



Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura

Arroyo-Kuribreña José Carlos,¹ Soto-Vega Elena,² Muñoz-Pérez María,² Contreras José Manuel,² Varela-Cabrera José Alejandro.²



RESUMEN

El cáncer de próstata (CaP) tiene una elevada prevalencia en nuestro medio, afectando principalmente a adultos mayores. Gracias a las mediciones del antígeno prostático específico (APE) y a la exploración física, se diagnostica este cáncer en etapas más tempranas ofreciendo tratamientos con fines curativos. Sin embargo, los pacientes con enfermedad avanzada están sujetos a terapia paliativa, cuyo objetivo es disminuir los síntomas y la progresión de la enfermedad. El bloqueo androgénico sea quirúrgico o farmacológico constituye la piedra angular de esta intervención terapéutica, aplicado en sus diferentes modalidades y esquemas. El bloqueo androgénico farmacológico incluye una gran variedad de fármacos que tienen mecanismos de acción diferentes, entre los cuales se incluyen: compuestos estrogénicos, antiandrógenos (esteroideos y no esteroideos), agonistas LH-RH, antagonistas LH-RH e inhibidores de la esteroideogénesis. Estos grupos farmacológicos poseen ventajas y desventajas en cuanto a sus efectos, eficacia, reacciones adversas medicamentosas, así como a su corto a largo plazo. Por lo anterior, es importante que el tratamiento para el CaP sea individualizado de acuerdo a las necesidades de los pacientes. La constante investigación en este tema ha desarrollado otras alternativas terapéuticas (inmunoterapia y quimioterapia), se está trabajando en nuevos blancos terapéuticos en el tratamiento del CaP.

Palabras clave: Cáncer de próstata, bloqueo androgénico, hormono-refractario, México.

ABSTRACT

There is a high prevalence of prostate cancer in Mexico as well as worldwide, mainly affecting older males. Thanks to prostate specific antigen measurements and physical examination, this cancer is being diagnosed at earlier stages in which curative treatments can be offered. However, patients with advanced stage disease are subject to palliative therapy, the aim of which is to diminish disease symptoms and progression. Androgen blockade, whether surgical or pharmacologic, is the cornerstone of this therapeutic intervention and is used according to different modalities and regimens. Pharmacologic androgen blockade involves a wide variety of drugs that have different action mechanisms that include: estrogenic compounds, antiandrogens (steroidal and nonsteroidal), LHRH agonists, LHRH antagonists, and steroidogenesis inhibitors. These pharmacologic groups have advantages and disadvantages in relation to their response, effectiveness, adverse effects, and cost, which will be discussed in this paper. Therefore it is important that prostate cancer treatment be individualized according to each patient's needs. The ongoing research in this area has led to the development of other therapeutic alternatives (immunotherapy and chemotherapy) and new therapeutic targets in the treatment of prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, androgen blockade, hormone-refractory, hormone therapy, Mexico.

1 Servicio de Urología, Hospital Universitario, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla. Puebla, Pue., México.

2 Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Puebla, Pue., México.

Correspondencia: Dr. José Carlos Arroyo Kuribreña. 25 poniente 1301, Colonia Volcanes. C.P. 72410. Puebla, Pue., México. Teléfono: (222) 229 5500, extensión 6000. Correo electrónico: jcakurologia@yahoo.com.mx

■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia más común en hombres mayores de 50 años en el mundo occidental, es un buen modelo del uso de hormonoterapia, dada su proliferación mediada por andrógenos y su supresión ante la ausencia de éstos.¹ El tratamiento médico para el CaP se inició con la descripción de la hormono-dependencia por Huggings & Hodges, que les hizo ganadores al Premio Nobel en el año de 1941, al demostrar que la orquiectomía reduce la velocidad de crecimiento tumoral.^{2,3}

