilidad o riesgo de infiltración tumoral al esfínter, el volumen tumoral y el número de lóbulos afectados con el objetivo de lograr el mejor resultado funcional (continencia y erección), sin sacrificar el objetivo principal que es el control de la enfermedad. La progresión bioquímica posterior a la PR en el Ec.T3, se calcula que ocurre en rango de

45% a 62% a los cinco años, 43% a 51% a los 10 años y 38% a 49% a los 15 años, con supervivencias de 90%, 85% y 65% respectivamente¹⁴. En 56% a 78% de los casos será conveniente complementar este tipo de tratamiento con RT adyuvante sobre el lecho quirúrgico ya que se trata de neoplasias de alto grado o en caso de observar niveles preoperarios de APE > 20 ng/ml, con lo que se favorecerá un incremento en la SG a cinco y 10 años de 90% a 96% y de 76% a 77% respectivamente¹⁴⁻¹⁷.

La linfadenectomía pélvica deberá practicarse en pacientes con tumores de alto grado y APE > 10 ng/ml. El número de nódulos extirpados durante la linfadenectomía se correlaciona con el tiempo de progresión de la enfermedad¹⁸. La linfadenectomía ampliada deberá realizarse en pacientes con tumores de alto riesgo y APE > 20 ng/ml.

Radioterapia

La RTIM de rayo externo ha demostrado utilidad en el tratamiento del CAP como alternativa a la PR con fines de curación, ofreciendo en términos generales resultados similares en la SLP¹⁹. La RT conformacional con planeación 3D permite calcular cuál es la menor área de tratamiento, realizando una simulación previa y optimizando los resultados, disminuyendo así la morbilidad secundaria (que con técnica escalonada llevaría a 65 o 75 Gy). En pacientes con enfermedad localmente avanzada Ec.T3, la RTIM se ha utilizado en adyuvancia a la PR en aquellos casos en los que el ETp fue mayor a Ec (subestadificación de T2)²⁰⁻²². La RT ha exhibido mayor efectividad cuando se administra de manera conjunta con el BAT que cuando se utiliza sola; diversos estudios demuestran hasta 58% de supervivencia a 10 años para la combinación de BAT + RTIM en comparación con RTIM sola, con una supervivencia cercana a 10% en el mismo periodo^{23,24}.

Bloqueo androgénico

Gracias a los descubrimientos de Huggins y Hodges en los que se demostró la andrógeno-dependencia del CAP²⁵, se ha ganado terreno en el control del padecimiento, ya que el BA ha mostrado efectividad en el tratamiento de la enfermedad avanzada, siendo más comúnmente utilizado cuando existe evidencia de enfermedad sistémica, ya sea ganglionar o metastásica. En la actualidad, se acepta el beneficio del BA en el Ec.T3 como tratamiento adyuvante a la PR de manera conjunta con RTIM en pacientes con alto riesgo de progresión²⁶⁻²⁹, siendo ésta la forma más aceptada de uso en el estadio C. Los efectos de la RT potenciada con el BA posterior a PR se deben a la sinergia de la acción citotóxica sobre la célula neoplásica, lo que teóricamente propicia un mejor control local de la enfermedad.

De igual manera, el BA ha sido utilizado como terapia neoadyuvante previa a la PR con la finalidad de disminuir los márgenes positivos; sin embargo, no se ha demostrado un beneficio real en términos de control de la enfermedad y supervivencia de los pacientes. Cuando la RTIM es la opción inicial en el manejo del CAP Ec.T3, el BA adyuvante ha exhibido beneficios significativos al disminuir los síntomas obstructivos generados por el crecimiento prostático, reduciendo la necesidad de practicar procedimientos quirúrgicos paliativos como la resección transuretral de la

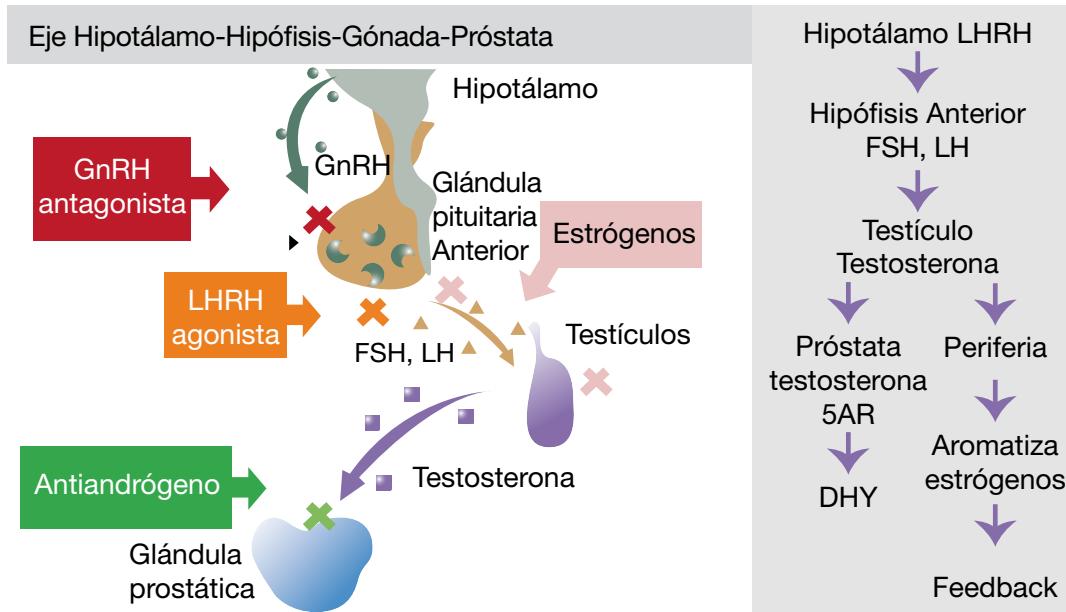


Figura 1 Sistema hipotálamo- Hipófisis- Gónada- Próstata y sitios donde actúan los bloqueadores androgénicos.

próstata³⁰. Los pacientes en Ec.T3 que por sus condiciones generales no sean candidatos a cirugía o RT y se encuentren en vigilancia activa, pueden ser manejados con BA, si al momento del seguimiento se demuestra progresión de la enfermedad. Finalmente, el BA como terapia única, no ha demostrado reducir el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con CAP en Ec.T3.

Fundamentos del bloqueo androgénico

La ausencia del estímulo de la testosterona en la célula prostática genera un incremento en la apoptosis y es de esta forma como el BA logra el tratamiento paliativo del CAP en su primera fase, cuando es hormonodependiente. Los niveles de testosterona postratamiento de 20 ng/dl o menores se consideran de castración^{31,32}.

El BA inducido mediante la OSB es definitivo y elimina más del 95% de la testosterona circulante, quedando sólo la producción adrenal. Por otro lado, existen diferentes opciones terapéuticas para lograr el BA de forma farmacológica, ya sea suprimiendo la secreción testicular de testosterona a niveles de castración (es decir, bloqueando su producción a diferentes niveles del eje HHG) o mediante fármacos que inhiben la acción de los andrógenos circulantes a nivel de sus receptores en la próstata. Cuando se combinan los tratamientos de BA y de bloqueo de receptores a nivel prostático, se está realizando un BAT, modalidad de tratamiento que puede realizarse de forma continua o intermitente, conforme se logre el control de la enfermedad.

La terapia con BAI ha demostrado ser de gran utilidad, puesto que al interrumpirla por algún tiempo se puede retrasar la aparición de resistencia hormonal, al generarse en

teoría nuevos receptores androgénicos en las células neoplásicas³³. Otra ventaja de esta terapia es la mejoría en la calidad de vida de los pacientes al suprimir los efectos secundarios de su uso continuo, como afectación de la función sexual (disminución de la libido, disfunción eréctil), bochornos, depresión, obesidad, síndrome metabólico, osteopenia/osteoporosis y enfermedad cardiovascular entre otros; además, se reducen los altos costos que genera la administración continua de estos agentes.

Opciones de BA en Ec. T3

Orquiektomía bilateral

Con este procedimiento, ya sea con técnica total o subabigüeña (extirpando únicamente el parénquima testicular), se logran niveles de castración antes de 12 horas. Se trata de un procedimiento sencillo, fácil de practicar y el más económico entre las opciones de BA; es irreversible y su mayor inconveniente es el efecto psicológico que genera en el paciente en relación con su autopercepción de masculinidad.

Agentes farmacológicos para el bloqueo androgénico

Estrógenos Actúan por diversos mecanismos regulando la secreción de LHRH, mediante inactivación de andrógenos circulantes y directamente suprimiendo la producción de testosterona por las células de Leydig en el testículo. Han sido asociados con alto riesgo de trombosis e infarto agudo de miocardio; sin embargo, el riesgo se minimiza al utilizar estrógenos como el DES en dosis de 1-3 mg por día y agregar ácido acetilsalicílico 100 mg por día.

Antiandrógenos Compiten con la testosterona y la DHT a nivel del receptor presente en el núcleo de la célula prostática, favoreciendo la apoptosis e inhibiendo el crecimiento del CAP. Estos agentes, de acuerdo a su origen, pueden ser esteroideos o no esteroideos.

CPA es el antiandrógeno esteroideo más utilizado y derivado sintético de la hidroxiprogesterona por lo que además de producir un bloqueo periférico de los receptores de andrógenos, tiene propiedades progestágenas e inhibe la liberación de gonadotropinas (LH y FSH); suprime también la actividad suprarrenal. Dado que los antiandrógenos esteroideos disminuyen las concentraciones de testosterona, los principales efectos secundarios consisten en pérdida de la libido y disfunción eréctil, siendo la ginecomastia un efecto inusual³⁴. Otros antiandrógenos esteroideos utilizados en el tratamiento del CAP son megestrol y medroxiprogesterona.

Los antiandrógenos no esteroideos que incluyen a flutamida, nilutamida y bicalutamida, no inhiben la secreción de testosterona sino que bloquean específicamente los receptores a nivel prostático; este efecto permite conservar la libido y el rendimiento físico general sin afectar la DMO³⁵. Los EA más frecuentes son mastalgia, ginecomastia, alteraciones gastrointestinales y posible toxicidad hepática. De los tres fármacos mencionados, bicalutamida en dosis de 150 mg/día es el mejor tolerado y el que ha sido ampliamente aceptado como monoterapia en el tratamiento del CAP avanzado³⁶.

Los nuevos antiandrógenos como abiraterona y enzalutamida no han sido aceptados como opciones terapéuticas del CAP localmente avanzado, sino que se utilizan como agentes de rescate para la enfermedad sistémica metastásica con datos de progresión.

Agonistas LHRH Entre estos agentes se encuentran buserelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina. Actúan bloqueando la liberación de LH y FSH a nivel hipofisario al ocupar los receptores de LHRH. Debido a su composición proteica, no pueden ser administrados por vía oral por lo que se utilizan de forma parenteral en inyecciones subcutáneas o intramusculares de depósito para uno, dos, tres o seis meses. Al momento de su aplicación inicial producen una estimulación de receptores LHRH a nivel hipofisario lo que induce un incremento final en los niveles de testosterona; este fenómeno es conocido como “llamarada” (*flare-up*) de testosterona durante la primera semana. Por este motivo se recomienda la administración concomitante de antiandrógenos durante el primer mes de tratamiento³⁷.

Antagonistas LHRH A diferencia de los agonistas de LHRH, los antagonistas de LHRH se unen de manera inmediata y competitiva a los receptores de LHRH de la hipófisis. El efecto resultante es el descenso rápido de las concentraciones de LH, FSH y testosterona sin estimulación alguna. Este mecanismo de acción, aparentemente más deseable, ha propiciado que los antagonistas de LHRH resulten muy atractivos. Degarelix y abarelix son los dos antagonistas de LHRH con indicación en el manejo del CAP. De estos agentes, el que está disponible en nuestro país es degarelix, el cual se administra por vía subcutánea, siendo la dosis inicial de 240 mg seguida de aplicaciones mensuales de 80 mg. El uso de degarelix permite lograr niveles de castración a los tres días en más de 95% de los pacientes; esto se asocia a un rápido descenso de los niveles de APE. Se ha reportado la presencia de dolor en el sitio de aplicación que se controla con el uso de analgésicos convencionales.

El uso de degarelix ha demostrado un mejor control de la enfermedad que el obtenido con la aplicación de análogos de LHRH; no se presenta el efecto de llamarada, lo que hace muy atractiva su utilización en el manejo hormonal del CAP avanzado³⁸⁻⁴⁰. Al comparar a degarelix con goserelina + bicalutamida en pacientes con CAP, el primero demostró un mejor control de los síntomas del tracto urinario inferior⁴¹. En la figura 1 se muestran los diferentes sitios de acción de los distintos agentes utilizados para el BA farmacológico.

Puntos clave

- En pacientes con enfermedad localmente avanzada (Ec.T3), la PR + RTIM + BA adyuvante ha demostrado los mejores resultados en la supervivencia.
- El uso de antagonistas de LHRH ha demostrado ser superior en el control de la enfermedad que el de agonistas y antiandrógenos.
- Degarelix es el único antagonista de LHRH disponible en México; es de administración subcutánea (dosis inicial de 240 mg seguida de aplicaciones mensuales de 80 mg).
- Degarelix permite alcanzar niveles de castración a los tres días en 95% de los pacientes, sin efecto de llamarada.
- Con degarelix se ha demostrado un mejor control de síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con CAP vs. el uso de agonistas LHRH + antiandrógenos, con menos EA.

