

Retención aguda de orina en cáncer de próstata. Respuesta al bloqueo androgénico máximo

Alfredo C. Juárez Albarrán,* Iván Delgado Enciso*

RESUMEN

Introducción. Una de las manifestaciones clínicas del cáncer de próstata (CaP) avanzado es la retención aguda de orina (RAO), su manejo habitual ha sido la “tunelización” endoscópica de la uretra prostática (RTUP), procedimiento quirúrgico con mayor morbilidad que cuando se hace por hiperplasia obstructiva benigna. Se reconoce que el llamado bloqueo androgénico máximo (BAM) con orquiectomía bilateral (OSB) con la adición de un antiandrógeno no esteroideo, reduce el volumen prostático y proporciona una micción satisfactoria después de un periodo de tiempo con sonda urinaria, pero es poco utilizado. **Objetivo.** Demostrar que la micción espontánea se restablece en pocos meses, en pacientes con CaP y RAO secundaria, manejados mediante BAM, lo que no hace necesaria la RTUP como procedimiento inicial. **Métodos.** Entre 1992 y 2002, 10 pacientes con RAO fueron diagnosticados mediante EDR, APE y biopsias prostáticas al azar por vía transrectal y con aguja tru cut, como portadores de CaP avanzado. Se manejaron con sonda de Foley y BAM –orquiectomía simple bilateral + flutamida 750 mg al día. **Resultados.** El tiempo promedio de seguimiento fue de dos años. La micción espontánea se logró en los 10 pacientes en promedio al día 57 con rango de 30 a 90 y $DE \pm 16.1$, su promedio de edad fue de 72.2 años con rango de 62 a 84 $DE \pm 7.6$, su score de Gleason de 6 en promedio con rango de 3 a 8, el antígeno prostático específico inicial era de 111.4 ng/mL con rango de 15 a 200, y las cifras tres meses después redujeron a 3.5 ng/mL en promedio con rango de 0.03 a 20.5 $p < 0000$, el peso inicial de la próstata fue de 46 gramos con rango de 30-60 $DE \pm 8.76$, y el final de 27 gramos con rango de 20 a 40 $DE \pm 50$ a 30% $p < 0000$. El grado de satisfacción miccional y performance en general fue de 3.3 cruces con rango de 2 a 4 cruces (escala de 1 a 4 cruces, de poco satisfactorio a excelente). Seis pacientes presentaron escape hormonal, cuatro murieron en un promedio de 13.5 meses, ninguno requirió de RTUP. **Conclusiones.** Con el BAM + sonda de Foley uretrovesical nuestros pacientes lograron orinar en un periodo de dos y máximo de tres meses, pensamos que el procedimiento empleado es tan efectivo y más seguro que la RTUP, que debe emplearse solamente si el BAM falla.

Palabras clave: Cáncer de próstata, antiandrógenos no esteroideos, orquiectomía bilateral, bloqueo androgénico máximo (BAM), retención urinaria aguda (RAO).

* Universidad de Colima, Facultad de Medicina.

ABSTRACT

Introduction. One of the principal clinical manifestation of advanced prostate cancer (CaP) is the acute urinary retention (AUR). Transurethral prostatic resection (TURP) has been the initial step in its management, but this procedure give more risk than in benign prostatic hyperplasia. Maximal androgen blockade (MAB) with bilateral orchiectomy and the addition of one nonsteroidal antiandrogen is recognised that reduced the prostate volume and give one comfortable micturition, but is underused. **Objectives.** Recognized that the micturition can be re-established in few months, in patients advanced CaP and AUR secondary, managed with MAB, and this don't make necessary TURP like initial management. **Methods.** Between 1992 and 2002, ten patients with AUR were diagnosed with digital rectal examination (DRE), prostatic specific antigen (PSA) and randomised transrectal biopsy with tru cut needle, like advanced stage of CaP, and where managed with Foley cateter and MAB-bilateral orchiectomy + flutamide 750 mg by day. **Results.** The median follow-up time was 24 months. The micturition was re-established in the 10 patients at the 57 day with rank of 30-90 and ED $\pm$ 16.1, the age of the patients was 72.2 with rank between 62-84 ED $\pm$ 7.6 years, the Gleason score was of 6 with rank of 3-8, the APE initial was 111.4 ng/mL with rank of 15-200, and 3 months after was of 3.5 with rank of 0.03-20.5 ng/mL $p < 0000$. The prostate volume at the beginning was of 46 g with rank 30-60 ED $\pm$ 8.76, and 3 months latter reduced at 27 g with rank of 20-40 ED $\pm$ 50-30% $p < 0000$. The initial performance and satisfaction with the micturition, in the observation period was of 3.3 X with rank of XX to XXXX. Six patients developed disease progression, four died before of 13.5 months, nobody required TURP. **Conclusions.** With the MAB + uretrovesical Foley catheter our patients achieve micturition in a time of two and maximal 3 months at late, and we think that the procedure employed is as effective and more safe than TURP, this late procedure must be employed only if the MAB failed.

Key words: Prostate cancer, nonsteroidal antiandrogens, bilateral orchiectomy, maximal androgen blockade (MAB), acute urinary retention (AUR).

