

Eficacia del bloqueo hormonal en pacientes con cáncer de próstata avanzado

Luis Germán Lamm Wiechers,* Mario Solares Sánchez,* José Manuel Vivieros Elías,*
Pilar Mata Miranda,** Carlos Pacheco Gahbler,* Francisco Calderón Ferro***

RESUMEN

Introducción. Actualmente existen diferentes modalidades de bloqueo hormonal para el cáncer de próstata avanzado, que comprenden el empleo de análogos LHRH, orquiectomía bilateral o antiandrógenos, ya sean solos o en combinación. **Material y métodos.** Ciento treinta y ocho pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con bloqueo androgénico. Se evaluó el porcentaje de hormonodependientes, tiempo de progresión de acuerdo con factores de riesgo, y eficacia de la respuesta al tratamiento determinado por el porcentaje de disminución del APE inicial. **Resultados.** Respondieron al bloqueo androgénico, 96.3%. El porcentaje general de disminución del APE inicial fue de 91.2%. La monoterapia resultó mejor que el BAM ($p < 0.001$). Los pacientes hormonorrefractarios de alto riesgo progresaron significativamente más temprano (13.9 meses) y menor porcentaje de disminución del APE inicial (78.5%). Las metástasis óseas, el Gleason indiferenciado y los tratados inicialmente con bloqueo androgénico máximo, también progresaron más tempranamente. Sesenta y dos por ciento que recibieron ketoconazol más prednisona tuvieron respuesta inicial favorable, pero una duración corta y sobrevida de 5.56 meses. **Conclusiones.** El bloqueo hormonal es efectivo para el control de la enfermedad avanzada. Los factores pronósticos más importantes en la progresión de la enfermedad son el Gleason, las metástasis óseas y el porcentaje de disminución del APE.

Palabras clave: Deprivación androgénica, cáncer avanzado de próstata, metástasis óseas, suma de Gleason.

ABSTRACT

Introduction. Different androgen deprivation modalities for advanced prostate cancer exist, which include the use of LHRH analogs, bilateral orchiectomy, or antiandrogens, used alone or in combination. **Material and methods.** 138 patients with advanced prostate cancer treated with androgen deprivation. We evaluated the percentage of dependent hormone patients, time to disease progression due to risk factors, and efficiency of the treatment response by determination of the decreased percentage of the initial PSA. **Results.** We

* Médico residente de la División de Urología. ** Médico adscrito del Departamento de Investigación. *** Jefe de la división de Urología. División de Urología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Solicitud de sobretiros: Dr. Luis Lamm Wiechers

División de Urología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Calz. de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, C.P. 14050, Tel.: conmutador 5665-3511 Ext. 173, Tel. directo/fax: 5665-7681.

Correo electrónico: luislamm@yahoo.com

observed a 96.3% overall response to androgen. The overall decreased percentage of the initial PSA was of 91.2%. Monotherapy was more efficient than total androgen deprivation ($p = 0.001$). Hormone refractory patients with high risk factors progressed earlier (13.9 months) and with a less decreased percentage of the initial PSA (78.5%). Bone metastasis, Gleason score and those initially treated with total androgen deprivation showed an earlier progression. 62% of those treated with ketoconazol plus prednisone showed an initial good response, but its duration was short and with a survival time of 5.56 months. **Conclusions.** Androgen deprivation is effective for advanced prostate cancer. The predictive factors for disease progression were bone metastasis, Gleason score and decreased percentage of the initial PSA.

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

Con el desarrollo de los análogos de gonadotropinas (análogos LHRH) se logró realizar una castración medicamentosa que evitaba el efecto psicológico de la castración quirúrgica, y que junto con el desarrollo de los antiandrógenos no

esteroideos, se llegó a formas nuevas de tratamiento para el cáncer avanzado de próstata.