Referencias

1. Andriole G, Crawford E, Grubb R, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Eng J Med* 2009;360(13):1310-1319.
2. Partin A, Carter H, Chan D, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143(4):747-752.
3. Freedland S, Csathy G, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002;167:516-520.
4. Dong F, Kattan M, Steyerberg E, et al. Validation of pre-treatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008;180(1):150-154.
5. Carvalhal G, Smith D, Mager D, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835-839.
6. Spigelman S, McNeal J, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986;136(6):1228-1230.
7. Wein AL, Kavoussi LR. Treatment of locally advanced prostate cancer. En: Meng M, Carroll P (editors). *Campbell-Walsh Urology*. Saunder-Elsevier. 2008.
8. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;24(1):203-210.

9. Jager G, Ruijter E, Van de Kaa C, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845-852.
10. Mottet N, Bastian P, Bellmont J, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2014.
11. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 2013;463(3):367-377.
12. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund P. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol* 1999;161(2):505-508.
13. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;(4):3-12.
14. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-106.
15. Gerber GS, Thisted R, Chodak G, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-390.
16. Ward J, Slezak J, Blute M, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-756.
17. Hsu C, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121-128.
18. Bader P, Burkhard F, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168(2):514-518.
19. Fowler F, Barry M, Lu-Yao G, et al. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2258-2265.
20. Bolla M, Van Poppel H, Tombal B, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380(9858):2018-2027.
21. Swanson G, Thompson I, Tangen C, et al. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:S31.
22. Thompson I, Tangen C, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956-962.
23. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-591.
24. Bolla M, de Reijke T, Van Tienhoven G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Eng J Med* 2009;360(24):2516-2527.
25. Huggins C, Stevens R, Hodges C. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-223.
26. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64-71.
27. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):808-815.
28. Van Poppel H, Tyrrell C, Haustermans K, et al. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47(5):587-592.
29. Smith M, Goode M, Zietman A, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2546-2553.
30. Holzman M, Carlton C, Scardino P. The frequency and morbidity of local tumor recurrence after definitive radiotherapy for stage C prostate cancer. *J Urol* 1991;146(6):1578-1582.
31. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore N, 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(11):1531-1538.
32. Morote J, Planas J, Salvador C, et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009;103(3):332-335.
33. Bruchovsky N, Rennie P, Coldman A, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275-2282.
34. Moffat L. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(3):26-27.
35. Wadhwa V, Weston R, Mistry R, et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009;104(6):800-805.
36. Smith M, Goode M, Zietman A, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2546-2553.
37. Bubley G. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):5-9.
38. Carter N, Keam S. Degarelix: A review of its use in patients with prostate cancer. *Drugs* 2014;74:699-712.
39. Crawford E, Shore N, Moul J, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology* 2014;83:1122-1128.
40. Damber J, Tammela T, Iversen P, 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. *Urol* 2012;12(80):174-181.
41. Axcrona K, Aaltomaa S, Da Silva M, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs. goserelin plus bicalutamide. *B J Int* 2012;11:1721-1728.

IV. Recaída bioquímica

El uso del tratamiento hormonal y de la RT ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes con CAP. Sin embargo, entre 27% y 53% presentarán recaída bioquímica en algún momento; es decir que, concluida su respuesta hormonal o a la RT, entre 16% y 35% de estos pacientes se verán condicionados en los siguientes 10 y cinco años, respectivamente, a llevar un tratamiento de segunda línea, y más adelante, requerirán QT con nuevos fármacos que han aparecido en forma reciente, como abiraterona o enzalutamida.

Fracaso terapéutico

Anteriormente sólo el tacto rectal o la identificación de metástasis a distancia permitían inferir el fracaso en el

tratamiento. También durante mucho tiempo la elevación de la fosfatasa alcalina, particularmente su fracción prostática, se mantuvo como marcador. No obstante, su elevación sólo ratificaba la posibilidad de actividad ósea metastásica. Actualmente la falla en el tratamiento se identifica con mayor claridad ante la elevación recurrente y persistente del APE, pues este último tiene mejor utilidad pronóstica que diagnóstica. Estudios recientes¹ reportan que en un seguimiento a cinco años, ningún paciente presentó recurrencia sin elevación asociada del APE.

Recaída bioquímica posterior a prostatectomía radical

De acuerdo con el consenso de ASTRO, la recaída bioquímica se define como dos elevaciones consecutivas de APE > 0.2 ng/ml. Ante esta perspectiva, por lo menos la mitad de los pacientes con APE de 0.2 ng/ml no mostrarán evidencia de metástasis, por lo que no serán candidatos a tratamiento de segunda línea o QT^{2,3}.

Recaída bioquímica posterior a radioterapia

Según ASTRO³, son necesarios tres incrementos consecutivos de APE después del nadir de la RT, que excedan de 2 ng/ml⁴.

Recurrencia de CAP, criterios (guías EAU, 2013)⁴

- Seguimiento posterior a PR: APE > 0.2 ng/ml, confirmado en dos mediciones consecutivas.
- Seguimiento posterior a RT: APE > 2 ng/ml por arriba del nadir, después del tratamiento.

Recaída local o sistémica

En las guías europeas se ha mencionado que alrededor de 50% de los pacientes desarrollarán enfermedad local después de la PR, mientras que el 50% restante tendrá enfermedad local, a distancia o ambas. Esto subraya la importancia de diferenciar si la recaída es local o sistémica. De acuerdo con las guías de EAU publicadas en 2013, los criterios para diferenciar la recaída local o a distancia son los siguientes⁴:

Criterios EAU 2013, para diferenciar la recaída local o sistémica⁴

- Tiempo de incremento del APE después de cirugía.
- VAPE.
- TDAPE.
- Estadio histopatológico.
- Suma de Gleason después de la prostatectomía.

Se ha observado que los incrementos de APE que se desarrollan durante los dos primeros años posteriores a la PR, están asociados a la recurrencia a distancia⁵. La duplicación del APE entre cuatro y cinco meses después de la PR se asocia frecuentemente a metástasis a distancia. Si la duplicación es posterior a un año, la predicción es que sea una falla local⁶. En la recaída local no existe indicación para realizar biopsia guiada por USG de la anastomosis vesicouretral, principalmente con elevaciones de APE < 1 ng/ml.

Después de la RT, si la elevación del APE es lenta y tardía se habla de falla local. En cambio, si la elevación es persistente y alta, estamos hablando de falla local o de diseminación sistémica e incluso de ambas. Se ha observado que cerca de 4% de los pacientes con un nadir de APE < 0.01 ng/ml desarrollan recaída, en tanto que si el nadir de APE es ≥ 0.04 ng/ml pueden desarrollar recaída hasta 89% de los casos.

Criterios para considerar falla local o sistémica posterior a prostatectomía radical⁴

- Incremento de APE que aparece durante los tres años posteriores a la PR (probabilidad de 80%).
- TDAPE > 11 meses.
- Puntuación de Gleason > 7 .
- Etapa $< \text{pT3a pN0}$.
- pTx R1.

Criterios para considerar falla local o sistémica posterior a radioterapia⁴

Después de la RT, la falla sistémica se predice con $> 80\%$ de exactitud:

- APE < 1 año después de la cirugía.
- TDAPE de cuatro a seis meses.
- Gleason 8 a 10.
- Etapa $\geq \text{pT3b}$.
- pTx, N1.

Después de la RT, la falla local se documenta por medio de una biopsia prostática positiva y estudios de imagen como TC de abdomen, IRM o GMMo negativos. La biopsia prostática después de RT es considerada necesaria sólo si el procedimiento local tiene fines curativos, como puede ser el caso de la PR de rescate.

Procedimientos diagnósticos para recaída del APE posterior a radioterapia

Es habitual que en el seguimiento del CAP, cuando se presenta elevación del APE, sea necesario realizar estudios tales como GMMo o TC para identificar la recaída; sin embargo, ambos tienen poca SE y ES y podrían ser omitidos en determinados casos.

En un estudio de 144 pacientes⁷, se indicó y realizó GMMo en los pacientes con elevación del APE. En 122 de ellos (que recibieron RT mas no BAT), el GMMo mostró hallazgos positivos a partir de un nivel de APE de 46 ng/ml. En cambio en quienes sí recibieron BAT, el GMMo fue positivo a partir de un nivel de APE de 15.47 ng/ml. Es importante mencionar que la TC abdominal y el GMMo carecen de valor diagnóstico adicional, a menos que los niveles de APE sean > 20 ng/ml o que la VAPE sea > 20 ng/ml/año.

PET/TC con ^{18}F -Colina

Esta prueba carece de impacto significativo en el manejo terapéutico hasta que el incremento del APE es > 4 ng/ml, particularmente en pacientes con Gleason ≤ 7 . El estudio se utiliza en pacientes con niveles mayores de APE y CAP pobemente diferenciado, principalmente para excluir

metástasis a distancia cuando se piensa utilizar tratamiento local de salvamento. Su SE fue de 20%, 44% y 80% en pacientes con niveles de APE \leq 1 ng/ml, 1 a 5 ng/ml y $>$ 5 ng/ml, respectivamente⁸.

Procedimientos diagnósticos para recaída de APE posterior a radioterapia

De acuerdo a la recomendación de ASTRO, no debe practicarse biopsia rutinaria de próstata en la recaída del APE⁹. No obstante, la biopsia de próstata que confirma la recidiva local representa la piedra angular en la toma de decisiones respecto a una PR de rescate en los pacientes con elevación del APE tras un nadir después de la RT. La recomendación general consiste en esperar por lo menos 18 meses después de la RT o braquiterapia y tres meses después de la crioterapia o la USG focalizada de alta intensidad (UFAI). Los pacientes cuya elevación de APE y cáncer viable en la biopsia dos años después de la RT presenten enfermedad localmente recidivante real, podrían ser candidatos a una PR de rescate.

Un estudio que aporta información importante sobre la presencia de invasión extracapsular es la IRM endorrectal, ya que también informa acerca de la invasión de las vesículas seminales con SE y ES de 86% y 96%, respectivamente.

Procedimientos diagnósticos en pacientes con recaída del APE⁴

- Tras de la PR, las TC de pelvis y abdomen tienen SE y ES bajas en los pacientes con APE $<$ 20 ng/ml o VAPE $<$ 2 ng/ml/año.
- La IRM endorrectal y la PET ayudan a detectar recaídas locales cuando el APE es $>$ 1 a 2 ng/ml, pero no constituyen una prueba diagnóstica habitual para la detección precoz de recaída local.
- Después de la RT, la recaída local se documenta mediante una biopsia positiva más de 18 meses después del procedimiento.
- La RMN endorrectal es muy valiosa en los varones candidatos a PR de rescate.

Tratamiento de las recaídas exclusivas del APE

De acuerdo con las guías de la EAU de 2013⁴, las opciones terapéuticas en pacientes con recaída del APE posterior a PR incluyen:

- RT del lecho prostático.
- BAT.
- BAI.
- Combinación de antiandrógenos con inhibidores de la 5-alfa reductasa.
- Estrategias quimiohormonales precoces.

Estas mismas opciones terapéuticas pueden aplicarse en la recaída del APE posterior a RT; además, pueden estar indicadas la PR de rescate, la crioterapia y la braquiterapia en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Se han realizado diversos estudios sobre el uso de la RT en caso de recaída exclusiva del APE después de la PR y se han

señalado parámetros pronósticos para distinguir entre la necesidad de observación, RT o BA. Según estos, el valor de APE previo a la RT es esencial para obtener mejores resultados¹⁰⁻¹⁸.

- Con un valor de APE $<$ 2.5 ng/ml previo a RT, se han reportado tasas de SLE de 53% y 37%, en comparación con 8% y 26% en pacientes con una concentración sérica de APE $>$ 2.5 ng/ml^{14,15}.
- Otros estudios¹⁶ han observado una SLE de 83% y 33% en pacientes con recaída exclusiva del APE $<$ 2 ng/ml y $>$ 2 ng/ml respectivamente.
- Se han descrito estudios con una SLP de 58% y 21% en pacientes que recibieron RT del lecho prostático cuando las concentraciones séricas de APE eran $<$ 1 ng/ml y $>$ 1 ng/ml, respectivamente¹³.

Con estos datos, ASTRO ha publicado un documento de consenso en el que se recomienda RT a dosis de 64 Gy cuando la concentración del APE posterior a PR es $<$ 1 ng/ml¹⁹.

Diversos estudios epidemiológicos han reportado una relación uniforme entre la obesidad y la recaída bioquímica en el CAP. Recientemente un meta-análisis que incluyó datos de 36 927 pacientes²⁰, documentó la relación directa entre la obesidad y la recaída. En dicho estudio se determinó un aumento en el riesgo de recaída bioquímica hasta de 16% (tanto para pacientes sometidos a PR como a RT) en presencia de un IMC $>$ 33 kg/m², concluyéndose también que la obesidad es un factor de riesgo independiente.

La hipertensión arterial también se ha relacionado de manera independiente con el CAP en pacientes afroamericanos. El síndrome metabólico compuesto por hipertensión arterial, obesidad, diabetes y dislipidemia, confiere mayor riesgo cardiovascular que lleva a múltiples enfermedades sistémicas. Hay reportes de estudios²¹ que indican que los pacientes con CAP y a radical o radioterapia, posterior a prostatectomizado como factor de riesgo independiente.

Tres o más componentes del síndrome metabólico tienen hasta 2.7 veces mayor riesgo de presentar recaída bioquímica del CAP posterior a PR o RT.