INTRODUCCIÓN

En la literatura norteamericana antigua aproximadamente 25% de los pacientes con cáncer de próstata (CaP), se presentaban con cuadro clínico de retención aguda de orina (RAO), lo que sugiere que la enfermedad era detectada en estadios avanzados. Sin embargo, para finales de los 80 ya había disminuido a 13.3%.¹ La asociación de CaP y RAO puede variar de una nación a otra, en Inglaterra, por ejemplo, se publicó, en 1998, que 19.2% de los hombres con RAO presentaban CaP,² cifra que se había reducido a 10% para el año 2000.³ En México, D.F., 70% de los pacientes con cáncer de próstata siguen acudiendo a la consulta urológica con enfermedad metastásica,⁴ pero lamentablemente no contamos con cifras de aquellos que llegan en RAO.

Los programas de escrutinio en diversos países, aunque controversiales, han favorecido que numerosos pacientes con CaP sean diagnosticados

en etapas tempranas, siendo menos frecuente el diagnóstico de la enfermedad en etapa avanzada. El escrutinio se realiza en varones mayores de 40 años si presentan antecedentes familiares de CaP, a partir de los 50 años en población general. Anualmente se realiza una exploración digito-rectal de la próstata (EDR), determinación del antígeno prostático específico (APE), y en casos selectos ultrasonido transrectal (USTR) con biopsias (Bx).⁵⁻⁷

De manera general podemos señalar que la RAO se presenta con mayor frecuencia en pacientes con CaP avanzado. Independientemente de la estadificación clínica por métodos conocidos ampliamente por la comunidad urológica, en la actualidad también se puede considerar con CaP avanzado a los pacientes que muestran inicialmente una calificación o score de Gleason (GS) $>$ de 8, y/o un APE $>$ de 20 ng/mL.⁸

Desde hace muchos años el método más empleado para aliviar la RAO por la obstrucción del

cuello vesical y la uretra prostática secundarios a CaP, ha sido la resección transuretral (RTUP).⁹ Por lo general, se realiza una “tunelización”, que es la resección del tejido obstructivo a la vista del cirujano sin extensión a la cápsula prostática. En 41 pacientes con CaP “tunelizados”, Mazur y Thompson encontraron una frecuencia de reintervención (segunda RTUP) de 2.2%, de incontinencia urinaria total de 5% y de incontinencia de esfuerzo de 5%.¹⁰ Estas complicaciones probablemente son debidas a que durante la operación en estos pacientes las referencias anatómicas se pierden, la fosa prostática y el cuello vesical suelen ser rígidos, el plano anatómico entre la cápsula y el tejido prostático se define pobremente y todo ello incrementa el riesgo de una posible lesión del esfínter externo. Aunado a lo anterior, este método se ha señalado como potencial inductor de factores de crecimiento y diseminación de células tumorales, así como de hipofibrinogenemia y fibrinólisis.^{3,9} Posterior a la RTUP, los pacientes también suelen acudir al médico con sangrado, cuya severidad puede ir desde la hematuria que se controla con facilidad hasta el desarrollo del síndrome de coagulación intravascular diseminada. Por todo lo anterior, se ha reconsiderado que la RTUP debe hacerse sólo cuando las medidas conservadoras han fallado.¹¹ Recientemente Donald y cols. concluyeron a favor de la RTUP paliativa inicial para el manejo de RAO en CaP; sin embargo, muchos de sus pacientes necesitaron procedimientos extras y/o drenaje vesical crónico, con una frecuencia de reintervención de 29%. Cuando estos datos se compararon con los de una cohorte de pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPOB) sometidos a RTUP, en estos últimos sólo 1.4% necesitaron drenaje crónico, y en 2.5% procedimientos repetidos.¹² Lo anterior deja claro que los resultados terapéuticos con RTUP pueden ser muy diferentes cuando se trata la RAO secundaria a HPOB o a CaP y que para el tratamiento de CaP la RTUP puede ser acompañada de complicaciones o de ineficiencia. Por ello otras estrategias terapéuticas más conservadoras han llamado la atención.

El bloqueo androgénico máximo o total (BAM) es una opción que permite a cierto número de pacientes con CaP y RAO secundaria a extensión

local del tumor, el recuperar la micción espontánea. Algunos autores han observado disminución del volumen tumoral de aproximadamente 40-50% durante los primeros tres meses,¹³ y a pesar de las controversias surgidas en los últimos años, para el tratamiento de CaP avanzado en general, en ninguna investigación los resultados del BAM (orquiectomía simple bilateral [OSB] + antiandrogénico no esteroideo) han mostrado ser estadísticamente inferiores a la castración exclusivamente.⁸ En enfermos con CaP avanzado, la equivalencia de castración quirúrgica y médica en términos de respuesta objetiva, supervivencia y efectos indeseables se ha demostrado ampliamente.¹⁴ Sin embargo, los estudios clínicos sobre el manejo de la RAO secundaria a CaP avanzado a través de bloqueo androgénico son muy escasos y aún no se ha definido cuál estrategia del bloqueo androgénico (orquiectomía y/o farmacológico) es la mejor opción para el tratamiento de la RAO en estos pacientes. Por lo anterior, en el presente estudio se decidió observar y demostrar la eficacia y eficiencia del BAM con OSB y un antiandrogénico no esteroideo para la resolución de la RAO en pacientes con CaP avanzado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico prospectivo y analítico cuyo objetivo principal fue demostrar que la micción espontánea se restablece en un razonable periodo de tiempo en aquellos enfermos con RAO secundaria a CaP avanzado, a los que manejamos mediante BAM y sonda de Foley uretrovesical.