Los andrógenos estimulan los receptores androgénicos de la próstata y son transportados dentro de las células epiteliales, donde son convertidos en dihidrotestosterona por la 5 α -reductasa (isotipo 1 y 2), que es la forma más activa de la testosterona (30 veces más), encargada de llevar a cabo la mayor parte de las funciones.⁴ Por lo anterior, el bloqueo androgénico (BA) permite inducir apoptosis en ciertas células susceptibles del CaP, al reducir la síntesis de andrógenos y su interacción con el receptor androgénico.⁵

El marcador más útil una vez establecido el diagnóstico de CaP para su seguimiento y respuesta al BA, son los niveles séricos de antígeno prostático específico (APE). Se ha observado que con niveles de APE > 50 ng/mL al momento del diagnóstico, se incrementa el riesgo de muerte por CaP, siendo los pacientes candidatos para iniciar el tratamiento con BA para retrasar la progresión de la enfermedad y por otra parte, los pacientes con APE < 8 ng/mL tienen bajo riesgo de morir por CaP, cuando son sometidos a una terapia con intento curativo.^{6,7}

■ BLOQUEO ANDROGÉNICO

El BA es la piedra angular en el tratamiento del CaP metastásico, al incrementar la supervivencia global en los pacientes y retrasar la progresión de la enfermedad así como la aparición de síntomas. Aunque también se emplea en forma coadyuvante a las terapias con intento curativo como la radioterapia externa y braquiterapia en la enfermedad localizada de alto riesgo y localmente avanzada, con el objetivo de hacer más susceptibles a las células neoplásicas, en algunas series se administra en forma preparatoria en pacientes candidatos a prostatectomía radical, para tratar de disminuir el volumen tumoral e incrementar la posibilidad de márgenes negativos.^{8,9}

INDICACIONES Y MODALIDADES DEL BA FARMACOLÓGICO

Existe una amplia variedad de fármacos eficaces para lograr niveles de testosterona incluso menores a la castración, por lo que el BA juega un papel importante en el

tratamiento del CaP avanzado.¹⁰ Este tipo de tratamiento no es inocuo dado que tiene efectos adversos, por lo que es importante tomar en cuenta el tiempo y tipo de prescripción para individualizar el tratamiento desde el punto de vista de complicaciones, riesgos, costos y demás factores que a continuación se discuten.¹¹

1) *Hormonoterapia neoadyuvante.* Se plantea el inicio del BA previo al tratamiento curativo (cirugía o radioterapia), con el objeto de reducir el tamaño de la neoplasia para mejorar el pronóstico de la terapia aplicada, y así disminuir los efectos adversos y complicaciones del procedimiento, dado que se ha asociado a un incremento en el periodo libre de enfermedad y a un mejor control local en ambas modalidades. Sin embargo, también se discute que no existen ventajas en cuanto a la supervivencia global en etapas localizadas.^{12,13}

En caso de cirugía radical, el patólogo debe de considerar los cambios morfológicos inducidos en la pieza quirúrgica por la deficiencia hormonal en la neoplasia, lo que puede dificultar la evaluación de los márgenes quirúrgicos y el compromiso capsular. Considerando lo anterior, algunas guías como las NICE del Reino Unido recomiendan administrar BA por lo menos tres a seis meses antes de la terapia curativa.¹⁴ El *Canadian Uro-Oncology Group* recomiendan emplearlo hasta por ocho meses previos, al empleo de la radioterapia específicamente.¹⁵

2) *Hormonoterapia adyuvante.* Está indicada para el CaP localmente avanzado, manejado con radioterapia externa como intento curativo. Estudios como el RTOG 85-31 y el EORTC 22863 mostraron una mejoría en la supervivencia global y en la mortalidad específica por CaP.¹⁵ La administración del BA adyuvante a la radioterapia es variable, y se puede prolongar hasta dos a tres años posteriores al final de las radiaciones.^{14,16}

La hormonoterapia adyuvante está indicada en pacientes candidatos a prostatectomía radical con ganglios pélvicos positivos, enfermedad tumoral localmente avanzada y enfermedad localizada, de acuerdo a las guías europeas. Esto ha mostrado en diversos meta-análisis un incremento en la sobrevida global a cinco años, en el periodo libre de enfermedad y en el control local en un 80%, enfatizando la supervivencia en pacientes con CaP con afección linfática macroscópica.^{13,15-18}