Puntos clave

- Entre 27% y 53% de los pacientes con CAP presentan recaída bioquímica en algún momento.
- La falla en el tratamiento se identifica con mayor claridad ante la elevación recurrente y persistente del APE, pues tiene una mayor utilidad pronóstica que diagnóstica.
- Existen diferentes estudios para apoyar el diagnóstico de recaída bioquímica posterior tanto a PR como a RT.
- Las opciones terapéuticas en pacientes con recaída del APE posterior a PR y RT incluyen: RT del lecho prostático, BAT, BAI, y combinación de antiandrógenos con inhibidores de la 5-alfa reductasa; en casos seleccionados las opciones pueden incluir crioterapia, braquiterapia y estrategias quimiohormonales precoces.

- Estudios recientes han reportado una asociación entre enfermedades cardiometabólicas como obesidad, síndrome metabólico e hipertensión arterial con una mayor incidencia de recaída bioquímica del CAP.

Referencias

1. Pound C, Partin A, Eisenberger M, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-1597.
2. Amling C, Bergstrahl E, Blute M, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165(4):1146-1151.
3. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-1041.
4. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU). 2013.
5. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-974.
6. Kapadia N, Olson K, Sandler H, et al. Interval to biochemical failure as a biomarker for cause-specific and overall survival after dose-escalated external beam radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 2012;118(8):2059-2068.
7. Kane C, Amling C, Johnstone P, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61(3):607-611.
8. Husarik D, Miralbell R, Dubs M, et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(2):253-263.
9. Cox J, Gallagher M, Hammond E, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1155.
10. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, et al. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe* 2008;47(11):1441-1446.
11. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 2005;236:545-553.
12. Rouvière O, Valette O, Grivolat S, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor-correlation with biopsy findings. *Urology* 2004;63:922-927.
13. Sala E, Eberhardt S, Akin O, et al. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006;238:176-183.
14. Wu J, King S, Montana G, et al. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(2):317-323.
15. Schild S, Buskirk S, Wong W, et al. The use of radiotherapy on patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156(5):1725-1729.
16. Forman J, Meetze K, Pontes E, et al. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997;158(4):1436-1439.
17. Nudell D, Grossfeld G, Weinberg V, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999;54(6):1049-1057.
18. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):9-16.
19. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15;74(4):987-1001. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.031.
20. Hu MB, Xu H, Bai PD, et al. Obesity has multifaceted impact on biochemical recurrence of prostate cancer: a dose-response meta-analysis of 36,927 patients. *Med Oncol* 2014;31:829.
21. Masaki S, Akira Y, Ario T, et al. The feature of metabolic syndrome is a risk factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Surg Oncol* 2014;110(4):476-481.

V. Cáncer avanzado metastásico: bloqueo androgénico

El CAP generalmente se diagnostica en etapas tempranas como enfermedad confinada localizada, y con metástasis hasta en el 4% de los casos. De acuerdo a un reporte de SEER: Cancer Statistics Review, entre 1986 y 1992, reveló que 12% de los pacientes se presentaba con metástasis; la cifra disminuyó para 1998, siendo entonces de 6%¹. La proporción de pacientes con enfermedad metastásica ha descendido después de que se iniciaran las mediciones de APE². Otro dato interesante es que entre 30% y 40% de los pacientes a quienes se les administra tratamiento por enfermedad localizada desarrolla metástasis³⁻⁷.

En el manejo de la enfermedad avanzada metastásica se utiliza el BA, que suprime los niveles de andrógenos circulantes que estimulan a las células prostáticas⁸.

El BA consiste en la castración, ya sea médica o quirúrgica, que resulta en la disminución de los valores de APE y en la reducción del tamaño tumoral en la mayoría de los pacientes. Es importante recordar que el BA no es un tratamiento curativo sino que se utiliza con fines paliativos para mejorar la calidad de vida.

Existen múltiples formas de tratamiento inicial para el CAP metastásico, incluido el BA con agonistas de LHRH, antiandrógenos, estrógenos, inhibidores de andrógenos adrenales, y más recientemente, antagonistas de LHRH. La QT se utiliza en aquellos pacientes con CAP metastásico que se tornan resistentes a castración o que presentan enfermedad sintomática⁹.

Bloqueo androgénico

El receptor androgénico se expresa en prácticamente todas las células neoplásicas prostáticas y su activación, junto con otras señales antiapoptóticas y de proliferación, resulta en la supervivencia de las células tumorales, su proliferación y su potencial invasivo¹⁰. Mediante el bloqueo de la producción de andrógenos (ya sea quirúrgico o médico) se logra una remisión clínica al disminuir los niveles de APE y los síntomas. Este manejo está establecido como tratamiento inicial del CAP metastásico. Los métodos actuales para lograr niveles de castración de testosterona (< 20 ng/ml)¹¹, incluyen el uso de agonistas/antagonistas de LHRH y OSB. Con esto, 80% de los casos logra una respuesta adecuada, la cual se mantiene en promedio entre 18 y 24 meses¹².

El nivel estándar de andrógenos para considerar “castración” es < 20 ng/dl¹¹; cabe mencionar que con la OSB (procedimiento estándar de oro) se presentan niveles de andrógenos inferiores a esta cifra¹².

Se han investigado varios factores predictivos y pronósticos potenciales, de los cuales los asociados a peor pronóstico incluyen la presencia o no de síntomas y los niveles de testosterona pretratamiento¹³⁻¹⁵. En un estudio sobre estos factores se demostró la importancia del nadir de APE con BAT y se observó que aquellos pacientes con valor < 0.2 ng/ml tuvieron supervivencia de 75 meses, comparada con 44 meses en aquellos con nadir de APE de 0.2 a 4 ng/ml y 13 meses en pacientes con > 4 ng/ml.

Se conoce que el uso de BAT (antiandrógeno junto con análogo de LHRH) retrasa la progresión de la enfermedad y mejora la supervivencia promedio (28.3 vs. 35.6 meses respectivamente), en pacientes con CAP metastásico¹⁶, sobre todo en pacientes con enfermedad mínima y buen estado funcional, siendo los EA equivalentes a los presentados con monoterapia. Se ha observado igualmente que en pacientes con OSB, el uso de antiandrógenos disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad, mejora el grado de respuesta (50% BAT vs. 33% OSB sola) y prolonga el tiempo de supervivencia (aumento de 10%), además de mejorar el control del dolor óseo y favorecer la normalización del APE¹⁷.

Es importante enfatizar que los casos que no responden o se tornan resistentes a castración, pueden corresponder a una variante de células neuroendocrinas, cuyo pronóstico será sombrío¹⁸. Se han propuesto varios mecanismos por los cuales el CAP desarrolla independencia hormonal como cambios génicos ocurridos a nivel de receptor o flexibilidad en la esteroidogénesis, entre otros^{19,20}.

Opciones de tratamiento

Existen seis tipos o posibilidades de tratamiento a base de BA: orquiectomía, agonistas LHRH, antagonistas LHRH, antiandrógenos, inhibidores de esteroidogénesis y terapia estrogénica. La selección se basa en la tolerabilidad y la preferencia del paciente. Por ejemplo, en Estados Unidos los agonistas de LHRH siguen siendo los más utilizados; no obstante, la OSB es considerada como el estándar de oro para lograr niveles de castración⁹. Seidenfeld en el año 2000 realizó una revisión sistemática de varias formas de BAT en pacientes con CAP metastásico, observando que no había diferencia significativa entre el tratamiento quirúrgico y el médico o farmacológico²¹.

Orquiectomía bilateral

La OSB se realiza únicamente en 7% a 27% de los casos debido al impacto psicológico que genera en los pacientes²²⁻²⁴. Sin embargo, se puede efectuar orquiectomía subcapsular o colocación de prótesis testicular. Las ventajas de este tipo de manejo incluyen la rápida disminución de la testosterona y la utilidad, sobre todo en quienes requieren niveles de castración rápida, por ejemplo los pacientes que presentan compresión medular por CAP metastásico.

Agonistas LHRH

Este tipo de fármacos se ha sintetizado desde 1971, tras la identificación de GnRH²⁵. Son los agentes para BA que se

utilizan con mayor frecuencia. Actúan uniéndose al receptor LHRH en la adenohipófisis, y por ser de 10 a 200 veces más potentes que la LHRH endógena, causan aumento de LH y de manera consecuente elevación de los niveles de testosterona. Posteriormente ocurre una retroalimentación negativa y finalmente una reducción de LHRH y LH, llegando a niveles de castración tras 14 a 21 días de administración. Este tipo de agentes presenta el efecto “llamarada”, correspondiente al aumento inicial de testosterona, el cual se debe considerar sobre todo en pacientes con obstrucción uretral, metástasis vertebral dolorosa o compresión medular inminente^{26,27}. Para disminuir este efecto se administran antiandrógenos de manera concomitante durante un mes. Los agonistas LHRH tienen varias ventajas sobre otras terapias. A diferencia de la OSB, son un tratamiento temporal y pueden disminuir los EA al suspender el medicamento. También a diferencia del tratamiento con estrógenos, no tienen riesgo trombótico aunque sí producen efectos cardiovasculares y otros como ginecomastia, mastodinia y edema periférico.

La goserelina se encuentra disponible en forma de implante mensual o trimestral. Con la administración mensual, la testosterona se mantiene a nivel de castración hasta por cinco semanas. Un estudio con este agente comparado con OSB demostró que no hubo diferencia significativa en la respuesta (82% vs. 77%); el tiempo promedio de falla en el tratamiento fue de 52 semanas vs. 53 y la supervivencia de 199 semanas vs. 136. La leuprolerina está disponible en presentación diaria, mensual, trimestral, semestral e incluso anual (no disponible en México)^{28,29}. Su potencia es dos veces mayor que la de leuprolerina; sin embargo, en términos de mantenimiento de niveles de castración no se ha encontrado diferencia significativa³⁰. Está disponible en suspensión inyectable de 3.75 mg, la cual se administra mensualmente por vía intramuscular. Cabe mencionar que este agente tiende a elevar la presión arterial durante las primeras cuatro a ocho semanas, por lo que se recomienda vigilancia estrecha.

Antagonistas LHRH

Abarelix fue el primer antagonista aprobado para el tratamiento del CAP, pero debido a las reacciones anafilácticas que ocasionó, fue retirado del mercado de los Estados Unidos en 2005. Degarelix fue aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) en 2008. Actúa como antagonista del receptor LHRH en la hipófisis. Es un agente de tercera generación que bloquea la liberación de FSH y LH sin causar efecto “llamarada” con su primera administración, ni “microllamaradas” con las aplicaciones posteriores (administración mensual)³¹. La disminución del APE en un 90% se logra en promedio a los 56 días (ocho semanas)³². Se aplica por vía SC, su liberación es bifásica (fase inicial rápida y la siguiente lenta) y es dosis dependiente. La dosis inicial aprobada es de 240 mg y las posteriores son de 80 mg³¹. El metabolismo es hepático, sin interacciones farmacológicas al no existir bloqueo del sistema CYP450 (aunque se requiere vigilancia estrecha en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C). Aproximadamente de 20% a 30% se elimina a través de la orina y no se requiere ajuste de dosis en pacientes con daño renal ni de acuerdo al peso³³.

Crawford³⁴ reportó la eficacia y tolerabilidad de degarelix a cinco años, extendiendo el estudio de Klotz³², en el que se

continuó el tratamiento con degarelix en pacientes que habían recibido leuprorelin o degarelix durante un año. Como resultado principal se observó que el beneficio demostrado de degarelix en la SLP en comparación con leuprorelin a un año, se mantuvo durante los cinco años del estudio. Se presentaron EA en 5% de los casos, siendo los más comunes dolor en el sitio de inyección, eritema e inflamación.

Antiandrógenos

Estos agentes no son útiles como monoterapia³⁵. CPA a dosis de 100 mg cada ocho a 12 horas tiene un efecto similar a DES, pero con menos eventos cardiovasculares. CPA se puede utilizar junto con DES (0.1 mg/día) como alternativa en aquellos pacientes en quienes ha fallado la terapia con agonistas de LHRH. Los antiandrógenos no esteroideos (flutamida, nilutamida y bicalutamida) se unen de manera competitiva a los receptores androgénicos intracitoplasmáticos e intranucleares. Generalmente no disminuyen los niveles de testosterona y pueden aumentarlos en caso de no utilizarse en conjunto con agonistas LHRH. Una ventaja de bicalutamida y nilutamida es que se administran una vez al día. El uso concomitante de estos agentes con agonistas LHRH ayuda a disminuir el efecto “llamada”.

Inhibidores de la esteroidogénesis adrenal

Para bloquear la producción androgénica adrenal se han utilizado varios medicamentos. Ketoconazol es un antifúngico que a dosis altas (400 mg cada ocho horas), da lugar a la inhibición de enzimas dependientes del sistema citocromo P450 (CYP450), el cual media la esteroidogénesis en testículos y glándulas adrenales. La administración de ketoconazol no es equivalente a la orquitectomía o a los estrógenos para lograr niveles de castración³⁶. Este tipo de inhibidores se ha usado como tratamiento secundario en pacientes con falla a la castración quirúrgica o médica, y se ha observado que aquellos con CAP metastásico presentan respuesta hasta en un 15% de los casos. Cuando se administran estos agentes es necesario el uso concomitante de corticosteroides, ya que existe riesgo de generar insuficiencia adrenal. La abiraterona es un inhibidor de CYP17 que se ha estudiado sobre todo en pacientes resistentes a castración³⁷.