El estudio tuvo un periodo de seguimiento de dos años, o menos en caso de presentarse el fenómeno de escape hormonal (EO) o el fallecimiento del paciente. Secundariamente conoceríamos la edad de los pacientes, las cifras del APE inicial y el de tres meses después de iniciado el BAM, el SG de las biopsias prostáticas, el tiempo necesario para la micción espontánea, su satisfacción o performance general y con la calidad de la micción una vez retirada la sonda de Foley uretrovesical (X = poco satisfecho, XX = regularmente satisfecho, XXX = muy satisfecho, XXXX = Excelente). Conoceríamos, asimismo, el peso de la glándula prostática –determinado mediante EDR

y ecosonograma prostático por vía transabdominal, al iniciar el manejo y tres meses después, el tiempo para el EO y la supervivencia dentro del periodo de seguimiento.

Los criterios de ingreso fueron que los pacientes tuvieran datos clínicos de CaP avanzado (T3a o T3b, Nx o M1b de la clasificación TNM de la UICC)¹⁵ –próstata aumentada de tamaño, dura/pétrea, irregular, y en ocasiones fija a planos adyacentes–, laboratorialmente cifras de APE por arriba de 15 ng/mL, y el gammagrama óseo con radionúclidos positivo a metástasis óseas, y de manera concomitante presentar cuadro de RAO. Los criterios de exclusión fueron: CaP avanzado, pero sin RAO, alteraciones de la coagulación, y el no aceptar su ingreso al estudio. Se determinó el tamaño de la muestra por conveniencia dado el reducido número de pacientes que reunieron las condiciones de ingreso al estudio por sus características clínicas y su aceptación mediante este manejo.

La investigación se desarrolló en el Servicio de Urología del Hospital General de Zona y Medicina Familiar número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de Colima, Colima, México. Después de autorización por el Comité de ética, iniciamos nuestra investigación en junio de 1992 y concluimos el periodo de observación en julio de 2002. Para la toma de la biopsia a todos los pacientes se les proporcionaron tabletas de ciprofloxacina de 250 mg ingiriendo dos cada 12 horas durante los tres días previos a la fecha señalada para las biopsias, siguiendo con la misma dosificación por tres días después. Nuestra técnica fue la siguiente: colocamos a los enfermos en posición de decúbito lateral sobre su lado derecho, el anesthesiólogo usó midazolam por vía endovenosa a dosis diversas y de acuerdo con el peso y condiciones generales de los pacientes. Empleamos aguja grande “tipo Tru cut”, hicimos EDR de la próstata y procedimos a tomar tres fragmentos del lado derecho de la glándula y tres del lado izquierdo guiándonos con un dedo. Los fragmentos obtenidos se enviaron a estudio histopatológico. El BAM consistió en OSB + 750 miligramos (mg) del antiandrógeno no esteroideo flutamida administrada en forma de tabletas por vía oral, y en tres administra-

ciones de 250 mg c/u repartidas en 24 horas. Después de iniciado el BAM, la sonda de Foley se cambió cada tres semanas, dejando al paciente sin sonda por unas horas para verificar si le era posible o no la micción espontánea y en este último caso se reinstalaba la sonda, dejándola por tres semanas más.

Para el análisis estadístico se empleó el programa computacional SPSS versión 10. La distribución de los datos (normalidad) fue determinada con la prueba de Koimogorov-Smirnov. Para datos normales se utilizó la prueba t para observar significancia (95% de confianza). La correlación se midió mediante Pearson para datos en escala numérica y con distribución normal, en tanto que para relacionar variables con escala ordinal se usó la correlación de Speaman.