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

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

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

La enfermedad hormonorrefractaria se presenta en todos los pacientes cuyo cáncer progresó aun a pesar de la deprivación androgénica inicial, por lo que se requiere del entendimiento de diversos mecanismos y formas de tratamiento, entre los que se encuentran el síndrome de resis-

tencia a antiandrógenos, los medicamentos de segunda línea y el empleo de agentes quimioterapéuticos.¹¹

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

El objetivo de este estudio comprende la evaluación de la eficacia del bloqueo androgénico para el cáncer de próstata avanzado en la población mexicana de nuestro hospital, incluyendo sus diferentes modalidades, los tratamientos considerados de primera y segunda líneas, el porcentaje de disminución del APE inicial, la incidencia de pacientes hormonodependientes y hormono-independientes iniciales, el tiempo al cual se desarrolla la hormonorrefractancia y la relación que guarda con las metástasis óseas y la suma de Gleason.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio comparativo, abierto, longitudinal, de sobrevida en el que fueron incluidos 138 pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con bloqueo androgénico, con una edad promedio de 72 años (51 a 94 años), suma de Gleason promedio de 2 a 4 (4.9%), de 5 a 6 (41.8%), y de 7 a 9 (51%); y con APE inicial promedio de 196 ng/mL (0.63 ng/mL-10,500 ng/mL). De los 138 pacientes, 120 (87%) pacientes fueron inicialmente tratados con bloqueo androgénico por considerarse enfermedad avanzada

desde el momento del diagnóstico, y 18 (13%) pacientes fueron inicialmente tratados con prostatectomía radical y que posteriormente recibieron bloqueo androgénico por recurrencia de la enfermedad. 26.8% (n = 37) del total de pacientes ya habían desarrollado hormonorrefractancia cuando se realizó el estudio. De los pacientes, 29.8% (n = 42) presentaron desde el diagnóstico inicial metástasis óseas corroboradas por gammagrama óseo. Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo con factores de alto riesgo (T2c-T3, APE > 20 ng/mL, Gleason 3, 7) (n = 95 [67.4%]), o factores de bajo riesgo (T1-T2b, APE < 20 ng/mL, Gleason < 7) (n = 43 [30.5%]) (*Cuadros 1 y 2*).

Asimismo, los pacientes fueron también clasificados en cuatro grupos:

1. Pacientes con bloqueo androgénico, sin progresión de la enfermedad (n = 83 [60%]).
2. Pacientes con bloqueo androgénico actualmente hormonorrefractarios de bajo riesgo (n = 8 [6%]).
3. Pacientes con bloqueo androgénico actualmente hormonorrefractarios con factores de alto riesgo (n = 29 [21%]).
4. Pacientes con tratamiento inicial con prostatectomía radical actualmente con bloqueo androgénico (n = 18 [13%]).

Del total, 70 (49.6%) pacientes fueron tratados con monoterapia y 68 (48.2%) fueron tratados con BAM (*Cuadro 3*). El tiempo de seguimiento para los grupos fue de 60 meses.

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

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

Cuadro 2. Otras características de la muestra estudiada.

Otras variables	No	Promedio
Edad		72 años Rango (51-94)
Pacientes con metástasis óseas	42	29.8%
Bloqueo androgénico sin progresión	83	60.0%
Pacientes hormonorresistentes	37	26.8%
Prostatectomía radical como tratamiento inicial	18	13.2%
Pacientes con factores de alto riesgo	95	67.4%
Pacientes con factores de bajo riesgo	43	30.5%

Cuadro 3. Clasificación por grupos y tipo de tratamiento empleado.

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

Mediante análisis estadístico con curvas de sobrevida de Kaplan-Meier y prueba de Logrank se analizó el porcentaje de disminución de la cifra del APE en relación con el valor inicial en cada uno de los grupos citados y sus modalidades de bloqueo androgénico, y el tiempo de progresión en meses de cada uno de los grupos. De igual manera, se evaluó la respuesta de los pacientes hormonorrefractarios tratados con ketoconazol 400 mg cada ocho horas más prednisona 5 mg VO cada 12 horas como medicamentos de segunda elección en los pacientes hormonorrefractarios; la progresión relacionada con la presencia o ausencia de metástasis óseas tratados con BAM o mo-

noterapia y la progresión relacionada con la suma de Gleason.