Estrógenos

Tienen efecto ablativo mediante la inhibición de la producción de LHRH por el hipotálamo y la producción de LH por la hipófisis. Se ha postulado que los estrógenos inducen apoptosis en asociación con el factor de crecimiento tumoral (tumor growth factor) B1 (TGF- B1). El DES fue el primero de estos agentes en ser estudiado. Se reportaron niveles de castración similares a la OSB con dosis de 5 mg/día^{38,39}. Sin embargo, se asocia a eventos tromboembólicos y cardiovasculares, los cuales pueden ser serios^{39,40}, razón por la cual se suspendió su uso. En un estudio realizado en 2010 se reportó que DES actúa como un inhibidor de la actividad de la telomerasa en CPSC⁴¹. Se han realizado otros estudios con dosis menores de DES (1 a 3 mg/día) en conjunto con ácido acetilsalicílico o warfarina a dosis bajas, incrementando su seguridad y reduciendo la incidencia de eventos cardiovasculares a niveles similares a otros tipos de BA⁴².

El tratamiento de primera línea para el CAP metastásico es el BA a base de antiandrógenos, antagonista/agonista LHRH u OSB. Antes de cambiar a segunda línea (por elevación de APE), debe confirmarse que los niveles de castración son adecuados (< 50 ng/dl). Una vez documentado esto, se inicia el tratamiento alternativo. En segunda línea se incluye el retiro del antiandrógeno (con respuesta hasta en 30% de los pacientes), cambio de antiandrógeno como flutamida o nilutamida (posterior a bicalutamida), dosis altas de bicalutamida (150 mg cada 24 horas), adición de inhibidor de 5-alfa reductasa como finasterida o dutasterida, uso de un inhibidor no específico de CYP17A1 (como acetato de abiraterona) y un agente adrenolítico como ketoconazol con prednisona.

La secuencia y el tipo de agente dependerán del médico, y suelen estar están determinados por el perfil de EA. Algunos estudios han demostrado que esta segunda línea de tratamiento puede prolongar la SLP, pero no se ha reportado mejoría en cuanto a SG o supervivencia cáncer-específica⁴³. En general, se observa respuesta a esta segunda línea de tratamiento en 20% a 50% de los pacientes, con un tiempo de respuesta promedio de dos a ocho meses. Si durante el seguimiento el paciente continúa con elevación del APE, se puede pasar a la tercera línea de tratamiento, que consiste en estrógenos (como DES), poco utilizados por razones de seguridad cardiovascular según se comentó previamente.

El seguimiento tras el inicio del tratamiento hormonal con BA en pacientes con CAP metastásico debe realizarse cada tres con medición de APE, EDR y en caso de tener una buena respuesta, posibilidad de espaciarlo a cada seis meses; también se puede solicitar determinación de niveles de hemoglobina, creatinina y fosfatasa alcalina. Es importante mencionar que si llega a presentarse elevación del APE, deberán solicitarse estudios de extensión para evaluar la progresión de enfermedad, así como para dar pauta al tipo y momento de inicio del tratamiento subsiguiente^{44,45}.

El CAP metastásico eventualmente desarrolla resistencia al BAT, dando como resultado la necesidad de tratamiento secundario. Además, el uso continuo de BAT deriva en EA que afectan la calidad de vida y aumentan la morbilidad en estos pacientes. Por lo anterior, se ha estudiado la modalidad de terapia intermitente con el fin de evitar o retrasar estos eventos. Para mayor profundidad en el tema, ver capítulo VII.

Nuevas tendencias

Actualmente se lleva a cabo un estudio en el que se compara el uso de BAT y BAT + QT (docetaxel) en pacientes con CAP metastásico, vírgenes a tratamiento. A dos años de seguimiento se ha reportado mejoría importante en la supervivencia entre quienes reciben BAT + docetaxel, en comparación con BAT solo (69% vs. 52.5% respectivamente). También se ha reportado mayor beneficio en pacientes con enfermedad metastásica extensa (supervivencia a tres años 63.4% vs. 43.9% respectivamente). Aún no se tienen los resultados finales, puesto que el estudio finalizará en junio de 2015⁴⁶.

Puntos clave

- El tratamiento del CAP metastásico se realiza mediante el BA.

- En la actualidad existen diversos agentes farmacológicos para realizar el BA.
- La administración concomitante de antiandrógenos con agonistas LHRH ayuda a reducir el efecto “llamarada”.
- Los antagonistas LHRH como abarelix y degarelix no causan efecto “llamarada”.
- El uso de algunos agentes es limitado debido al riesgo elevado de EA, incluyendo eventos cardiovasculares serios.
- Se recomienda iniciar de manera temprana el BA, así como practicar el uso de intermitencia si las características del paciente lo permiten.

Referencias

1. SEER: Cancer Statistics Review - NCI, Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
2. Stephenson R, Stanford J. Population-based prostate cancer trends in the United States: patterns of change in the era of prostate-specific antigen. *World J Urol* 1997;15(6):331-335.
3. Amling C, Blute M, Bergstrahl E, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164(1):101-105.
4. Pound C, Partin A, Epstein J, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):395-406.
5. Laufer M, Pound C, Carducci M, et al. Management of patients with rising prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Urology* 2000;55(3):309-315.
6. Dillioglou O, Leibman B, Kattan M, et al. Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1997;50(1):93-99.
7. Pound C, Partin A, Eisenberger M, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-1597.
8. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
9. Klein EA, Jones JS. Management of prostate cancer (current clinical urology), 3th ed. Humana Press. 2012.
10. Isaacs J. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate* 1984;5(5):545-557.
11. Gomella L. Effective testosterone suppression for prostate cancer: Is there a best castration therapy? *Rev Urol* 2009;11(2):52-60.
12. Schellhammer P. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic cancer of the prostate. *Urology* 1996;47(5):622-628.
13. Imamoto T, Suzuki H, Akakura K, et al. Pretreatment serum level of testosterone as a prognostic factor in Japanese men with hormonally treated stage D2 prostate cancer. *Endocr J* 2001;48(5):573-578.
14. Matzkin H, Perito P, Soloway M. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72(12):3788-3792.
15. Ross R, Xie W, Regan M, et al. Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced prostate cancer: association between Gleason score, prostate-specific antigen level, and prior ADT exposure with duration of ADT effect. *Cancer* 2008;112(6):1247-1253.
16. Crawford E, Eisenberger M, McLeod D, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321(7):419-424.
17. Bertagna C, De Gery A, Hucher M, et al. Efficacy of the combination of nilutamide plus orchidectomy in patients with metastatic prostatic cancer. A meta-analysis of seven randomized double-blind trials (1056 patients). *Br J Urol* 1994;73(4):396-402.
18. Conteduca V, et al. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Current and emerging therapy strategies. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2014;92(1):11-24.
19. Heemers, H. Targeting androgen receptor action for prostate cancer treatment: Does the post-receptor level provide novel opportunities? *Int J Biol Sci* 2014;10(6):576-587.
20. Koocherkpoor S. Biological and clinical significance of androgens and androgen receptor in prostate cancer. *Int J Biol Sci* 2014;10(6):652-653.
21. Seidenfeld J, Samson D, Hasselblad V, et al. Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-577.
22. Sylvester J, Grimm P, Blasco J, et al. The role of androgen ablation in patients with biochemical or local failure after definitive radiation therapy: a survey of practice patterns of urologists and radiation oncologists in the United States. *Urology* 2001;58(2 suppl 1):65-70.
23. Gee W, Holtgrewe H, Albertsen P, et al. Practice trends in the diagnosis and management of prostate cancer in the United States. *J Urol* 1995;154(1):207-208.
24. Cassileth B, Soloway M, Vogelzang N, et al. Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology* 1989;33(5 suppl):57-62.
25. Schally A, Arimura A, Baba Y, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;43(2):393-399.
26. Waxman J, Man A, Hendry W, et al. Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotropin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6506):1387-1388.
27. Thompson I, Zeidman EJ, Rodriguez F. Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144(6):1479-1480.
28. Fowler J, Flanagan M, Gleason D, et al. Evaluation of an implant that delivers leuprolide for 1 year for the palliative treatment of prostate cancer. *Urology* 2000;55(5):639-642.
29. Fowler J, Gottesman J, Reid C, et al. Safety and efficacy of an implantable leuprolide delivery system in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):730-734.
30. Heyns C, Simonin M, Grosgeur P, et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226-231.
31. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore N, 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(11):1531-1538.
32. Van Poppel H, Tombal B, De la Rosette J, et al. 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;54(4):805-813.
33. Carter N, Keam S. Degarelix: A review of its use in patients with prostate cancer. *Drugs* 2014;74(6):699-712.
34. Crawford E, Shore N, Moul J, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology* 2014;83(5):1122-1128.
35. Seidenfeld J, Samson D, Hasselblad V, et al. Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a

systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132(7):566-577.

36. Trachtenberg J. Ketoconazole therapy in advanced prostatic cancer. J Urol 1984;132(1):61-63.
37. Ang J, Olmos D, de Bono J. CYP17 blockade by abiraterone: further evidence for frequent continued hormone-dependence in castration-resistant prostate cancer. Br J Cancer 2009;100(5):671-675.
38. Byar D, Corle D. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr 1988;7:165-170.
39. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet 1967;124(5):1011-1017.
40. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984;311(20):1281-1286.
41. Geier R, Adler S, Rashid G, et al. The synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES) inhibits the telomerase activity and gene expression of prostate cancer cells. Prostate 2010;70:1307-1312.
42. Azoulay L, Yin H, Benayoun S, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer. Eur Urol 2011;60:1244-1250.
43. Tewari AK, ed. Prostate cancer: A comprehensive perspective. London. Springer. 2013. 1110. Comparative Effectiveness of Treatment Alternatives for Localized Prostate Cancer Cooperberg, Matthew R.
44. Reynard J, Brewster S, Biers S. Prostate cancer: management of advanced disease hormone therapy. En: Oxford Handbook of Urology. 2013. 832.
45. En: Granados M, Herrera A, González M, editores. Manual de oncología: procedimientos médicos quirúrgicos. México. McGrawHill. 2010. http://www.smeo.org.mx/gaceta/2011/GAMOV10%20_3_2011.pdf consultado 1 mayo 2014
46. Carducci M, et al. E3805: CHARTED: Chemo-hormonal therapy versus androgen ablation randomized trial for extensive disease in prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00309985>

VI. Cáncer de próstata resistente a castración

Las muertes por CAP ocurren generalmente por las metástasis desarrolladas cuando la enfermedad se ha tornado resistente a la castración; históricamente la supervivencia promedio de los pacientes en este estadio es menor a dos años¹. En la tabla 1 se muestra el promedio de supervivencia calculado en pacientes con CPRC.

Al momento no se comprende plenamente el mecanismo exacto de la transición del CAP sensible a la castración a enfermedad resistente a la castración; sin embargo, descubrimientos recientes en investigación básica han aportado información valiosa. Hoy en día sabemos que, a pesar de mantener los niveles de castración, los RA permanecen activos e intervienen en el camino hacia la progresión del CAP²⁻⁴.

Este conocimiento ha generado el desarrollo de nuevos agentes que ayudan a disminuir la producción de andrógenos o a bloquear la función de los RA. Sin embargo, hay otros nuevos caminos biológicos que funcionan de manera independiente de los andrógenos y que resultan en CPRC⁵⁻¹¹. Con este entendimiento de la biología tumoral, existe la esperanza del desarrollo de nuevos tratamientos para mejorar la vida de los hombres con CPRC¹²⁻¹⁵. El tratamiento ha cambiado en la última década. Antes de 2004, los pacientes

Tabla 1 Supervivencia promedio calculada para pacientes con CPRC en diferentes escenarios

Escenario clínico	Supervivencia promedio (calculada)
Asintomático	
Sin metástasis	20 a 36 meses
Metástasis mínima	18 a 27 meses
Metástasis extensas	9 a 12 meses
Sintomático	
Metástasis mínima	14 a 16 meses
Metástasis extensas	9 a 12 meses

en este estadio sólo recibían tratamiento paliativo. Un ejemplo de estos avances terapéuticos es el estudio de Tannock, quien demostró que docetaxel mejoró la supervivencia en pacientes con CPRC⁴.

Mecanismos independientes del receptor androgénico

Los mecanismos independientes de la interacción andrógeno-receptor pueden estar asociados con la desregulación de la apoptosis a través de la desregulación de los oncogenes. Por ejemplo, con mucha frecuencia se han observado altos niveles de expresión de Bcl-2 en la progresión de CAP¹⁶. La regulación de la integridad del microtúbulo puede ser el mecanismo a través del cual Bcl-2 induce su efecto anti-apoptótico¹⁷⁻¹⁹. Es importante mencionar que es justamente a nivel de los microtúbulos donde la mayoría de los agentes quimioterapéuticos utilizados en CPRC ejerce su acción. También se ha observado que el gen supresor p53 presenta mutaciones con mayor frecuencia en CAP andrógeno-independiente. La sobreexpresión de Bcl-2 y p53 en especímenes de prostatectomía ha demostrado que estos sirven como predictores de un curso clínico más agresivo de la enfermedad²⁰⁻²². Existen otros estudios clínicos que han investigado las vías de Bcl-2¹³, el oncogén MDM2¹⁴ y el PTEN, un gen supresor que podría estar igualmente involucrado en el desarrollo de estos mecanismos¹⁵.