RESULTADOS

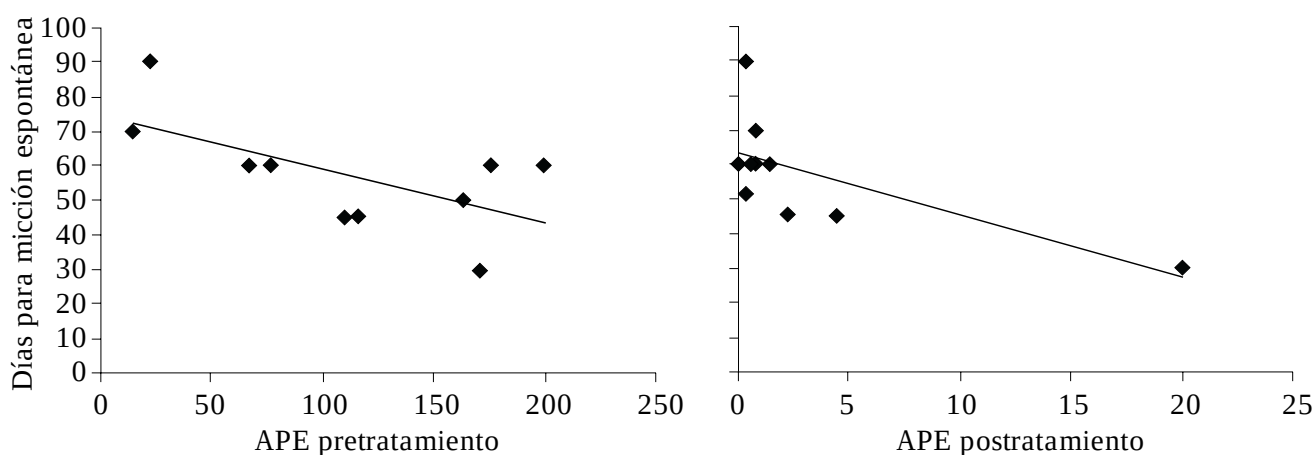
Noventa pacientes se diagnosticaron con CaP avanzado en el periodo de estudio, de éstos, 20 (22%) se presentaron con RAO. Sólo 10 (11%) aceptaron ingresar al protocolo. Sus características clínicas generales se describen en el *cuadro 1*. El promedio de edad de nuestros pacientes a su ingreso al estudio fue de 72.2 años (rango de 62 a 84, DE $\pm$ 7.6). El APE, previo al BAM, era en promedio de 111.4 ng/mL (rango de 15-200) en tanto que sus cifras después de tres meses del inicio del tratamiento (Tx) eran en promedio de 3.5 ng/mL (rango de 0.03-20.5), $p < 0.000$. El promedio en la reducción del APE en dicho periodo fue de 97.3% (rango de 99.96 a 87.94 DE $\pm$ 3.70%). Se encontró correlación negativa entre el porcentaje de reducción del APE con el APE post Tx (-917 , $p < 0.00$), lo que quiere decir que a mayor APE postratamiento menor fue el porcentaje de reducción del APE.

El peso inicial de la próstata era en promedio de 46 gramos (g) (rango de 30-60), DE $\pm$ 8.76, y de 27 g el de tres meses después (rango de 20-40, DE $\pm$ 6.7) $p < 0.000$. La reducción del peso en promedio fue de 41.4% (rango de 50 a 30%, DE 7.64), mostrándose correlación entre el peso previo y posterior al tratamiento (0.855, $p < 0.0002$) dado que el tratamiento hace reducir el volumen tumoral. Encontramos correlación negativa entre el

Cuadro 1. Características clínicas y respuesta terapéutica de los pacientes en estudio.

Px	Edad	PPPre	PPPos	APEpre	APEpos	SG	TM	P	EO	F
1	84	40	25	67	0.60	2+1	60	XXXX		
2	74	40	20	163	0.28	3+3	51	XXXX		
3	67	45	25	76.3	0.03	2+1	60	XXX	24	
4	62	40	20	15	0.80	3+4	70	XXXX	12	14
5	67	50	25	21.9	0.30	5+3	90	XX	22	
6	65	30	20	170	20.50	3+4	30	XX	3	8
7	68	50	30	110	2.30	2+3	45	XXXX		
8	75	60	40	200	1.50	3+3	60	XXXX		
9	77	50	35	175	0.70	3+4	60	XXX	12	18
10	83	55	30	116	4.50	3+4	45	XXX	10	14

Px: Paciente. PPPre: Peso prostático pretratamiento. Post: Peso prostático postratamiento. APEpre: APE pretratamiento. APEpos: APE postratamiento. SG: Gleason. TM: Tiempo para micción espontánea en días. P: Satisfacción para la micción. EO: Tiempo para escape hormonal en meses. F: Tiempo para fallecimiento en meses.

**Figura 1.** Correlación entre los días necesarios para micción espontánea y el APE pre y postratamiento. APE en ng/mL.

porcentaje de reducción del peso de la próstata y el APE pre BAM (-0.663 $p < 0.037$), lo que indica que a mayor APE pre BAM, menor es la reducción del peso de la próstata, o sea que entre mayor sea el APE inicial lógicamente hay mayor masa tumoral y, por lo tanto, el paciente responde menos en ese sentido. El GS global fue en promedio de 6 (rango de 3 a 8).

La recuperación de la micción postinicio del tratamiento se presentó en los 10 pacientes, en promedio al día 57 (rango de 30 a 90, $DE \pm 16.1$). Ninguno requirió RTUP. Se observó correlación negativa significativa entre el APE postratamiento y los días en que tardó el paciente en recuperar la

micción espontánea (correlación de -0.674, $p 0.033$), lo cual indica que entre más alto fue el APE postratamiento, menor fue el tiempo para recuperar la micción espontánea (Figura 1). Congruente con este resultado, algo similar ocurrió entre el APE pretratamiento y los días necesarios para micción espontánea, pues existió una correlación negativa (en el límite de la significancia estadística) entre estas variables (correlación de -0.622, $p 0.055$), lo cual indica que entre más alto fue el APE pretratamiento, menor fue el tiempo para recuperar la micción espontánea (Figura 1).

El grado subjetivo de satisfacción o performance durante el periodo de seguimiento y, asimis-

mo, respecto a la calidad de su micción fue en promedio de 3.3 cruces (rango de 2 a 4 cruces), con mediana entre 3 y 4 cruces (3.5 cruces) y no tuvo ninguna relación con el APE o peso de próstata previo o posterior al tratamiento, ni con el porcentaje de reducción de estos parámetros.