■ ESQUEMAS DEL BA

La forma de administrar el BA varía en cuanto al tiempo de prescripción y en relación al efecto que se obtiene, dependiendo si es a nivel central o también a nivel periférico, subdividiéndose en:

- BA Total: se aplica desde 1989 y tiene el objetivo de bloquear la producción androgénica suprarrenal o su efecto a nivel periférico, y está indicado en la castración farmacológica (con agonistas LHRH) o quirúrgica.^{16,18} Incrementa la supervivencia en un 5%, comparado con el empleo de los agonistas LHRH en monoterapia.^{9,8} En pacientes con metástasis se emplean principalmente fármacos de acción central a nivel del eje hipotálamo-hipófisis, bloqueando la producción de andrógenos por los órganos blanco (testículos y suprarrenales) junto con antiandrógenos no esteroideos, lo que permite abolir el efecto de la testosterona en un 100%.^{18,19} Sus desventajas son los efectos adversos de la deficiencia androgénica (disfunción eréctil, alteraciones cognitivas y en la regulación térmica corporal, etc.).⁸
- BA Parcial: se emplean medicamentos que inhiben la producción de andrógenos testiculares (70% a 85%), sin bloquear la producción o acción de andrógenos suprarrenales, por lo que el paciente mantiene cierto estímulo hormonal que podría provocar la progresión más pronta de la enfermedad. Algunos estudios reportan un tiempo para progresión similar al BA total, con la ventaja de menor intensidad de los síntomas de testosterona baja.
- BA Continuo: es aquel que se administra sin interrupción desde el diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, hasta que el paciente progresa a un estadio hormono refractario o fallece.²⁰
- BA Intermitente: se implementan periodos de deprivación androgénica seguidos por fases sin tratamiento, en función de la progresión, medida periódicamente con APE, testosterona sérica y las manifestaciones clínicas (cada tres a seis meses).⁸ El principal objetivo de esta modalidad es reducir la tasa de efectos indeseables del BA mediante periodos sin tratamiento durante los cuales aumenta la testosterona, permitiendo mejorar temporalmente la calidad de vida, la disfunción eréctil, la masa y fuerza muscular, las alteraciones del estado de ánimo, disminuyendo la desmineralización ósea, con un menor costo, mejor apego al tratamiento y reducción de la velocidad de transición a un estado hormono-refractario (apareciendo bajo BA continuo en un promedio de 18 a 30 meses).^{2,21-25} El aspecto importante en cuanto a sus beneficios es que la eficacia oncológica es similar a la terapia continua, de acuerdo con lo establecido en las guías de la Asociación Europea de Urología del 2010.⁸

Previo a la aplicación de esta modalidad terapéutica, debe de existir un periodo de inducción con BA continuo de seis a nueve meses de duración.²² El momento más aceptado en la literatura médica para el reinicio de la hormonoterapia es un incremento en el valor del APE > 4 ng/mL (rango de 4-15 ng/mL) en enfermedad no metastásica, y > 10 (rango de 10-20 ng/mL) en

enfermedad metastásica.^{8,22} Es importante enfatizar que los pacientes con enfermedad metastásica extensa, no son buenos candidatos para el BA intermitente por su pronta progresión.

Recientemente, se ha propuesto agregar inhibidores de la 5 α -reductasa como el finasteride o dutasteride para bloquear la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (fármacos empleados en el tratamiento de la hiperplasia prostática), con menores efectos adversos si se comparan con el BA en el periodo sin tratamiento, con el objeto de prolongarlo el mayor tiempo posible.⁵

■ BLOQUEO QUIRÚRGICO

El BA inició con la orquiectomía simple bilateral en 1941 por un abordaje escrotal, con la modalidad de pulpectomía o sólo resección del parénquima testicular con la preservación del epidídimo y cordón espermático para disminuir la sensación de vacío escrotal. Tiene el beneficio de ser un tratamiento de inicio inmediato (se observan niveles de testosterona cercanos a los 0.2 ng/mL en las ocho horas siguientes al acto quirúrgico), que mejora la supervivencia y retarda la progresión de la enfermedad, de bajo costo si se compara con el BA farmacológico por periodos prolongados, además se ha reportado que se puede realizar ambulatoriamente con anestesia local o regional.^{16,19} Sin embargo sus limitaciones son:

1. La persistencia de la producción androgénica suprarrenal (15% a 20% de la producción de testosterona sérica total) que resulta en un BA parcial.
2. No permite la posibilidad de BA intermitente, dado que es irreversible.
3. No es útil en casos de CaP resistente a la castración u hormono-refractario.
4. Se trata de un procedimiento quirúrgico que conlleva un riesgo bajo de complicaciones (infecciosas, anestésicas, hematomas, entre otras).
5. Puede asociarse a dolor crónico asociado al mismo procedimiento quirúrgico (con mayor frecuencia con pulpectomía).
6. Tiene un impacto psicológico en los pacientes con ciertos prejuicios sociales.

■ FÁRMACOS DISPONIBLES PARA LA HORMONOTERAPIA O BA

En la actualidad existen distintas opciones farmacológicas para suprimir la testosterona a niveles de castración para el manejo de pacientes con CaP, entre los que se incluyen derivados estrogénicos, antiandrógenos esteroideos y no esteroideos, análogos LHRH y antagonistas LHRH, que se discuten a continuación.²⁶⁻²⁸

Estrógenos. Históricamente, los derivados del estilbestrol fueron los primeros esquemas de tratamiento hormonal en ser descritos para el CaP.¹⁹ El dietilestilbestrol (DES) ejerce un efecto supresor sobre la liberación de LHRH por el hipotálamo, gonadotropinas por la hipófisis (LH y FSH) y testosterona por los testículos por medio de una retroalimentación negativa.²⁹ Poseen un efecto citotóxico agregado sobre las células tumorales que se ha visto involucrado en la disminución de los niveles intratumorales de andrógenos (el compuesto se desfosforila y el estilbestrol libre induce apoptosis).^{19,29}

La dosis a la que se administran es variable, siendo de 1 a 5 mg cada 24 horas, sin embargo, la dosis recomendada con menores efectos adversos es de 2 mg cada 24 horas.^{1,18} Presentan una buena absorción vía oral, alcanzando niveles plasmáticos de testosterona de 0.2 a 0.8 ng/mL dependiendo de la dosis, dentro de los primeros 30 días de su administración.¹⁹ Los efectos adversos son dosis dependientes, siendo el mayor efecto adverso el riesgo protrombótico cardiovascular (trombosis arterial y venosa).^{1,29} Otros efectos adversos menores incluyen trastornos gastrointestinales (náusea, vómito), retención hídrica, disfunción eréctil, ginecomastia, alteración en el perfil lipídico y síndrome metabólico.¹⁹ En los pacientes con insuficiencia hepática aumentan sus reacciones adversas por su metabolismo hepático. Debido a su efecto protrombótico y a la disponibilidad de fármacos con un mejor perfil farmacológico, se ha disminuido su uso (no forma parte de la terapia de primera línea), y se utiliza sólo en casos muy seleccionados por el riesgo de mortalidad cardiovascular.²⁹ Sin embargo, existen reportes que afirman que las complicaciones trombóticas se pueden disminuir prácticamente a niveles similares a la población general, si se administran en conjunto con ácido acetilsalicílico (100 mg) (aparentemente la warfarina no logra disminuir el riesgo cardiovascular).³⁰