Mecanismos dependientes del receptor androgénico

La amplificación y la sobreexpresión del RA se observan en una tercera parte del tejido de CPRC, y pueden tener peso en la hipersensibilidad del RA^{17,19}. Algunas mutaciones del RA pueden provocar un cambio en la función del mismo^{11-13,16}. Al mismo tiempo existe un incremento intracelular de la conversión de andrógenos *in situ*^{20,21}, que puede ser secundario a un aumento de las enzimas intracelulares involucradas en la síntesis de andrógenos intracelulares²².

El hecho de que las mutaciones en el RA se encuentren sólo en ciertos grupos de células tumorales es insuficiente para responsabilizarlo del desarrollo de independencia del RA exhibida por la enfermedad en algunos pacientes²³. Las

mutaciones del RA pueden estar relacionadas con una supresión selectiva de antiandrógenos²³. El reciente descubrimiento de la fusión de genes entre el portador de andrógeno TMPRSS2 y la familia de oncogenes EGR-ETS²⁴, suscita la inquietud de si la regulación del oncogén tiene lugar a través de las vías de regulación de los andrógenos. Incluso en pacientes castrados, el tejido metastásico muestra repetidamente niveles más altos de andrógenos, sugiriendo un alto nivel de síntesis intracrina²²; esto es posible por el alto nivel de colesterol intraprostático, que puede activar la vía androgénica específica¹.

Nuevos agentes en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración

Docetaxel es un quimioterápico derivado de los taxanos que ha demostrado actividad sobre tumores sólidos con el que en el estudio realizado por Tannock en 2004 se reportó una media de supervivencia de 18.9 (17 a 21.2) meses y una supervivencia mayor a tres años de 18.6%. Este estudio marcó el inicio de una nueva era de tratamientos para el CPRC⁴.

Opciones hormonales

Abiraterona

El acetato de abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que actúa bloqueando la enzima citocromo P450c17 (CYP17). En un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, 1088 pacientes con CAP hormono-refractario (testosterona sérica < 50 ng/dl en terapia antiandrogénica previa), que no habían recibido QT, cuyo ECOG era de 0 a 1, fueron tratados con abiraterona (1000 mg) más prednisona (5 mg dos veces al día)²⁵. Los criterios de valoración primarios del estudio fueron la SG y la SLP radiológica. Se programaron cuatro análisis secuenciales.

Al segundo análisis, después de una mediana de seguimiento de 22.2 meses, el estudio fue detenido y se rompió el ciego en virtud de una eficacia y seguridad comprobadas determinadas por el comité de evaluación. En ese momento, la SLP radiológica fue en promedio de 16.5 vs. 8.3 meses (Riesgo 0.53; IC 95% 0.45-0.62; $p < 0.001$). La SG no alcanzó el valor pree especificado ($p < 0.001$), pero existió una tendencia a favor de abiraterona (Riesgo 0.75; IC 95% 0.61-0.93; $p = 0.01$). Además, en los pacientes del grupo de abiraterona se demostró un tiempo promedio significativamente más prolongado para la utilización de opioides, inicio de la QT, disminución de ECOG y progresión de APE²⁵.

En un estudio de pacientes con CAP metastásico y progresión clínica o bioquímica después del tratamiento con docetaxel ($n = 1195$), los participantes fueron distribuidos de forma aleatoria en razón 2:1 para recibir abiraterona (1000 mg, $n = 797$) o placebo ($n = 398$) por vía oral una vez al día. Ambos grupos recibieron prednisona (5 mg) dos veces al día²⁶. Después de un seguimiento promedio de 12.8 meses, el estudio fue detenido cuando en el análisis intermedio se demostró una ventaja en la SG a favor de abiraterona. El reporte final fue publicado con un seguimiento promedio de 20.2 meses. La SG promedio fue de 15.8 meses en el grupo de abiraterona vs. 11.2 meses en el grupo placebo (Riesgo 0.74; IC 95% 0.64-0.86; $p < 0.0001$). Abiraterona mostró un efecto mineralocorticoide, produciendo un incremento en

la retención de líquidos, edema, hipocaliemia e hipertensión.

Enzalutamida

Este inhibidor del RA ha demostrado un incremento en la supervivencia en pacientes que han progresado a terapia de supresión androgénica y a docetaxel. En un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, 1129 pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en proporción 2:1 para recibir enzalutamida (160 mg/día por vía oral) o placebo²⁷. Después de un seguimiento promedio de 14.4 meses, el estudio fue detenido durante el único análisis intermedio planeado, debido a mejoría notoria en la SG. El resultado principal favoreció a enzalutamida (SG promedio 18.4 meses vs. 13.6 meses; HR 0.63; IC 95% 0.53-0.75; $p < 0.001$). Además, la calidad de vida (evaluada mediante el cuestionario FACT-P) fue superior en el grupo de enzalutamida. Con respecto a la seguridad del tratamiento, cinco pacientes del grupo de enzalutamida (de un total de 800), experimentaron crisis convulsivas frente a ninguno del grupo placebo; sin embargo, la relación con enzalutamida no fue clara. Dos de estos pacientes tenían metástasis cerebrales, uno había recibido lidocaína intravenosa y en otro las crisis fueron retrasadas, no observadas.

El grupo de pacientes con CAP metastásico resistente a la castración tiene un comportamiento muy heterogéneo, lo que hace difícil establecer un pronóstico y tiempo de persistencia de sensibilidad hormonal. Algunas características consideradas como de mal pronóstico en pacientes con enfermedad ósea sintomática incluyen: ECOG alto, fosfatasa alcalina elevada, creatinina sérica anormal y un periodo corto (< 1 año) de progresión a la terapia hormonal²⁸. El nivel de elevación del APE al momento de iniciar la terapia en pacientes con recaída o resistentes a la castración no ha exhibido significación pronóstica²⁹. Algunos pacientes que han progresado a BA combinado pueden responder a varias terapias de segunda línea hormonal. Aminoglutetimida, hidrocortisona, progesterona, ketoconazol y combinaciones de estas terapias han demostrado respuestas en la disminución del APE que oscilan entre 14% y 60%, y respuesta clínica de hasta 25%. La duración de estas respuestas alcanzó entre dos y cuatro meses³⁰.

Inmunoterapia

Sipuleucel-T

Esta inmunoterapia activa celular ha demostrado incrementar la SG en pacientes con CAP metastásico hormono-refractario. Se produce a través de la obtención de células mononucleares autólogas de sangre periférica que se exponen *ex vivo* a una proteína de fusión recombinante (PA2024), la cual está compuesta por fosfatasa ácida prostática fusionada a factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos. Los EA observados con este agente son debidos a la liberación de citocinas e incluyen escalofríos, fiebre, cefalea, mialgia, edema y síntomas semejantes a los de influenza; usualmente se presentan durante las primeras 24 horas de la infusión³¹.

En el estudio IMPACT (*Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment*), 512 pacientes con enfermedad metastásica hormono-refractaria fueron asignados en

Tabla 2**Escenario 1. CPRC asintomático y no metastásico**

- Se recomienda observación.
- Continuar el BAT en pacientes con CPRC no metastásico (gE: C).
- Ofrecer tratamiento con antiandrógenos (flutamida, bicalutamida, nilutamida) o inhibidor de la síntesis de andrógenos de primera generación (ketoconazol + esteroide). Se puede ofrecer este tipo de tratamiento a aquellos pacientes con CPRC no metastásico que no deseen ser manejados con observación (gE: C).
- No ofrecer QT sistémica ni inmunoterapia a pacientes con CPRC fuera del contexto de un estudio clínico (gE: C).

Escenario 2. CPRC asintomático o mínimamente sintomático sin QT previa con docetaxel

- Se puede ofrecer abiraterona + prednisona, docetaxel o sipuleucel T a pacientes con CPRC asintomático o mínimamente sintomático, con buen estado general y sin QT previa con docetaxel (gE: A-abiraterona; B-docetaxel y B-sipuleucel T).
- Ofrecer antiandrógenos de primera generación (ketoconazol + esteroide) u observación a aquellos pacientes con CPRC asintomático o mínimamente sintomático, con buen estado general, sin QT previa con docetaxel, que no puedan recibir alguna de las terapias estándar (gE: C).

Escenario 3. CPRC sintomático, con buen estado general, sin QT previa con docetaxel

- Ofrecer tratamiento con docetaxel a pacientes con CPRC sintomático y buen estado general (gE: B).
- Se puede ofrecer abiraterona + prednisona a pacientes con CPRC sintomático, con buen estado general y sin QT previa con docetaxel (gE: C).
- Se puede ofrecer también ketoconazol + esteroide, mitoxantrona o terapia con radionúclidos en aquellos pacientes con CPRC sintomático, con buen estado general, sin QT previa con docetaxel, que no puedan o quieran recibir alguna de las terapias estándar (gE: C-ketoconazol; B-mitoxantrona; C-terapia con radionúclidos).
- Se debe ofrecer radio-223 a pacientes con metástasis óseas por CPRC, con buen estado general, sin QT previa con docetaxel y sin enfermedad visceral conocida (gE: B).
- No ofrecer tratamiento con estramustina o sipuleucel T a pacientes con CPRC sintomático, con buen estado general, sin QT previa con docetaxel (gE: C).

Escenario 4. CPRC sintomático, con pobre estado general, sin QT previa con docetaxel

- Se puede ofrecer abiraterona + prednisona a pacientes con CPRC sintomático, con pobre estado general y sin QT previa con docetaxel (gE: C).
- Se puede ofrecer también ketoconazol + esteroide o terapia con radionúclidos a aquellos pacientes con CPRC sintomático, con pobre estado general, sin QT previa con docetaxel, que no pueden o no están dispuestos a recibir abiraterona + prednisona (gE: C).
- Se puede ofrecer tratamiento con docetaxel o mitoxantrona a pacientes con CPRC sintomático, con pobre estado general, sin QT previa con docetaxel, seleccionados específicamente, cuando el estado general está directamente relacionado con el cáncer (opinión de expertos).
- Se puede ofrecer radio-223 a pacientes con metástasis óseas sintomáticas por CPRC, con pobre estado general, sin QT previa con docetaxel y sin enfermedad visceral conocida, en casos seleccionados y específicamente cuando el estado general está relacionado directamente con los síntomas causados por las metástasis óseas (opinión de expertos).
- No ofrecer tratamiento con sipuleucel T a pacientes con CPRC sintomático, con pobre estado general, sin QT previa con docetaxel (gE: C).

Escenario 5. CPRC sintomático, buen estado general y QT previa con docetaxel

- Se puede ofrecer abiraterona + prednisona, cabazitaxel o enzalutamida a pacientes con CPRC sintomático, con buen estado general y QT previa con docetaxel. Si el paciente recibió abiraterona + prednisona previo a docetaxel, entonces ofrecer cabazitaxel o enzalutamida (gE: A-abiraterona; B-cabazitaxel; A-enzalutamida).
- Se puede ofrecer también ketoconazol + esteroide a pacientes con CPRC sintomático, con buen estado general, con QT previa con docetaxel, que no pueden recibir abiraterona + prednisona, cabazitaxel o enzalutamida (gE: C).
- Se puede ofrecer nuevamente docetaxel a pacientes con CPRC sintomático, con buen estado general, que tuvieron una buena respuesta a QT previa con docetaxel pero suspendieron el tratamiento por efectos adversos reversibles (gE: C).
- Se debe ofrecer radio-223 a pacientes con metástasis óseas sintomáticas por CPRC, con buen estado general, que ya recibieron QT con docetaxel y sin enfermedad visceral conocida (gE: B).

Escenario 6. CPRC sintomático, con pobre estado general y QT previa con docetaxel

- Ofrecer cuidados paliativos a pacientes con CPRC sintomático, con pobre estado general y QT previa con docetaxel. De manera alternativa, en casos cuidadosamente seleccionados se puede ofrecer tratamiento con abiraterona + prednisona, enzalutamida, ketoconazol + esteroide o terapia con radionúclidos (opinión de expertos).
- No se debe ofrecer QT sistémica o inmunoterapia a pacientes con CPRC con pobre estado general que ya recibieron QT con docetaxel (opinión de expertos).

Cuidados óseos

- Ofrecer tratamiento preventivo (ej. calcio suplementario, vitamina D) para fracturas y eventos óseos en pacientes con CPRC (gE: C).
- Se puede elegir entre denosumab o ácido zoledrónico como tratamiento preventivo de eventos relacionados con el esqueleto en algunos pacientes seleccionados, con metástasis óseas (gE: C).

forma aleatoria en razón 2:1 para recibir sipuleucel-T ($n = 341$) o placebo ($n = 171$), por vía intravenosa durante 60 minutos cada dos semanas para un total de tres dosis³². Los pacientes con metástasis viscerales, fracturas patológicas o ECOG > 1 fueron excluidos. A quienes progresaron en el grupo placebo se les ofreció sipuleucel-T criopreservado (63.7% de los pacientes en ese grupo lo recibieron). Los criterios primarios de valoración fueron tiempo a la progresión de la enfermedad y tiempo al desarrollo de dolor óseo, pero fueron modificados antes de que se rompiera el ciego, debido a las diferencias en la supervivencia observadas en dos estudios previos con diseño similar³². Tras un seguimiento promedio de 34.1 meses, la mortalidad general fue de 61.6% en el grupo de sipuleucel-T vs. 70.8% en el grupo placebo (IP 0.78; IC 95% 0.61-0.98, $p = 0.03$). Sin embargo, no fue posible correlacionar la mejoría en la supervivencia con cambios medibles en el tumor. Existen otros dos estudios pequeños realizados por el mismo grupo con iguales resultados^{33,34}.

El radio-223 es una terapia con indicación en la enfermedad ósea metastásica, pero al momento no está disponible en México¹⁰.