De los 10 pacientes, seis presentaron EO dentro de los dos años de seguimiento. El tiempo entre el inicio del BAM y el EO fue en promedio de 13.8 meses (rango de tres a 24 meses, $DE \pm 7.77$). La única variable relacionada significativamente con el tiempo para el EO fue el porcentaje de reducción del APE (correlación de 0.816, $p < 0.048$), esto nos dice que el porcentaje de reducción del APE tiene un valor predictivo sobre el tiempo para que ocurra el EO, a mayor porcentaje de reducción del APE, más tiempo para el EO. Cuatro de los pacientes murieron dentro de los dos años de seguimiento, todos ellos con SG de 7. El tiempo entre el inicio del BAM y el fallecimiento fue en promedio de 13.5 meses (rango de ocho a 18 meses, $DE \pm 4.12$).

DISCUSIÓN

El evento más importante para el manejo del CaP avanzado se originó en 1941 cuando Huggins y Hodges describieron la respuesta al bloqueo androgénico (BA) mediante la OSB.¹⁶ Posteriormente, otro avance importante fue la adición de un antiandrógeno a la castración médica o quirúrgica, lo que se ha llamado indistintamente tratamiento combinado, bloqueo androgénico total, o bloqueo androgénico máximo (BAM) y se describió por primera vez en 1979. El BAM se ha justificado, ya que después de la castración, las glándulas adrenales siguen produciendo andrógenos, androsterona y dehidroepiandrosterona, estas hormonas son convertidas a testosterona en los tejidos periféricos y en la próstata, y, por lo tanto, pueden seguir siendo la fuente para estimular el crecimiento tumoral. Los antiandrógenos actúan compitiendo con la dehidrotestosterona y otros andrógenos en los receptores androgénicos del núcleo de las células prostáticas. El empleo del BAM sigue en controversia; sin embargo, un metaanálisis publicado en el año 2000 que involucró 27 investigaciones con 8,275 pa-

cientes estableció mejoría en ellos, y ésta se asoció con una disminución de 8% aproximado de riesgo de muerte, a favor del BAM contra el BA simple (95% CI 3-13; $p < 0.005$, dos colas).¹⁷

La manera más simple para lograr el BAM es mediante la OSB, aun cuando actualmente el tratamiento más popular para alcanzarlo es con el uso de análogos de LH-RH, pero el mayor problema con ellos es su elevado costo, y su uso no es más efectivo o tiene menos efectos colaterales indeseables que la castración quirúrgica. Las entidades de Salud Pública pueden tener ahorros importantes utilizando la OSB. Para De Paula la OSB es un procedimiento eficiente, económico, simple y de bajo impacto psicológico, y generalmente es aceptada.¹⁸ En los Estados Unidos de América, para 1993, el costo de los antiandrógenos como la flutamida y los análogos LH-RH era de alrededor de 6,000.00 a 7,000.00 dólares por año, y para la OSB, incluyendo honorarios del cirujano fluctuaba entre 2,000.00 a 3,000.00 dólares como costo único definitivo.¹⁹

Después de la OSB la testosterona del suero cae de manera brusca a niveles de castración (< 10 ng/mL), y sigue reduciéndose por la adición de la flutamida.¹⁶ Histológicamente se produce una regresión tumoral que incluye reducción del tamaño celular, pérdida de la arquitectura glandular, vacuolización citoplasmática y apoptosis. Se ha comprobado objetivamente la reducción del tamaño tumoral mediante ultrasonido, la que es más llamativa cuando más se alarga el tratamiento hormonal. Según Gil-Sanz esta reducción es de aproximadamente 40 a 50% durante los primeros tres meses postratamiento.¹³ En nuestro grupo de pacientes la reducción del tamaño de la próstata postratamiento fue de 41.4% en promedio y coincide con lo antes señalado. Carpentier y Shroeder también hicieron determinaciones del volumen prostático en pacientes con CaP manejados con tratamiento hormonal, y encontraron que mientras 50% del tamaño de la próstata se reduce en un mes, el volumen continúa decreciendo por nueve meses. Consideran, por lo tanto, que sólo los pacientes con CaP hormonorrefractario y aquellos en RAO después de un periodo razonable de manejo hormonal serían los mejores candidatos para "tunelización" RTUP paliativa.¹²

Sin embargo, el tratamiento de RAO en CaP es diverso y aun es controversial. De acuerdo con Smith hasta dos tercios de los pacientes con CaP y obstrucción vesical podrían tener resolución o mejoría de sus síntomas obstructivos con tratamiento hormonal, mientras tanto se requiere el uso de sonda de Foley uretrovesical para el drenaje de la orina.²⁰ A la fecha, a pesar de que las estrategias utilizadas para lograr el BA han sido diversas, los resultados han sido similares en el tratamiento de la RAO secundario a CaP. En 1992, Thomas y cols. trataron 12 pacientes únicamente con orquiectomía bilateral más sonda y observaron que 10 de ellos (83%) resolvieron la RAO y sólo dos de ellos requirieron RTUP.²¹ En 1993, Anson y cols. trataron 10 pacientes con el problema en cuestión mediante la sola administración de flutamida, obteniendo éxito en 80% de sus pacientes.²⁰ Mommsen y Petersen, en 1994, trataron 64 pacientes con RAO secundaria a CaP mediante sólo orquiectomía bilateral más sonda, obteniendo mejoría en 62% de sus pacientes.²² Liapis y cols., en 2002, manejaron 20 pacientes con CaP avanzado y RAO mediante BAM y sonda de Foley por dos meses, 70% orinaron satisfactoriamente después de que se retiró el catéter, 30% requirieron RTUP.³ Serrano y cols. reportaron que de 13 pacientes que se manejaron mediante BAM (OSB + flutamida), tres permanecieron con el catéter y a 10 se les pudo retirar (77%), pero aunque aparentemente orinaban bien, cinco permanecieron en el área obstructiva de los nomogramas de Siroky, y uno que estaba en el área no obstructiva necesitó RTUP.²³ En general, podemos decir que el BA ha mostrado hasta la fecha una eficiencia de 62 a 83% para resolver la RAO secundaria a CaP.