RESULTADOS

De los 138 pacientes, 96.3% presentó una respuesta favorable al bloqueo hormonal al demostrar un porcentaje de disminución a los tres meses de la cifra del APE inicial de 91.2%. Sólo 3.62% de todos los pacientes no tuvo una respuesta favorable a los tres meses y se consideraron hormonorresistentes desde el inicio, al no haber conseguido un porcentaje de disminución de la cifra del APE inicial de por lo menos 50%. En

general, de los 138 pacientes 70 fueron tratados con monoterapia y 68 con bloqueo androgénico máximo, observándose una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de disminución del APE inicial reportada de 95.9 vs. 86.4% ($p = 0.001$), respectivamente (*Cuadro 4*). Al evaluar a todos los pacientes tratados con monoterapia no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de disminución del APE inicial entre los pacientes tratados con orquiectomía o análogos LHRH (96.1% vs. 95.3%). En los 68 pacientes tratados con BAM se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación con el porcentaje de disminución del APE inicial

entre los pacientes tratados con orquiectomía más antiandrógeno vs. análogos LHRH más antiandrógenos, siendo dicha reducción de la cifra del APE inicial de 85 vs. 95% ($p = 0.008$) (*Cuadro 4*).

El *cuadro 5* muestra el porcentaje de disminución del APE inicial de acuerdo con los grupos estratificados. No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de disminución del APE inicial en cada grupo tratado con monoterapia o BAM; sin embargo, el grupo catalogado como pacientes hormonorrefractarios de alto riesgo, a pesar de haber presentado respuesta al bloqueo androgénico, fue el que menor respuesta presentó

Cuadro 4. Porcentaje de disminución del APE inicial en general y de acuerdo con las diferentes modalidades de bloqueo androgénico en los 138 pacientes.

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

Cuadro 5. Porcentaje de disminución del APE inicial entre los grupos y sus diferentes modalidades de bloqueo androgénico.

Grupo	Tipo de bloqueo androgénico	(n)	% disminución del APE inicial (%)
Pacientes con bloqueo androgénico sin progresión de la enfermedad	Monoterapia	47	97.1
	BAM	36	96.5
Pacientes con bloqueo androgénico hormonorrefractarios de alto riesgo	Monoterapia	3	84.9
	BAM	26	72.2
Pacientes con bloqueo androgénico hormonorrefractarios de bajo riesgo	Monoterapia	4	88.0
	BAM	4	86.4
Pacientes con prostatectomía radical actualmente con bloqueo androgénico	Monoterapia	16	96.4
	BAM	2	89.7

en cuanto al porcentaje de disminución del APE inicial con el bloqueo androgénico en cualquiera de sus modalidades (disminución de 78.5%).

Hormonorrefractarios

Al analizar el tiempo promedio al cual los pacientes se vuelven hormonorrefractarios, en general nuestros resultados coinciden con los de la literatura (17.8 meses). Sin embargo, al analizar el tiempo de progresión de la enfermedad entre los pacientes hormonorrefractarios con factores de alto riesgo vs. los pacientes hormonorrefractarios de bajo riesgo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0000$) en el tiempo promedio al cual tuvieron falla al bloqueo hormonal (13.9 meses vs. 31.8 meses, respectivamente) (Figura 1).

Metástasis óseas

Se comparó el tiempo de falla al tratamiento entre la monoterapia y el BAM entre los pacientes con metástasis positivas y metástasis negativas. Los pacientes con metástasis negativas ($n = 96$) tratados con monoterapia vs. BAM cuya falla al tratamiento a los 3, 17, 31 y 38 meses fue de 0 vs. 3%, 0 vs. 4%, 0 vs. 25% y 7 vs. 34%, respectivamente (Figura 2). Para los pacientes con metástasis óseas tratados con monoterapia vs. BAM ($n = 42$), la falla al tratamiento a los 1, 8, 15 y 36 meses fue de 0 vs. 4%, 0 vs. 32%, 20 vs. 44%, 30 vs. 50%, respectivamente (Figura 3). Tanto en los pacientes con metástasis óseas