Varios términos diferentes se han usado para describir la recaída del CAP después de un BA inicial, entre ellos CAP hormono-refractario, CAP andrógeno-independiente o CAP hormono-independiente. Los criterios para la definición son³⁵:

- Testosterona sérica en niveles de castración < 50 ng/ml o 1.7 nmol/l.
- Tres determinaciones consecutivas de APE (al menos con una semana de diferencia), que reporten un aumento de 50% o más del nadir y con APE > 2 ng/ml.
- Progresión del APE a pesar de las manipulaciones hormonales habituales: progresión o aparición de dos o más lesiones óseas o en tejidos blandos (por RECIST), con nódulos ≥ 2 cm de diámetro.
- Cualquiera de los dos siguientes: suspensión de un antiandrógeno por al menos seis semanas en bicalutamida o haber efectuado alguna manipulación hormonal secundaria.

De acuerdo con las guías de la AUA 2014, el objetivo primordial de la identificación de este estadio en la evolución del CAP, es el enfoque hacia el tratamiento. Para este fin se

han desarrollado varios escenarios clínicos que se encuentran en la práctica cotidiana, cada uno de los cuales se presenta a manera de una guía de tratamiento³⁵ (escenarios 1 a 6, tabla 2).

Puntos clave

- Los pacientes que evolucionan a CPRC experimentan deterioro progresivo y desarrollan metástasis a distancia.
- Actualmente se cuenta con diversos fármacos que mejoran la SG y logran remisión transitoria de la enfermedad en pacientes con CPRC.
- En pacientes con CPRC es importante y obligado determinar el avance de la enfermedad y ofrecer tratamiento de acuerdo al escenario correspondiente.
- El BA no debe suspenderse al agregar nuevos tratamientos, pues buena parte de las células tumorales seguirá siendo andrógeno-dependiente.
- Se debe continuar la investigación en este campo para lograr un mayor entendimiento de la resistencia a la castración y encaminar mejor los tratamientos.

Referencias

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2012;62:10.
2. Montgomery R, Mostaghel E, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res 2008;68:4447.
3. Mohler J, Titus M, Bai S, et al. Activation of the androgen receptor by intratumoral bioconversion of androstanediol to dihydrotestosterone in prostate cancer. Cancer Res 2011;71:1486.
4. Tannock I, De Wit R, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Eng J Med 2004;351:1502.
5. Petrylak D, Tangen C, Hussain M, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1513.
6. Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Eng J Med 2012;367:1187.

7. De Bono J, Logothetis C, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
8. Kantoff P, Higano C, Shore N, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
9. De Bono J, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147.
10. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213.
11. Taplin M, Bubley G, Shuster T, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995;332(21):1393-1398.
12. Visakorpi T, Hytytinen E, Kovisto P, et al. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen withdrawal. *J Urol* 1995;153:379A.
13. Chi K, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009;56(4):594-605.
14. Attard G, Cooper C, De Bono J. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009;16(6):458-462.
15. Schröder F. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008;53(6):1129-1137.
16. Haldar S, Basu A, Croce C. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997;57(2):229-233.
17. Stapleton A, Timme T, Gousse A, et al. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997;3(8):1389-1397.
18. Bauer J, Sesterhenn I, Mostofi F, et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996;156(4):1511-1516.
19. Theodorescu D, Broder S, Boyd J, et al. Bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;158(1):131-137.
20. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997;8(1):11-19.
21. Chi K. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005;23(1):33-37.
22. Zhang Z, Li M, Wang H, et al. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100(20):11636-11641.
23. Verhagen P, Van Duijn P, Hermans K, et al. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *J Pathol* 2006;208(5):699-707.
24. Ruijter E, Van de Kaa C, Miller G, et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999;20(1):22-24.
25. Ryan C, Smith M, De Bono J, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-148.
26. Cassinello J, Climent MA, González del Alba A, Mellado B, Virizuela JA. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014 Dec;16(12):1060-6. doi: 10.1007/s12094-014-1225-3.
27. Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-1197.
28. Fossá S, Dearnaley D, Law M, et al. Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate. *Ann Oncol* 1992;3(5):361-366.
29. Kelly W, Scher H, Mazumdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(4):607-615.
30. Small E, Vogelzang N. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15(1):382-388.
31. Hall S, Klotz L, Pantuck A, et al. Integrated safety data from 4 randomized, double blind, controlled trials of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in patients with prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):877-881.
32. Mouraviev V, Mariados N, Albala D, et al. The Rationale for Optimal Combination Therapy With Sipuleucel-T for Patients With Castration-resistant Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2014;16(3):122-30. Review.
33. Higano C, Schellhammer P, Small E, et al. Integrated data from 2 randomized, double blind, placebo controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115(16):3670-3679.
34. Small E, Schellhammer P, Higano C, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3089-3094.
35. Cookson M, Roth V, Dahm P, et al. Castration resistant prostate cancer: AUA guideline. American Urological Association Education and Research. 2014.

VII. Bloqueo androgénico intermitente

El BAI consiste en alternar fases de BA con períodos sin tratamiento en pacientes con CAP. El BAC es aceptado como tratamiento del CAP metastásico desde la década de los 40 del siglo pasado; en ese entonces se realizaba con estrógenos. En 1980 se inició la era de los análogos de LHRH, los cuales sustituyeron a la opción previa, pues ésta presentaba EA cardiovasculares.

El BAI es una terapia sumamente efectiva independientemente de cómo se realice; suele asociarse a diversas manifestaciones colaterales como depresión, sarcopenia, bochornos, pérdida de la libido, disfunción erétil y osteopenia, entre otros. El primer antecedente clínico del uso de esta estrategia, data de mediados de la década de los 80, antes del advenimiento del APE y fue realizado en el Hospital Memorial de Nueva York por Klotz, quien estudió a 20 pacientes con CAP avanzado quienes recibieron DES hasta obtener respuesta clínica con suspensión posterior del medicamento hasta la reaparición de los síntomas. Los objetivos principales del estudio fueron disminuir los EA del tratamiento y mejorar la calidad de vida.

Entre los resultados principales se observó que la progresión de la enfermedad ocurrió en promedio ocho meses después de la suspensión del tratamiento; quizás un dato más relevante fue que al reiniciar el tratamiento, todos los pacientes experimentaron nuevamente una respuesta clínica rápida. En relación a la calidad de vida, nueve de cada 10 pacientes previamente “potentes” recuperaron esta capacidad durante la etapa sin bloqueo¹.

Casi simultáneamente, Akakura y Bruchovsky en un estudio en ratones demostraron que la dependencia del CAP a andrógenos tuvo más duración (aproximadamente tres veces mayor) cuando los ratones fueron expuestos al bloqueo hormonal de manera intermitente en comparación con los ratones castrados²⁻⁴. Este estudio condujo a formular la hipótesis de que *el bloqueo hormonal intermitente retarda la*

progresión andrógено independiente. Poco tiempo después, otro estudio clínico aleatorizado identificó que el BAI puede reducir en forma significativa la cromogranina A como marcador sérico de diferenciación neuroendocrina (no hormono-sensible), cuando se compara con el BAC⁵. Yu reportó un riesgo relativo de 2.14 ($p = 0.032$) de desarrollar osteoporosis en sujetos con BAC comparado con BAI⁶.

Los resultados de los estudios anteriores indicaron que el BAI era factible como modalidad terapéutica, pues tanto a nivel experimental como clínico se mantenía la respuesta al bloqueo hormonal, mejoraba potencialmente la calidad de vida y disminuían los costos del tratamiento.

Actualmente existe evidencia de la efectividad del BAI. Se han realizado múltiples estudios tratando de definir su seguridad y eficacia en pacientes con CAP en diferentes estudios, con distintos tipos de fármacos y diversos criterios de inicio, suspensión y reinicio del bloqueo. A continuación se describen los resultados de una revisión sistemática⁷ que reporta los hallazgos de nueve estudios aleatorizados y controlados, con grupos de estudio de características iniciales similares y descripción de las maniobras de intervención, con uniformidad del reporte de los resultados que incluyen SG o tiempo transcurrido hasta la progresión bioquímica o radiológica y con descripción del tiempo de seguimiento.

Los nueve estudios incluyeron a 5 508 pacientes. No se encontraron diferencias significativas en los tiempos hasta los desenlaces en ninguno de los grupos de estudio. El cociente de riesgo para la SG fue de 1.02 (IC 95% 0.94-1.11) para el BAI vs. BAC y para la SLP 0.96 (IC 95% 0.76-1.20). Es importante destacar que el BAI fue superior en algunos aspectos de calidad de vida como la función sexual, la actividad física y el bienestar general del paciente. Las limitaciones de estos estudios fueron la heterogeneidad de las poblaciones y la inclusión de enfermedad metastásica y recurrencia bioquímica después de PR o RT; además, no se reportaron niveles de testosterona y los esquemas utilizados fueron diferentes como BA completo o únicamente administración de un análogo LHRH.

En otra revisión sistemática, Abrahamsson⁸ analizó 19 estudios fase 2 y ocho fase 3, en los que encontró gran variabilidad en los tiempos con y sin tratamiento (3 a 6.64 meses y 0.7 y 12.7 meses, respectivamente), y en las cifras de APE para indicar la suspensión y reinicio del tratamiento.

Sciarra⁹ llevó a cabo una revisión crítica de siete estudios fase 3, en su mayoría incluidos en las revisiones previas. Estos investigadores hallaron que los pacientes pasan más tiempo con bloqueo que sin él, siendo similares los resultados oncológicos con ambas modalidades y modesta la mejoría en la calidad de vida.

Particular atención merecen los estudios SWOG 9346 y NCIC PR-7 pues incluyeron una población homogénea y contaron con diseño de no inferioridad entre el BAI y el BAC. En ambos el tratamiento inicial fue de ocho meses con BAC y períodos variables sin bloqueo, estos últimos determinados por un APE < 4 ng/ml o la ausencia de datos objetivos de progresión con seguimiento cada uno a dos meses. Cuando en un período de dos a tres meses el APE se incrementaba más allá del límite establecido (20/10 ng/ml), se reiniciaba el BAC.

En el estudio SWOG participaron 1 535 pacientes con cáncer metastásico¹⁰. Los resultados no fueron concluyentes para demostrar la no inferioridad del BAI vs. BAC en términos de SG. En presencia de enfermedad mínima (metástasis

en columna, pelvis y/o ganglios linfáticos), hubo una supervivencia promedio inferior en BAI (5.4 vs. 6.9 años), y los pacientes con enfermedad extensa (metástasis en costillas, huesos largos y viscerales) tuvieron una SG similar en ambos grupos (4.9 BAI vs. 4.4 años BAC). Al analizar subgrupos de pacientes con y sin dolor, aquellos asintomáticos tuvieron una SG promedio similar en ambos grupos (5.7 vs. 6 años) y en quienes presentaron dolor, la SG fue mejor con BAC.

El estudio NCIC PR-7, que incluyó a 1386 pacientes con progresión posterior a RT, si logró establecer la no inferioridad del BAI comparado con el BAC en pacientes con enfermedad no metastásica. El análisis del grupo de hombres con suma de Gleason entre 8 y 10 reveló una diferencia no estadísticamente significativa en la SG promedio a favor del BAC. El desarrollo de CPRC se observó en 29% con BAI y 34.9% con BAC (riesgo relativo 0.81; IC 95% 0.68-0.98; $p = 0.03$).

Con respecto a la mejoría de la calidad de vida, en seis de los nueve estudios del reporte de Niraula⁷ se encontraron diferencias utilizando cuestionarios validados a este respecto. Los pacientes que recibieron BAI tuvieron mejores calificaciones en algunos dominios de los cuestionarios como disfunción sexual, bochornos y capacidad física, pero únicamente se reportó una mejor calidad de vida global con BAI en un estudio¹¹.

Recuperación de niveles normales de testosterona

A pesar de que uno de los objetivos del BAI es la recuperación de los niveles de testosterona y disminuir así los EA de su deficiencia, muy pocos estudios han analizado este aspecto, uno de ellos encontró que 90% de los pacientes alcanzaron niveles normales de testosterona, en promedio 12.9 semanas después de la suspensión de un análogo LHRH¹². En este mismo rubro, otro estudio encontró que la tasa de recuperación disminuye a medida que el número de ciclos aumenta¹³. Pocos médicos vigilan este aspecto. Zlotta encontró que sólo al 3% de estos sujetos se les determina regularmente la testosterona sérica, al 21% una vez, al 50% sólo ante elevación del APE y al 26% nunca¹⁴.

Teóricamente, la afección de la calidad de vida depende de la disminución casi absoluta de los andrógenos circulantes y sorprende que este aspecto no haya sido investigado con mayor profundidad. Se ha demostrado en algunos estudios que la recuperación de los niveles séricos de testosterona es muy variable y puede requerir incluso años; hay evidencia de que algunos pacientes de edad avanzada nunca logran recuperarlos.

Con respecto a los factores pronósticos, Vallancien ha sugerido que no son candidatos a BAI aquellos enfermos que inicialmente presentan grandes masas tumorales, numerosos ganglios positivos, metástasis óseas, TDAPE < 9 meses y APE inicial > 100 ng/ml o dolor severo¹⁵. Keizman analizó la progresión del CAP durante BAI en un estudio fase 2, realizado en 96 pacientes con falla bioquímica. En este análisis fueron identificados como factores significativos independientes los siguientes: el TDAPE basal 3 6 vs. < 6 meses (RR: 2.17; $p = 0.047$), el TDAPE durante el primer intervalo sin bloqueo 3 3 vs. < 3 meses (RR: 2.4; $p = 0.05$) y el nadir del

APE durante el primer ciclo de tratamiento < 0.1 vs. ≥ 0.1 ng/ml (RR: 4.7; $p = 0.0019$)¹⁶.