En nuestro estudio encontramos que 100% de los pacientes presentaron micción espontánea después de retirarse el catéter de Foley, y ninguno necesitó RTUP durante el periodo de seguimiento. Una diferencia importante entre nuestro estudio y la mayoría de los reportes es la estrategia para generar el BA, ya que la mayoría de los reportes emplean orquiectomía bilateral solamente o bien flutamida. En el presente estudio nosotros combinamos ambas estrategias para llevar al paciente a un BAM y probablemente ésta sea la

causa de las diferencias en la eficacia terapéutica con los reportes en los que se emplea un BA simple. En comparación con los estudios que usan BAM, las diferencias en el grado de éxito podrían ser consecuencia de los diferentes grados de malignidad y/o invasión del tumor de los pacientes. Por ejemplo, en el estudio de Serrano y cols. cinco de los 10 pacientes que superaron la RAO mediante BAM, murieron a los 10 meses en promedio,²³ en cambio de los 10 pacientes de nuestro estudio, sólo murieron cuatro en un promedio de 13.5 meses. Esto podría evidenciar que los pacientes del estudio de Serrano y cols. se encontraban en una etapa más avanzada de la enfermedad, estos autores no reportaron el SG y en varios de los pacientes que analizaron no se modificó de manera importante el elevado APE inicial, y por lo mismo pudiera ser que respondieron con menor eficiencia al tratamiento y de ahí las diferencias entre una y otra investigaciones.

Un dato interesante encontrado en esta investigación fue que el tiempo necesario para que ocurriera la micción espontánea estuvo negativamente relacionado con el APE pre y postratamiento. Esto quiere decir que a mayor APE, menor es el tiempo necesario para que ocurra la micción espontánea. Este hallazgo es difícil de explicar, pues también encontramos que a mayor APE pretratamiento, menor es la reducción del peso de la próstata, es decir, menor puede ser la respuesta terapéutica. Pudiera ser que en estos pacientes a pesar de la menor reducción del tamaño prostático global, ésta fue suficiente para permitirles la micción, antes que a los que tenían menor APE y, por lo tanto, la masa tumoral más chica. Otro dato es que la relación entre APE y tiempo para micción espontánea, es más fuerte en los pacientes con cifras de APE pretratamiento iguales o menores a 170 ng/mL. Ocho de nuestros pacientes tuvieron cifras de APE pretratamiento menores a la mencionada y la correlación entre APE pretratamiento y tiempo para micción fue de -0.87 (*Figura 2*), muy diferente a la correlación encontrada entre ambas variables (-0.66) tomando en consideración a todos los pacientes. Por lo anterior, podemos decir que la correlación entre el APE y el tiempo para micción se va perdiendo conforme se elevan las cifras de APE inicial por

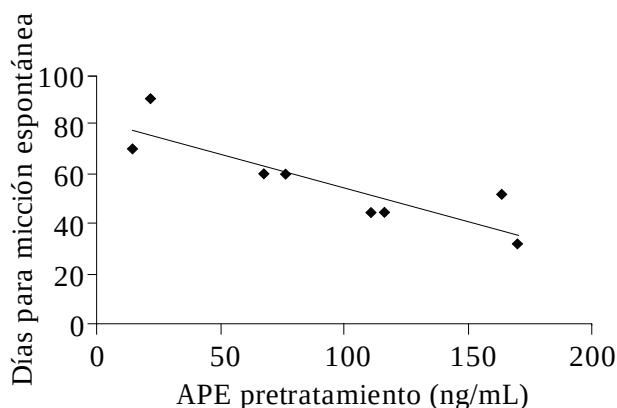


Figura 2. Correlación entre APE pretratamiento y días para micción espontánea. Se incluyen únicamente los pacientes con APE igual o menor a 170 ng/mL.

arriba de 170 ng/mL. Con estos datos podemos mencionar, mas no explicar, que los pacientes más avanzados (hasta el límite de APE mencionado) responden más rápido, aunque no mejor, al tratamiento de RAO. Esta hipótesis necesita ser corroborada o rechazada en estudios posteriores con un mayor número de pacientes.

De acuerdo con Moreira, el escoger la manera de manejar el CaP avanzado depende de la filosofía del médico, así como de las preferencias del paciente, pero la OSB es el tratamiento más costo efectivo y no ha sido desplazado por la castración médica.²⁴ Por otra parte, la combinación de OSB + flutamida, de acuerdo con Steiner muestra una tasa de respuesta química de 81% (medida por los valores del APE) vs. 61% para la OSB sola. El tiempo de progresión o “escape hormonal” (EO) para sus pacientes tratados con terapia combinada fue de 21 meses, y su tasa de supervivencia de 34 meses.²⁵ En nuestros enfermos el EO fue más temprano, y la sobrevida más breve, de nueva cuenta ello puede estar en relación con el SG y/o el estadio clínico, así como las condiciones generales de los grupos de enfermos.