Otro beneficio de los derivados estrogénicos es su bajo costo.¹⁹ Tienen un efecto similar a la orquiectomía en la reducción de la progresión de la enfermedad y en la mayor supervivencia, por lo que la aplicación de estos medicamentos depende de la morbilidad asociada a los efectos adversos estrogénicos.^{19,29} Su uso combinado (estrógenos más orquiectomía), no se recomienda por no ser superior al uso en monoterapia de cada uno de ellos. Hay estudios que demuestran que no hay diferencia en la progresión tumoral entre el uso de dietilestilbestrol y flutamida, sin embargo el DES tiene mayor supervivencia pero más reacciones adversas.^{31,32} Se ha propuesto como segunda línea de BA, porque los derivados estrogénicos son útiles en el tratamiento del CaP resistente a la castración, disminuyendo la síntesis autónoma de andrógenos mediada por sus efectos citotóxicos, provocando disminución en los niveles de APE en el 43% de estos pacientes cuando se administran a dosis bajas.^{33,34}

Antiandrógenos. Funcionan al impedir la unión de los andrógenos naturales con sus receptores mediante un antagonismo competitivo, ocupando su lugar en el receptor androgénico y consecuentemente, impidiendo la activación de las células efectoras por lo que tienen un papel importante a corto plazo, cuando se inicia la terapia con agonistas LHRH porque evitan el efecto de recrudescimiento o llamarada (*flare up*), producido por el pico en la secreción de testosterona.^{9,35} Por sus mecanismos de acción se clasifican en:

- a. Antiandrógenos esteroideos: son fármacos del grupo de las progestinas y tienen un doble efecto. A nivel periférico interfieren con la activación del receptor androgénico, y a nivel central tienen un efecto progestacional, ya que impiden la secreción de gonadotropinas por retroalimentación negativa resultando en la reducción de los niveles de testosterona plasmática.¹⁶
- *Acetato de ciproterona*: La dosis es de 200 a 300 mg cada 24 horas, y debido a que su absorción es limitada en tubo digestivo se administra en dos o tres dosis al día.^{1,19} Los niveles de testosterona disminuyen alrededor de los 14 días cercanos a los 3 nmol/L, y tras su suspensión se recuperan dentro de las ocho a 14 semanas siguientes.¹⁹

La principal reacción adversa de este fármaco es la toxicidad cardiovascular, manifestándose en 10% a 12% de los pacientes a comparación del DES, en el que se presenta en el 34%, siendo las manifestaciones más comunes la insuficiencia cardiaca congestiva y eventos cerebrovasculares trombóticos, ocurriendo la mayoría en los primeros seis meses de iniciada su administración.^{1,19} Otros efectos adversos son hepatotoxicidad (metabolismo hepático y eliminación biliar 90% del fármaco), ginecomastia (6% a 13% de los pacientes), impotencia, disminución del libido (86% de los pacientes) y alteraciones en el perfil lipídico (elevación del colesterol LDL).^{1,19}

Este fármaco logra mejores resultados en cuanto a supervivencia en comparación del acetato de megestrol, pero no es superior comparado con la orquiectomía o el BAT.¹ El protocolo de la EORTC 30892 empleó a 310 pacientes, en donde se mostró que el efecto del acetato de ciproterona es similar al de la flutamida en monoterapia, para el tratamiento de la enfermedad metastásica, en cuanto a la supervivencia global y a la progresión de la enfermedad, siendo los efectos adversos más severos con la flutamida, específicamente la ginecomastia y las alteraciones gastrointestinales.³⁶ Tiene la ventaja de ser útil en el tratamiento de las alteraciones de la termorregulación (bochornos), en pacientes sujetos a BA con agonistas LHRH, demostrando que su efecto es similar a la medroxiprogesterona y superior a la venlafaxina.³⁷

b. *Antiandrogénos no esteroideos*: sus propiedades químicas le confieren menores reacciones adversas y se les han denominado antiandrogénos puros por carecer de la acción progestacional, limitándose a ejercer su efecto a nivel del receptor androgénico.¹⁹ Se han obtenido mayores incrementos en la supervivencia cuando se administran como parte del BAT, junto con los análogos de LHRH.^{1,8,16} Los integrantes de este grupo poseen una estructura bioquímica similar incluyéndose:

— *Flutamida*: la dosis recomendada es de 375 a 750 mg cada 24 horas de preferencia en tres dosis, ya que su biodisponibilidad es corta (cinco a ocho horas, dependiendo de la edad).^{1,18,19,38} Tras su efectiva absorción en tubo digestivo el metabolismo hepático lo transforma a 2-hidroxiflutamida, que es el metabolito activo que compite por el receptor androgénico, logrando niveles de testosterona alrededor de 6.64 ng/mL a las 12 semanas.¹⁹

Entre los efectos adversos se destacan los gastrointestinales caracterizados por náusea, vómito y diarrea; ginecomastia, galactorrea y hepatotoxicidad; existiendo otros menos comunes como anemia, leucopenia, trombocitopenia, infarto del miocardio e hipertensión.^{1,19} La ginecomastia y galactorrea tienen menor incidencia cuando la flutamida se administra junto con análogos LHRH (9% vs 34-42% en monoterapia).¹⁹

La flutamida en monoterapia posee efectos comparables con el DES en relación a la progresión tumoral, pero no es superior a la castración quirúrgica.¹ Muestra resultados similares a los observados con la ciproterona destacando que su toxicidad es más marcada, con disminución de la función eréctil y de la actividad sexual de los pacientes.³⁶ Sin embargo, análisis comparativos con el uso de estos fármacos sobre la función sexual (presencia de erecciones espontáneas diurnas/nocturnas, actividad sexual, erecciones logradas con excitación sexual, orgasmos), mostraron que el descenso de esta función es progresivo y más lento que con la orquiectomía (50% de los pacientes tratados con ciproterona o flutamida son funcionales en el primer año), por lo que tienen la ventaja de mejorar el pronóstico funcional y la calidad de vida si se administran intermitentemente.³⁹ La monoterapia con este fármaco no supera al BAT, ya que se ha visto que la asociación de flutamida más agonistas LHRH, incrementa el periodo libre de enfermedad y la supervivencia.¹ Su empleo más orquiectomía bilateral en la enfermedad metastásica no logra aumentar la supervivencia como lo mostró el estudio realizado por Eisenberger y colaboradores, con 700 pacientes tratados con flutamida a dosis de 750 mg más orquiectomía

bilateral vs 687 pacientes tratados con orquiectomía bilateral más placebo.⁴⁰ También ha mostrado ser útil su retiro como tratamiento hormonal de segunda línea en el manejo del CaP resistente a la castración, proporcionando una mejoría clínica parcial a corto plazo con disminuciones del APE mayores del 50% hasta en el 40% de los pacientes, por un periodo de cuatro a seis meses (síndrome de retirada de la flutamida).^{1,8}

— *Nilutamida*: comparte el mecanismo de acción de la flutamida además de poseer propiedades químicas similares, sin embargo posee la ventaja de tener una vida media prolongada (30-60 horas), tras su adecuada absorción en el tubo digestivo y metabolismo hepático prolongado, por lo cual su dosis es de 150-300 mg administrada una vez al día.^{19,41}

Tiene en común los efectos adversos que se presentan con la flutamida pero sobresalen la neumonitis intersticial, las alteraciones visuales (especialmente la visión nocturna), la hipertensión y el efecto antabuse, por tanto limitando su uso principalmente en pacientes con enfermedad hepática e insuficiencia respiratoria. Los efectos adversos hepáticos usualmente se observan tras los primeros cuatro meses de iniciada su administración.⁴¹ A pesar de que se ha asociado este fármaco a reacciones colaterales graves, un estudio que incluyó a 457 pacientes con CaP en estadio avanzado bajo tratamiento, mostró que la asociación de nilutamida a la orquiectomía durante un seguimiento de 8.5 años fue bien tolerado, sin observarse un incremento en la incidencia de los efectos adversos fármaco específicos, pero si obteniendo un incremento significativo en la supervivencia.⁴² Dado que es el fármaco con mayores efectos adversos a comparación con los otros antiandrogénos no esteroideos, se ha limitado mucho su uso.⁴³