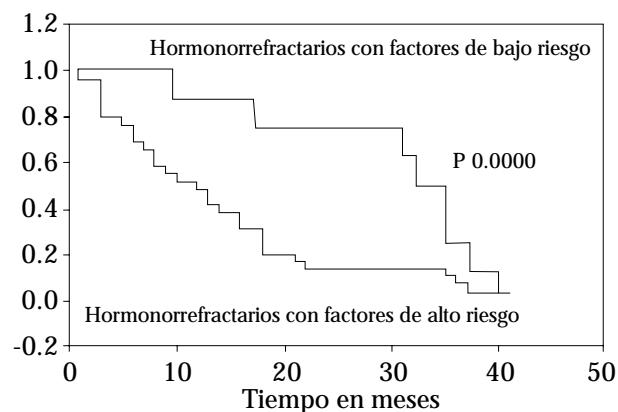


Figura 1. Tiempo de progresión en meses de los pacientes hormonorrefractarios de alto riesgo vs. pacientes hormonorrefractarios de bajo riesgo.

Pacientes sin metástasis óseas tratados con monoterapia o BAM

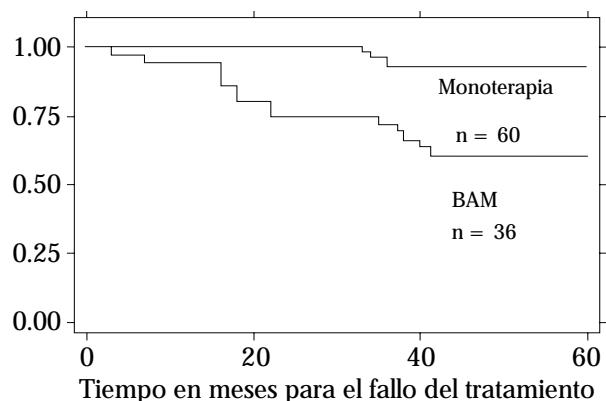


Figura 2. Tiempo de falla al bloqueo hormonal en pacientes sin metástasis óseas.

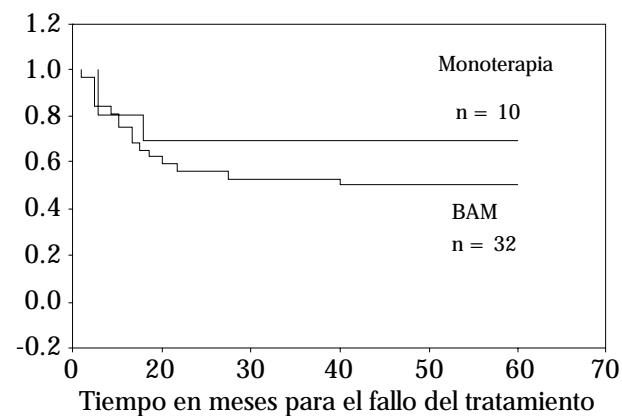


Figura 3. Tiempo de falla al bloqueo hormonal en pacientes con metástasis óseas.

positivas y negativas, el BAM demostró en ambos una progresión más temprana de la enfermedad que con el uso de monoterapia (BAM con metástasis negativas = $p = 0.0000$, y BAM con metástasis positivas = $p = 0.0006$).

Respuesta al ketoconazol

De los 37 pacientes hormonorrefractarios, 100% recibió tratamiento de segunda elección con ketoconazol 400 mg cada ocho horas más prednisona 5 mg cada 12 horas. Sesenta y dos por ciento presentó una respuesta al tratamiento definida por una disminución de la cifra del APE de 50% o más. En general, el promedio en el porcentaje de disminución del APE con el empleo del ketoconazol + prednisona fue de

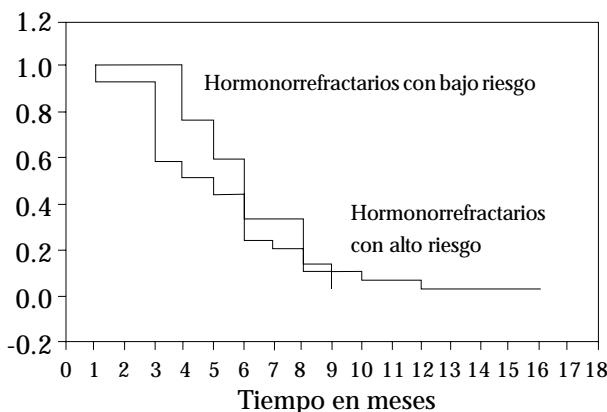


Figura 4. Tiempo de falla al ketoconazol + prednisona entre hormonorrefractarios con factores de alto riesgo vs. hormonorrefractarios con factores de bajo riesgo.