El nadir del APE es un indicador importante de la respuesta al Tx hormonal. Stamey siguió una cohorte de pacientes con CaP con metástasis después del inicio del tratamiento, 22% de ellos presentaron reducción en el APE a rango normal, mientras en 9% descendió a valores no detecta-

bles. Miller estudió los valores del APE en 48 pacientes con CaP metastático que alcanzaron una respuesta objetiva al tratamiento hormonal. Encontró que los pacientes que alcanzaron un nadir del APE de menos de 4 ng/mL tuvieron una remisión más prolongada de síntomas, notaron, asimismo, que una elevación del APE precedía a otras evidencias de progresión de la enfermedad. Los valores del APE, por lo tanto, están relacionados de manera significativa con la supervivencia después del inicio del tratamiento hormonal.²⁶

Tangen considera que el porcentaje de sobrevida para hombres con CaP metastático es de 2-3 años y actualmente todavía no hay ningún tratamiento curativo. Sólo alrededor de 6% de aquellos pacientes con enfermedad metastásica viven 10 años.²⁷ El Wkhi estudió retrospectivamente a 50 pacientes con CaP, con el objetivo de valorar su mortalidad y supervivencia, el APE se encontraba arriba de 15 ng/mL y la próstata dura/pétrea, con adenocarcinoma de alto grado en 40 de ellos. En 25 (50%) hicieron OSB-subcapsular y en otros 25 (50%) castración médica. La tasa de mortalidad fue de 48%, y la supervivencia llegó a los 2-3 años.²⁸

Además de la EDR de la próstata cuando no se tiene al alcance la ultrasonografía transrectal (USTR), puede hacerse por vía transabdominal, así puede estimarse el tamaño de la glándula, y además nos ofrece datos sobre la orina residual de la vejiga urinaria.^{29,30} Nosotros seguimos esta pauta y estimamos el tamaño de glándula prostática mediante EDR y ultrasonido transabdominal. Smith y Scardino señalaban, en 1997, que ni el USTR o el EDR probaron ser superiores uno al otro para estadificar la extensión local del CaP.³¹

El incremento en el APE mayor a 20 ng/mL es la evidencia más temprana de extensión extracapsular del CaP de acuerdo con McMurtry, las metástasis (Mts) óseas son un sello de enfermedad avanzada y se presentan en alrededor de 85% de todos los pacientes en esta etapa de la enfermedad. Dado que las Mts son osteoblásticas el rastreo óseo con radionúclidos es muy sensitivo para detectarlas.³² Todos nuestros pacientes tenían gammagrama óseo positivo a Mts y el APE inicial de nueve de ellos se encontraba por arriba de 15 ng/mL.

Las ventajas de la combinación de castración quirúrgica y antiandrógenos son su gran efectividad en el alivio del dolor relacionado con las metástasis, normalización de los marcadores tumorales, incremento de la respuesta objetiva, y la prolongación del intervalo a la progresión. Las desventajas serían los efectos colaterales indeseables por la adición del antiandrógeno y el costo que implica el fármaco a largo plazo,²⁵ costo muy por debajo del que tendríamos cuando se utilizan análogos LH-RH en lugar de la OSB.¹⁹ Para el presente año de 2004 se considera que la terapia combinada en el CaP permanece controversial; sin embargo, la adición del antiandrógeno ofrece un modesto beneficio en la sobrevida cuando se compara con castración sola,¹⁷ y en el propósito que hoy nos ocupa el añadir el antiandrógeno a la OSB nos ofrece la probabilidad de resultados más tempranos y mejores en cuanto a la resolución de la RAO en pacientes con CaP avanzado.

CONCLUSIONES

Fue posible el restablecimiento de la micción espontánea en un periodo máximo de entre dos y tres meses, en nuestros pacientes con CaP avanzado y RAO, manejados mediante BAM –OSB + flutamida y catéter de Foley uretrovesical, con recambios periódicos–, ninguno requirió de RTUP secundaria. Esta combinación quirúrgica farmacológica debe reinsertarse en la práctica urológica, sobre todo en los países en desarrollo como el nuestro, ya que se pueden reducir costos y abatir el diferimiento para la RTUP en otros pacientes.