En otro estudio prospectivo, fase 2, realizado por Sciarra¹⁷ que incluyó 84 pacientes con progresión bioquímica luego de PR se identificaron como factores independientes de riesgo de progresión clínica o desarrollo de CPRC, la suma de Gleason al momento de la cirugía, el primer nadir del APE en la primera fase del bloqueo hormonal < 0.4 vs. ≥ 0.1 ng/ml (RR: 2.5; $p = 0.01$) y la duración de la primera etapa sin bloqueo ≥ 24 vs. 48 meses (RR: 3.0; $p = 0.01$).

A pesar de lo anteriormente mencionado, aún están pendientes los criterios para definir una clara respuesta usando los parámetros señalados⁹.

En forma paralela, nuevos fármacos como los antagonistas LHRH abarelix y degarelix han sido evaluados en estudios multicéntricos. Por ejemplo, degarelix administrado por seis meses, seguido de períodos sin medicamento condujo a mejoría en la función sexual, incremento progresivo en los niveles de testosterona sérica y supresión concomitante de APE¹⁸.

Otros agentes que también han sido evaluados en el manejo de estos pacientes incluyen a los inhibidores de la 5a-reductasa (finasterida, dutasterida), los cuales administrados durante el periodo sin bloqueo han llegado a duplicar la duración de éste^{19,20}, lo que hace evidente la necesidad de seguir explorando otras estrategias terapéuticas para mejorar el control y calidad de vida de los pacientes.

Por último, la EAU establece en sus guías clínicas desde 2012 que “el BAI es en la actualidad ampliamente utilizado en pacientes con CAP y no debe ser considerado como una estrategia en investigación”. Esto porque de acuerdo a los estudios fase 3, los beneficios del BAI en comparación con el BAC, a pesar de ser modestos, son compensados por su menor toxicidad con una SG similar y, a pesar de que los beneficios en la calidad de vida son escasos o ausentes, la intermitencia es mejor tolerada y tiene beneficios en la función sexual²¹. La AUA todavía no ha incluido al BAI en sus guías clínicas²². Por último, las guías de ASCO señalan que la evidencia sigue siendo insuficiente para utilizar el BAI fuera de estudios de investigación²³.

Puntos clave

- El BAI tiene como objetivos retrasar el CPRC y, por ende, mejorar la SG, la calidad de vida y disminuir los costos del tratamiento.
- Hasta el momento no hay evidencia uniforme de que el BAI retarde el CPRC, pero al menos es tan efectivo como el BAC.
- Aún está por establecerse si existe alguna subpoblación de pacientes con CAP que se beneficie en mayor o menor medida con esta modalidad de tratamiento.
- Las guías clínicas de la EAU desde 2012 establecen que el BAI se utiliza ampliamente en la actualidad en pacientes con CAP y no debe ser considerado como experimental.

Referencias

1. Klotz L, Herr H, Morse M, Whitmore W. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986;58:2546-2550.
2. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg S, et al. Effect of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. *Apoptosis and serum prostate-specific antigen*. *Cancer* 1993;71:2782-2790.
3. Bruchovsky N, Rennie P, Coldman A, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275-2282.
4. Sato N, Gleave M, Bruchovsky N, et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;58:139-146.
5. Sciarra A, Monti S, Gentile V, et al. Variation in chromogranin A serum levels during intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for prostate adenocarcinoma. *Prostate* 2003;55:168-172.
6. Yu E, Kuo K, Gulati R, et al. Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1864-1870.
7. Niraula S, Le L, Tannock I. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: A systematic review of randomised trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2029-2036.
8. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57:49-59.
9. Sciarra A, Abrahamsson P, Brausi M, et al. Intermittent androgen deprivation therapy in prostate cancer: A critical review focused on phase 3 trials. *Eur Urol* 2013;64:722-730.
10. Hussain, M, Tangen C, Berry D, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Eng J Med* 2013;368:1314-1325.
11. Salonen A, Taari K, Ala-Ops M, et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised Finn Prostate Study VII: Quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013;63:111-120.
12. Gulley J, Figg W, Steinberg S, et al. A prospective analysis of the time to normalization of serum androgens following 6 months of androgen deprivation therapy in patients on a randomised phase III clinical trial using limited hormonal therapy. *J Urol* 2005;173:1567-1571.
13. Tunn U, Kurek R, Kienle E, et al. Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171.
14. Zlotta A, Debruyne F. Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol* 2005;4(8):37-41.
15. Prapotnick D, Fizazi K, Escudier B, et al. A 10 year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2003;43:233-240.
16. Keizman D, Huang P, Anotonarakis E, et al. The change of PSA doubling time and its association with disease progression in patients with biochemically relapse prostate cancer treated with intermittent androgen deprivation. *Prostate* 2011;71:1608-1615.
17. Sciarra A, Cattarino S, Gentilucci A, et al. Predictors for response to intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients with biochemical progression after surgery. *Urol Oncol* 2013;31(5):607-14.
18. Boccon-Gibod L, Albers P, Morote J, et al. Degarelix as an intermittent androgen deprivation therapy for one or more treatment cycles in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66(4):655-63.
19. Scholz M, Jennrich R, Strum S, et al. Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period. *J Urol* 2006;175:1673-1678.
20. Arroyo J, Soto E, Muñoz M, et al. Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura. *Rev Mex Urol* 2012;72(4):182-196.

21. Heindenreich A, Bastian P, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology.
22. Thompson I, Brantley J, Aus G, et al. Prostate cancer. Guidelines for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. American Urological Association Education and Research. www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer.cfm
23. Loblaw D, Virgo K, Nam R, et al. American Society of Clinical Oncology. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guidelines. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605.

VIII. Comorbilidades relacionadas con el tratamiento del CAP, eventos adversos del BA y su prevención

La terapia de BA se encuentra indicada en diferentes fases y estadios del CAP, incluyendo enfermedad metastásica sintomática, falla o recaída bioquímica, enfermedad localmente avanzada, metástasis linfáticas y enfermedad sintomática¹⁻¹⁰. Actualmente, en Estados Unidos hay cerca de 2.8 millones de pacientes tratados con BA¹.

Si bien el tratamiento con BA ha demostrado su utilidad en diferentes fases del CAP, también tiene un perfil de EA muy variable de acuerdo con el paciente que lo recibe. Los EA del BA pueden ser desde muy ligeros e imperceptibles hasta graves con un impacto muy negativo en la calidad de vida, sobre todo de los pacientes jóvenes en quienes se observan los EA más severos^{1,11-13}. Los EA y complicaciones asociadas al BA son generalmente temporales durante el bloqueo hormonal y remiten al suspender el tratamiento farmacológico. Sin embargo, ocurren también en el organismo cambios irreversibles que pueden requerir manejo adicional, este último con impacto significativo tanto en el aspecto económico como funcional^{1-10,14}. Con base en lo anterior, antes de iniciar el tratamiento es muy importante comentar con el paciente los diferentes EA que pueden presentarse, así como explicar que esta modalidad de tratamiento puede durar varios años.

Con el objetivo de presentar los EA más frecuentes del BA, los dividiremos como se menciona a continuación: efecto llamarada, alteraciones de la termorregulación, disfunción sexual, efectos en la composición corporal y efectos psicológicos.

Efecto llamarada

Según se ha descrito previamente, este frecuente fenómeno consiste en una respuesta importante e inmediata al tratamiento, que semeja un aumento aparente de la actividad tumoral inducida por el propio tratamiento. Desde el punto de vista clínico, el paciente manifiesta empeoramiento brusco de los síntomas, sobre todo del dolor. El efecto se ha reportado hasta en 83% de quienes reciben tratamiento con BA, especialmente con agonistas LHRH. La estimulación de receptores a nivel hipofisario producida por estos agentes induce un incremento final en los niveles de testosterona, dando lugar al efecto. Con el fin de reducir este fenómeno se recomienda administrar de manera conjunta antiandrógenos durante el primer mes de tratamiento¹⁵.

Alteraciones de la termorregulación

Su frecuencia oscila entre 55 y 80% y se presentan alrededor de los tres meses de iniciado el BA^{1,3-5,11,16,17}. En este tipo de alteraciones se incluyen básicamente los bochornos, que pueden deberse al efecto de depleción de testosterona a nivel de hipotálamo o a una estimulación inapropiada del centro termorregulador localizado en la misma estructura^{1,11,16,18} con incremento de la norepinefrina y la serotonina, provocando vasodilatación periférica, principalmente en cuello y cara. Se asocian a ansiedad y taquicardia, con una duración variable que puede ir desde varios segundos hasta 20 minutos^{11,14,19} y se manifiestan como calor y rubor repentinio^{1-6,11,16-18}. Se trata de uno de los EA más frecuentes del BA que, a pesar de no ser potencialmente fatal, sí afecta significativamente la calidad de vida del paciente^{1-5,11,16-18}.

La terapia farmacológica para reducir este EA incluye inicialmente moduladores del receptor de estrógenos o dosis bajas de estrógenos¹. La primera opción es la medroxiprogesterona (20 mg diarios por 10 semanas); la segunda línea incluye CPA o acetato de megestrol (20 mg cada 12 horas por cuatro semanas)¹. Otra opción que recientemente se ha propuesto es el uso de degarelix como agente para la BA, puesto que ha demostrado menor incidencia de estos EA gracias a su efecto bloqueador de los receptores de GnRH, con mucho menor efecto vasomotor²⁰.

Disfunción sexual

Uno de los EA más frecuentes: se presenta en 50% a 100% de los casos. A este respecto es muy importante considerar las comorbilidades asociadas que presentan los pacientes con CAP (edad avanzada, diabetes, cardiopatía, neuropatía, niveles iniciales de testosterona libre, etc.), que afectan directamente su función sexual antes de iniciar el BA^{1-4,9,21}.

Los efectos en la sexualidad incluyen alteraciones de la libido^{1-5,9,16,21,22}, compromiso de la función eréctil, menor volumen de eyaculación y decremento en la fertilidad¹. Es muy importante discutir estos EA del tratamiento tanto con el paciente como con su pareja, pues la esfera sexual del cónyuge también se modifica^{3-5,9}.

Infortunadamente no se dispone de una opción de tratamiento farmacológico para la disminución de la libido, pues actualmente la única terapia es la suplementación de testosterona, contraindicada en pacientes con CAP y BA^{1,3,14}. Lo que se recomienda es apoyo psicológico por un terapeuta sexual, con el objeto de realizar ajustes en el ámbito psicoafectivo^{1,16,23}.

Para la infertilidad, la única opción es la preservación de semen antes del inicio del BA en caso de desear la procreación posterior^{10,24}. Se debe explicar al paciente la opción de manejo por una clínica multidisciplinaria de disfunción sexual que contemple modificaciones en la actividad sexual y apoyo psicológico complementario^{1-5,9,16,21}.

El tratamiento farmacológico está orientado solamente a la disfunción eréctil y sigue las recomendaciones de manejo estándar que incluyen como primera línea a los inhibidores orales de fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafil, udenafil y vardenafil), con esquemas de administraciones diarias como rehabilitación peniana o a demanda dependiendo de la preferencia del paciente^{1-5,14,16}. En caso de falla de los fármacos orales se puede optar por inyección de alprostadil como

segunda línea, con la opción de incluir fármacos asociados como fentolamina y papaverina (con EA aditivos que incluyen priapismo, fibrosis, hematomas e infección)^{1,5,9,16,21}. Finalmente, se cuenta con opciones alternativas como los aparatos de vacío, equipos de vibración peniana y prótesis peniana maleable o con reservorio, considerados como terapia de rescate para los casos que no responden a terapia farmacológica^{1,3-6,9,16,18,19}.

Composición corporal

Los cambios en la composición corporal se asocian directamente con los efectos de la deficiencia androgénica aguda inducida por el BA, teniendo impacto sistémico^{1,4,5,23}. Antes de iniciar esta modalidad de tratamiento se aconseja realizar una evaluación metabólica completa que incluya glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada, tolerancia a la glucosa, perfil de lípidos y presión arterial^{3-5,18}, determinar la DMO y aconsejar a los pacientes que aumenten su actividad física. Esto último puede incluir ejercicio supervisado de tipo aeróbico, dos veces por semana, con el fin de reducir el deterioro corporal asociado a la deficiencia androgénica^{1,17,25}. También es muy importante aconsejar a los pacientes modificar algunos hábitos cotidianos como reducir el consumo de alcohol y suspender el tabaquismo^{1,17,25,26}. A continuación se describen por aparatos y sistemas algunos de los principales EA del tratamiento con BA.

Efectos metabólicos/cardiovasculares

Los efectos del BA a este nivel inician con un incremento en la grasa corporal de hasta 10% y disminución de la masa muscular de hasta 3%. Lo anterior se puede explicar parcialmente por la resistencia a la insulina, que origina un aumento en los niveles de insulina plasmática en ayuno y leptina, hipercolesterolemia con elevación de LDL y triglicéridos con disminución de HDL e incremento de apolipoproteínas A-I y A-II. Estas anomalías metabólicas favorecen la formación de grandes placas de ateroma y su ruptura (posiblemente por activación de linfocitos Th1), así como mayor incidencia de síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (hasta 40%). A nivel cardíaco existe alargamiento del segmento QT en el electrocardiograma, isquemia miocárdica y mayor riesgo de muerte por insuficiencia cardíaca e infarto^{1,3-5,17}.