55%. Sin embargo, el tiempo promedio para la falla al tratamiento fue de 5.56 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.6154$) en cuanto al tiempo de falla al tratamiento de segunda elección entre los pacientes hormonorrefractarios con factores de alto riesgo vs. los pacientes hormonorrefractarios de bajo riesgo, la cual fue de 10.4 meses vs. 6.25 meses, respectivamente (Figura 4). Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de disminución del APE entre ambos grupos (55 vs. 54%, respectivamente).

Pacientes con prostatectomía radical actualmente con bloqueo hormonal

Dieciocho pacientes fueron tratados inicialmente con prostatectomía radical y posteriormente se les inició bloqueo hormonal por recurrencia bioquímica. En general, el tiempo promedio al cual se les consideró recurrencia bioquímica (cifra de APE alcanzada de > 0.4 ng/ml) fue de 25.4 meses. Sólo un paciente presentó recurrencia bioquímica a los 132 meses posteriores a la prostatectomía radical. Cincuenta por ciento de los pacientes tuvo recurrencia bioquímica a los 12 meses y 75% a los 28 meses (Figura 5). El porcentaje de disminución del APE a los tres meses, una vez iniciado el bloqueo hormonal, fue de 95.6%. Recibió monoterapia 88.9% ($n = 16$) 10 (62.5%) pacientes con orquitectomía y seis (37.5%) pacientes con análogos LHRH y 11.1% ($n = 2$) BAM

(orquitectomía + antiandrógeno). No se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de disminución del APE entre el tratamiento con monoterapia y los tratados con BAM (96.4% vs. 89.7%). Sin embargo, ningún paciente con prostatectomía radical ha desarrollado hormonoindependencia durante un seguimiento de 30 meses desde el inicio del bloqueo hormonal en cualquiera de sus modalidades.

Progresión de acuerdo con Gleason

Se analizó la suma de Gleason de la biopsia prostática como factor independiente para la progresión de la enfermedad encontrándose una diferencia significativa ($p = 0.0009$) (Figura 6). De los pacientes con suma de Gleason 2 a 5 ($n = 11$ [7.9%]) no presentaron progresión de la enferme-

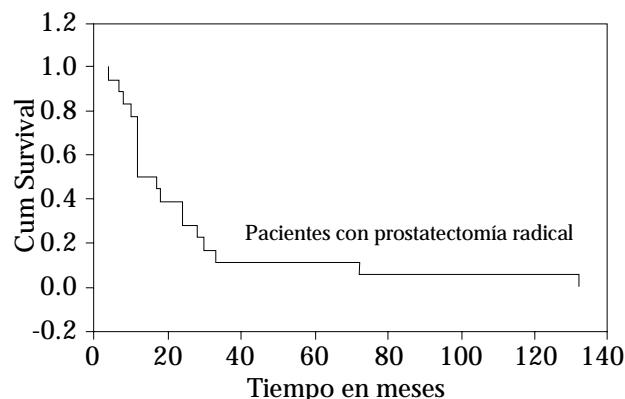


Figura 5. Tiempo de recurrencia bioquímica en los pacientes con prostatectomía radical.