REFERENCIAS

- Moul JW, Davis R, Vaccaro JA, Velville WD, McLeod DG. Acute urinary retention associated with prostatic carcinoma. *J Urol* 1989; 141: 1375-7.
- Pickard R, Emberton M, Neal DE. National Prostatectomy Audit Steering Group. The management of men with acute urinary retention. *BJU* 1998; 81(5): 712-20.
- Liapis D, Doumas K, Aristas O, Fraogoulis D, Liakatas I. Acute urinary retention and prostate cancer: invasive vs. non invasive approach. *BJU International* 2002; 90(Suppl. 2): 166.
- Jimenez RMA. Simposium sobre cáncer metastásico de la próstata. Reunión Regional de Urología Centro-Occidente, Guadalajara, Jalisco, México. Agosto 27-28, 2004.
- Thompson IM, Troyer D. Escrutinio en el cáncer de próstata. En: Teichman JMH (ed.). 20 problemas comunes en urología. 1a. Ed. México: Manual Moderno; 2003, p. 147-62.
- Pow-Sang GM, Corrales VB, Morantre DC, Meza ML, Olaechea MC. Diagnóstico del cáncer de próstata mediante tacto rectal, antígeno prostático específico y biopsia transrectal por ultrasonografía en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú). *Rev Urol Panamer* 2001; 15(1): 1-6.
- Murthy GD, Byron DP, Pascuale DC. Underutilization of digital rectal examination when screening for prostate cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164(3): 313-6.
- Klots L. Therapeutic options for advanced prostate cancer, AUA Instructional Course 2004. In: Management of advanced prostate cancer, AUA'04 San Francisco annual meeting (EUA), may 8-13, 2004.
- Blandy JP. Carcinoma and other disorders of the prostate, in transurethral resection, 1a. Ed. Chapt. 8. London: Edit. University Park-Press; 1971, p. 113-22.
- Mazur A, Thompson I. Efficacy and morbidity of "channel" TURP. *Urology* 1991; 38: 526.
- Smith JA, Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology* 1999; 54(Suppl. 6A): 8-18.
- Donald SC, Cristopher LA, Cristopher JK. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171(2): 668-71.
- Gil-Sanz MAJ. Supresión andrógena en cáncer de próstata ¿Tratamiento paliativo? (Editorial). *Actas Urol Esp* 2003; 26(1): 79-83.
- Miyamoto H, Messing EM. Early versus late hormonal therapy for prostate cancer. *Current Prostate Reports* 2004; 2: 60-8.
- Kirby RS, Christmas TJ, Brawer M. Imaging and staging of prostate cancer. Prostate Cancer. 1a. Ed. Chapt 8. Italy: Ed. Mosby; 1996, p. 77-92, and appendix p. 167.
- Loblaw DA, Mendelson DSS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben JE, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vozglang NJ, Wade JL, Bennet CL, Scher HI. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the initial Hormonal Management of Androgen Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer (ASCO Special Article). *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2997-41.
- Klotz L, Shcellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer (mini reviews). *BJU International* 2004; 93(9): 1177-82.
- De Paula A, Piccelli H, Pinto N, et al. Impacto económico de la orquiectomía en el cáncer prostático avanzado. *Inter Braz J Urol* 2003; 29(2): 127-32.
- Garnik MB. Prostate cancer: screening, diagnosis and management. *Ann Intern Med* 1993; 118(10): 804-18.
- Anson KM, Barnes DG, Briggs TP, Watson GM, Miller RA. Temporary prostatic stenting and androgen suppression; a new minimally invasive approach to malignant prostatic retention. *JR Soc Med* 1993; 86: 634-6.

21. Thomas DJ, Balaji VJ, Coptcoat MJ, Abercrombie GF. Acute urinary retention secondary to carcinoma of the prostate. Is initial channel TURP beneficial? *JR Soc Med* 1992; 85(6): 318-9.
22. Mommsen S, Petersen L. Transurethral catheter removal after bilateral orchiectomy for prostatic carcinoma associated with acute urinary retention. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28(4): 401-4.
23. Serrano BEA, Lorenzo-Monterrubio JL, Ramirez MA, Cedillo LU, Wingartz PHF, Moreno AJ. Impacto de la privación androgénica total en los pacientes con obstrucción a la salida de la vejiga por cáncer de próstata avanzado. *Bol Col Mex Urol* 1997; 14(2): 104-8.
24. Moreira IO, Goldemberg LS. Tratamiento hormonal del cáncer de próstata avanzado. *Rev Urol Panam* 2000; 12(1): 1-8.
25. Steiner JJ, Rosenblum M, Crawford DE. Treatment of advanced (Stage T1-4NxM+) Prostate cancer. In: Lepor H (ed.). *Prostatic Diseases*. 1a. Ed. Chapt 41. USA: WB Saunders Co.; 2000, p. 509-22.
26. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer M. Tumors markers in prostate cancer. In: *Prostate cancer*. 1a. Ed. Chapt. 6. Italy: Ed Mosby; 1996, p. 55-64.
27. Tangen C, Crawford ED, Faulkner J, Thompson I, Eisenberger M, Ussain M. Ten year survival in patients with metastatic (M+) prostate cancer (CaP): analysis of southwest oncology group (SUOG) 8,849. In: *Cancer abstracts and summaries*. Ed. Physicians' Education Resource, Dallas Tx (USA), and Aventis Oncology.
28. El Wkhi BM. Late presentation of prostatic carcinoma. *BJU International* 2002; 90(Suppl. 2): 162.
29. Hass CA, Resnick MI. Imaging of the prostate. In: Lepor H (ed.). *Prostatic diseases*. 1a. Ed. Chapt. 6. USA: WB Saunders; 2000, p. 75-93.
30. Williams G. Other assessments: prostate size and prostate specific antigen. *BJU International* 2000; 85(Suppl. 1): 31-5.
31. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernández AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997; 157(3): 902-6.
32. McMurtry CT, McMurtry JM. Metastatic prostate cancer: complications and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(8): 1136-42.