Con respecto al manejo de este tipo de condiciones en el paciente con CAP que recibe BA, si las medidas generales de modificación de hábitos y suspensión del tabaquismo no son suficientes, será necesario implementar manejo farmacológico a base de hipoglucemiantes, antiagregantes plaquetarios, antihipertensivos y estatinas.

Entre las distintas opciones para realizar el BA, los antagonistas han exhibido menor incidencia de eventos cardiovasculares por lo que si el paciente tiene diagnóstico o predisposición para el desarrollo de cardiopatía isquémica, la mejor opción sería un esquema a base de un agente de esta clase, por ejemplo degarelix^{3-5,7-9,14,16,17,26-28}. Estudios realizados con degarelix han demostrado que disminuye en 8.2% el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares en pacientes con CAP y enfermedad cardiovascular preexistente como angina de pecho, hipertensión, cardiopatía isquémica e infarto de miocardio^{1,7,9,14,16,29}. Por ejemplo, en un estudio comparativo de agonistas LHRH y degarelix llevado a cabo por Albertsen³⁰, en el grupo que recibió tratamiento con

degarelix fue menor el número de eventos cardiovasculares o muerte en comparación con el grupo tratado con agonistas LHRH (6.5% vs. 14.7% respectivamente), lo que significa una reducción de 56% en el riesgo de tales eventos o muerte.

Efectos musculoesqueléticos

Uno de los efectos negativos directos del BA se observa en los músculos y huesos, pues este tipo de terapia provoca mayor recambio óseo que lleva a menor DMO y favorece la aparición de osteoporosis; otro efecto asociado es el que ocurre a nivel del músculo estriado (sarcopenia)^{1,3-5,9,10,12,16,18}. Este tipo de EA se presenta de manera progresiva y en relación directa al tiempo de duración del BA. También aparece fatiga, disminución de la fuerza muscular y, por ende, mayor sedentarismo, situación que favorece la pérdida de minerales óseos (0.5 a 1% anual)^{1,3-5,24}. Los EA mencionados anteriormente elevan de manera importante el riesgo de fracturas no metastásicas (20% a 10 años) y la mortalidad asociada (30%)^{1,3-5,9,10,12,16,18}.

Con el fin de reducir este tipo de EA y los riesgos asociados, es muy importante identificar en forma temprana a los pacientes con mayor riesgo (BA > 3 años, edad avanzada, tabaquismo, IMC bajo, sedentarismo), para implementar las medidas preventivas pertinentes (ejercicio específico, suplemento de calcio [> 1200 mg/día] y vitamina D [> 400 UI/día])^{1,3-5,18}. Si se requiere manejo farmacológico, éste puede basarse en el uso de bisfosfonatos (clodronato 2080 mg/día, alendronato 80 mg/semana o zolendronato 4 mg cada tres semanas). También puede administrarse terapia blanco para protección ósea a base de denosumab (60 mg por vía SC cada seis meses), que por su mecanismo de acción (bloqueo del receptor RANKL) permite prevenir los efectos óseos como dolor y fracturas no metastásicas^{1,18}. Algunos investigadores han propuesto esquemas de BA con bicalutamida¹ en monoterapia, y el uso del BAI para disminuir la pérdida de masa muscular y de DMO, como alternativas a la castración quirúrgica o al BAT^{1,3-5}.

Efectos gastrointestinales

Estos eventos se presentan en aproximadamente 22% de los pacientes que reciben BA, sin que haya una explicación directa y clara de su causa. Entre los más frecuentes se encuentran: dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, náusea, vómito y anorexia^{1,3-5,9,23}. Es importante mencionar que la administración conjunta o neoadyuvante a RT incrementa su incidencia y severidad^{1,7,8,19}. Una situación importante para comentar en este apartado es que la mayoría de los fármacos utilizados para el BA se procesa en el hígado, provocando mayor hepatotoxicidad^{1,6,16,17}.

Efectos hematológicos

Es importante recordar que la testosterona ejerce un efecto directo en la médula ósea^{1,3-5,9,13,31}, lo que explica por qué el BA provoca una disminución en la hematopoyesis que ocasiona descenso de los niveles de hemoglobina con posibilidad incluso de síndrome anémico. Esta situación impacta negativamente la actividad física, incrementa la fatigabilidad, reduce el estado de bienestar y en forma global compromete la calidad de vida^{1,3-5,9}. En casos leves o moderados, la aplicación de eritropoyetina con suplementación de hierro oral puede ser suficiente para contrarrestar este

EA. Las opciones de tratamiento en los casos extremos o serios, consisten en suspensión del BA y transfusión sanguínea, aunque la aplicación de eritropoyetina con suplementación de hierro oral puede ser suficiente^{1,3-5,8}.

Efectos renales

Recientemente se ha identificado que el uso de BAT en CAP se asocia a insuficiencia renal aguda, que podría deberse a los cambios por la misma deprivación hormonal y en la composición corporal. En un estudio retrospectivo se encontró que en pacientes vírgenes a BAT que reciben agonistas LHRH, el riesgo de insuficiencia renal aguda se incrementa de 25% a 31%, en comparación con los pacientes sometidos a OSB³². Otro estudio calculó un aumento en el riesgo de insuficiencia renal de 4.4/1000 años-individuo con la utilización de cualquier esquema de BAT; sin embargo, se piensa que este riesgo es mayor con el uso de esquemas de antiandrógenos más agonistas de LHRH³³. Los informes disponibles sobre este EA son escasos y muy recientes, por lo que es necesario vigilar el desarrollo del mismo durante el seguimiento de los pacientes.

Efectos dermatológicos

Incluyen básicamente reacciones en el sitio de aplicación que comprenden irritación, hematomas, infección e inflamación.^{1,23,25,31} Específicamente con los antagonistas de LHRH se ha observado eritema, induración y prurito en el sitio de inyección, similar a una reacción alérgica local^{16,26}. Se recomienda una aplicación cuidadosa con el fin de evitar lesiones capilares durante la extracción de la aguja²⁹. Como manejo farmacológico se pueden prescribir analgésicos sistémicos o tópicos y antihistamínicos orales, aunque son pocos los casos que los requieren pues generalmente se trata de reacciones temporales que se resuelven en 24 a 48 horas^{1,4}.

Ginecomastia

Consiste en el crecimiento glandular mamario ocasionado por el BA. Se trata de un EA muy frecuente (32% a 72%), más común con el uso de antiandrógenos en monoterapia (75%) y menos frecuente con los agonistas LHRH (15%). A pesar de no ser potencialmente fatal, este efecto deteriora significativamente la calidad de vida del paciente a causa de la hipersensibilidad, el dolor y el cambio en la imagen corporal. Entre las opciones de tratamiento se encuentran la RT de la glándula mamaria (10 Gy), la administración de tamoxifeno (20 mg/día) y, en casos extremos, la resección quirúrgica^{34,35}.

Efectos psicológicos

Desde hace apenas unos años se empezó a evaluar el efecto que tiene el BA en los diferentes aspectos de la esfera psicológica de los pacientes^{9,11,17,26}, lo que se dificulta porque las evaluaciones son meramente subjetivas y los efectos dependen tanto del impacto del diagnóstico de CAP, como de la historia personal de cada paciente, las expectativas con respecto al tratamiento y el tipo e intensidad de los EA generados por el tratamiento^{1-3,8,12}.

El impacto psicológico que genera el deterioro en la calidad de vida causado por el BA es multifactorial, comprendiendo aspectos físicos y emocionales diversos, a los que se agregan los problemas cognitivos y psiquiátricos

previos^{1-3,8,12}. Entre los diferentes efectos directos del BA a nivel de funcionamiento cerebral se encuentran el decremento de funciones cognitivas como memoria y concentración e incremento en el riesgo de depresión, ansiedad y bradipsiquia^{9,11,26}. Otras alteraciones emocionales asociadas son irritabilidad y baja autoestima¹⁻⁵.

Para lograr un buen manejo de estas alteraciones se requiere un diagnóstico temprano sumado a una evaluación detallada del estado de ánimo y las funciones cognitivas, con el objetivo de establecer un apoyo psicológico adecuado oportuno y en caso necesario llegar hasta la administración de tratamientos farmacológicos¹.

Puntos clave

- Platicar con el paciente sobre las ventajas y desventajas del BA a fin de tomar una decisión informada y conjunta sobre el tratamiento.
- Recomendar cambios en los hábitos higiénico-dietéticos (alimentación adecuada, realizar ejercicio, suspender el tabaquismo, moderar el consumo de alcohol).
- Detectar oportunamente los EA del BA y administrar el tratamiento correspondiente.
- Valorar la conveniencia de la interconsulta con otras especialidades de acuerdo a cada caso individual y los EA experimentados.
- En caso necesario, proponer al paciente el inicio de terapia psicológica para ayudarle a enfrentar el proceso de su enfermedad y tratamiento.

Referencias

1. Kumar R, Barqani A, Crawford 2D. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol* 2005;7(5):537-543.
2. Sountoulides P, Rountos T. Adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: prevention and management. *Urology* 2013; article ID: 240108;1-8.
3. Keating N, O’Malley A, Freeman S, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448-4456.
4. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):572-83. doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.025.
5. Fanti S, Krause B, Weber W, Castellucci P; European Association of Nuclear Medicine (EANM). Re: Nicolas Mottet, Joaquim Bellmunt, Michel Bolla, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-83. *Eur Urol*. 2011 Nov;60(5):e37-8; author reply e39-41. doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.009.
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124-37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
7. Guyader C, Ceraline J, Gravier E, et al. Risk of hormone escape in a human prostate cancer model depends on therapy modalities and can be reduced by tyrosine kinase inhibitors. *PLoS ONE* 2012;7(8):1-10.

8. Mason M. Degarelix: a new hormonal treatment for prostate cancer. *Future Prescriber* 2009;10(1):11-15.
9. Phillips I, Shah S, Duong T, et al. Androgen deprivation therapy and the re-emergence of parenteral estrogen in prostate cancer. *Oncol Hematol Rev* 2014;10(1):42-47.
10. Shore N. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2013;5(1):11-24.
11. Doehn C, Sommerauer M, Jocham D, et al. Degarelix and its therapeutic potential in the treatment of prostate cancer. *Clinical Investigations in Aging* 2009;4:215-223.
12. Tai P, Amhad A, Koul R, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists for urinary obstruction in prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2013;7(9-10):648-650.
13. Soeyonggo T, Locke J, Del Giudice M, et al. National survey addressing the information needs of primary care physicians: Side effect management of patients on androgen deprivation therapy. *Can Urol Assoc J* 2014;8(3-4):227-234.
14. Horwitz A, Parker C, De Reijke T, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 2013;24(6):1-9.
15. Vis A, Van der Sluis T, Al-Itejawi H, et al. Risk of disease flare with LHRH agonist therapy in men with prostate cancer: Myth or fact? *Urol Oncol* 2015;(1):7-15.
16. Conteduca V, Aietta M, Amadori D, et al. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Current and emerging therapy strategies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92(1):11-24.
17. Frampton J, Lyseng K. Degarelix. *Drugs* 2009;69(14):1967-1976.
18. Gittelman M, Pommerville P, Persson B, 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.
19. National Institute for Health and Care Excellence 2014. Clinical Guideline 175;1-48.
20. Ozono S, Ueda T, Joshi S, et al. The efficacy and safety of Degarelix, a GnRH antagonist: a 12-month, multicenter, randomized, maintenance dose-finding phase II study in Japanese patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(6):477-484.
21. Koochekpour S. Biological and clinical significance of androgens and androgen receptor in prostate cancer. *Int J Biol Sci* 2014;10(6):652-653.
22. Braunstein L, Chen M, Loffredo M, et al. Obesity and the odds of weight gain following androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer* 2014;1-6.
23. Van Poppel H. Evaluation of degarelix in the management of prostate cancer. *Cancer Management and Research* 2010;2:39-52.
24. Boccon-Gibod L, Van der Meulen E, Persson B, et al. An update on the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2011;3(3):127-140.
25. Van Poppel H, Tomball B, De la Rosette J, et al. 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;54:805-815.
26. Dreicer R, Bajorin D, McLeod D, et al. New data, new paradigms for treating prostate cancer patients – VI: Novel hormonal therapy approaches. *J Urol* 2011;78:494-498.
27. Martin-Merino R, Johansson S, Morris T, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of coronary heart disease and heart failure in patients with prostate cancer: a nested case-control study in UK primary care. *Drug Saf* 2011;34(11):1061-1077.
28. Smith M, Klotz L, Persson B, et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. *J Urol* 2010;184(6):2313-2319.
29. Avila P, Campos A, Huerta J, et al. Guía de práctica clínica - Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en el segundo y tercer nivel de atención. México. Secretaría de Salud. 2009.
30. Albertsen P, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565-573.
31. Krahn M, Bremmer K, Luo J, et al. Health care costs for prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: treatment and adverse events. *Curr Oncol* 2014;21(3):457-465.
32. Gandaglia G, Sun M, Hu J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and acute kidney injury in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66(6):1125-32.
33. Lapi F, Azoulay L, Niazi M, et al. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. *JAMA* 2013;310(3):289-296.
34. Bautista C, Barroiu O, García E, et al. Treatment of gynecomastia in patients with prostate cancer and androgen deprivation. *Actas Urol Esp* 2014;38(1):34-40.
35. Dobs A, Darkes M. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2005;174(5):1737-1742.