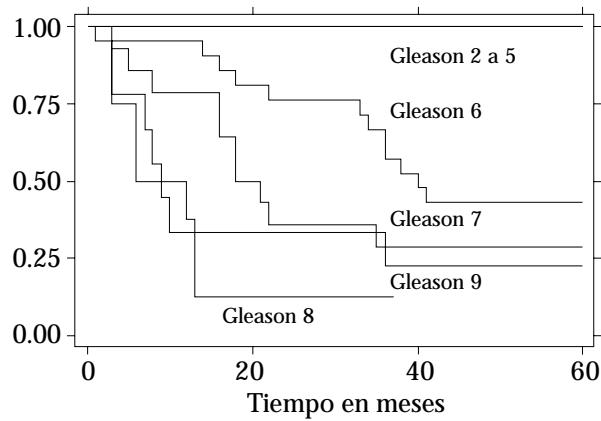


Figura 6. Tiempo de progresión para la hormonorrefractancia de acuerdo con la suma de Gleason.

dad en un seguimiento de 60 meses. Los pacientes con suma de Gleason 6 (n = 55 [39%]), 21% de los pacientes (n = 12) tuvieron progresión de la enfermedad en un promedio de 40 meses. Los pacientes con suma de Gleason 7 (n = 35 [25%]), 28% (n = 10) presentó progresión de la enfermedad en un promedio de 18 meses. Los pacientes con suma de Gleason 8 (n = 16 [11.3%]), 50% (n = 8) tuvo progresión de la enfermedad en un promedio de seis meses. De los pacientes con suma de Gleason 9 (n = 21 [15.2%]), 33% (n = 7) tuvo progresión de la enfermedad en un tiempo promedio de 7.5 meses.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

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

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

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

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

En relación con esto, podría también argumentarse el hecho de que la mayoría de estos pacientes tenía menores factores de riesgo para la progresión hacia la hormonorrefractaria.

En el estudio se encontró que la suma de Gleason 8 tuvo una progresión de la enfermedad y falla al tratamiento más temprana que incluso la suma de Gleason 9. Una posible explicación pudiera ser que la suma de Gleason analizada fue la obtenida mediante la biopsia transrectal de próstata, lo que en realidad podría corresponder a un Gleason más indiferenciado si se analizara toda la muestra patológica, de haber sido reseada.

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

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

La monoterapia en cualquiera de sus modalidades es un tratamiento efectivo y menos costoso para pacientes cuya enfermedad cuenta con fac-

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

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

Consideramos que la decisión de implantar una monoterapia o un BAM debe ser individualizado en cada paciente, ya que la respuesta de un tratamiento u otro depende de las características y factores de riesgo de cada uno. En nuestro estudio encontramos que los factores pronósticos más importantes para el desarrollo de una hormonorrefractaria temprana fueron la presencia de metástasis óseas, el APE, la suma de Gleason y el

porcentaje de disminución del APE inicial tras la instauración del bloqueo hormonal.

REFERENCIAS

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
2. Israeli RS, Miller WN, Su SL, et al. Sensitive detection of prostatic hematogenous tumor cell dissemination using prostate specific antigen and prostate specific membrane-derived primers in the -polymerase chain reaction. *J Urol* 1995; 153: 573-7.
3. Denis L, Griffiths K. Endocrine treatment in prostate cancer. *Sem Urol Onc* 2000; 18: 52-74.
4. Coffey DS, Smolev J, Heston WDW, et al. Growth characteristics and immunogenecity of the R-3327 rat prostate carcinoma. *NCI Monogr* 1974; 49: 289-91.
5. Labrie F, DuPont A, Belanger A. Complete androgen blockade for the treatment of prostate carcinoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SH (Eds.). *Important Advances in Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1985, pp. 193-217.
6. Huggins C, Scott W. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. *Ann Surg* 1945; 122: 1031-41.
7. Labrie F, DuPont A, Belanger A. New approach in the treatment of prostatic cancer. Complete instead of partial withdrawal of androgens. *Prostate* 1983; 4: 579-94.
8. Siroky M, Edelstein R, Krane R. *Manual of Urology* 1999; 204-6.
9. Newling D. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *B J Urol* 1996; 77: 776-84.
10. Isaacs J, Coffey D. Androgenic control of prostatic growth, regulation of steroid levels. Geneva. UICC. *Prostate Cancer* 1979; 48: 112-22.
11. Rosen MA. Impact of prostate specific antigen screening on the natural history of prostate cancer. *Urol* 1995; 4: 757-68.
12. William O, Kantoff P. Management of hormone refractory prostate cancer: current standars and future prospects. *J Urol* 1998; 160: 1220-9.