La nilutamida administrada en la enfermedad metastásica en asociación con la orquiectomía reduce la progresión de la enfermedad, la sintomatología metastásica (específicamente el dolor óseo) y los niveles de fosfatasa ácida prostática y fosfatasa alcalina, como lo señaló un meta-análisis que evaluó los resultados de siete estudios aleatorizados doble ciego, que incluyeron un total de 1 056 pacientes con CaP en etapa D.^{41,44} El *Anandron International Study Group* demostró que esta combinación terapéutica es superior, específicamente en cuanto a la progresión de la enfermedad y sintomatología ósea a comparación de la orquiectomía como monoterapia.⁴⁵ Los resultados obtenidos de este grupo de estudio y del *Italian Prostatic Cancer Project* concluyeron que la supervivencia sin progresión de la enfermedad fue de nueve, 14.7 y 20.8 meses, para los pacientes con CaP metastásico tratados con nilutamida en

monoterapia, orquiectomía en monoterapia y nilutamida más orquiectomía.^{45,46}

- *Bicalutamida*: Este fármaco es cuatro veces más afin al receptor androgénico que la flutamida. Tiene una vida media mayor que la nilutamida, aproximadamente de seis a siete días, pudiéndose administrar vía oral en dosis de 50 a 150 mg una vez al día, teniendo una buena pero lenta absorción gastrointestinal.^{1,18,19} Se puede utilizar en terapia combinada, en monoterapia o como terapia adyuvante a una dosis de 150 mg/día. Se caracteriza por ser el más potente de los antiandrogénicos no esteroideos.¹⁹

Las reacciones adversas más importantes de este fármaco son la mastitis y la ginecomastia, que se presentan hasta en un 62% de los pacientes. Las ventajas de la bicalutamida sobresalen al ser menos tóxico.¹⁹ Su empleo muestra menor intensidad de efectos gastrointestinales (principalmente diarrea), no afecta significativamente la función sexual (menor frecuencia de disfunción eréctil y disminución de la libido), produce menor pérdida de masa muscular, menos fatiga, conserva mejor la masa ósea, mantiene la capacidad física y mejora la calidad de vida, lo que se traduce en mejor apego al tratamiento y mejor tolerancia.¹⁹ El efecto positivo en la mineralización ósea se mostró en un estudio realizado por Smith MR y colaboradores, en el que tras su administración por 12 meses se observó un aumento en la densidad ósea de los pacientes en un 2.5% de la basal.^{16,17}

La monoterapia con bicalutamida es una excelente alternativa en la enfermedad localizada y su efecto es aún más potente, si se utiliza junto con radioterapia en estadios localmente avanzados,⁴⁷ reduciendo la progresión tumoral pero sin incrementar la supervivencia global, como lo mostró el estudio realizado por el *Early Prostate Cancer Program* en el que se comparó el uso de bicalutamida más el tratamiento estándar (prostatectomía radical o radioterapia) contra el tratamiento estándar solo, con un seguimiento de 7.4 años.^{16,48} Diversos estudios demuestran que la bicalutamida en monoterapia a dosis de 150 mg/día en enfermedad localmente avanzada y metastásica no es superior, en cuanto a la supervivencia global comparada con la orquiectomía, sin embargo tiene la ventaja de presentar menor incidencia de bochornos, mayor líbido y capacidad física, por lo que se plantea como el tratamiento de elección en pacientes con CaP metastásico en los cuales está contraindicada la castración quirúrgica o farmacológica.⁴⁸⁻⁵⁰ La bicalutamida empleada en el BAT junto con agonistas de LHRH, reduce la progresión tumoral, incrementa el tiempo hasta la falla terapéutica y mejora la supervivencia global más eficazmente que la monoterapia con agonistas LHRH,

en la enfermedad localmente avanzada o metastásica.⁵¹ Gracias a su baja tasa de efectos adversos su uso adjunto con análogos de LHRH es superior a la flutamida en el BAT, presentando menores alteraciones gastrointestinales, destacando que sus efectos en cuanto a supervivencia y tiempo de progresión de la enfermedad son similares.⁵² También es útil en la terapia de segunda línea en el CaP resistente a la castración no metastásico, provocando reducciones del PSA en cerca del 50% de pacientes por un lapso de 1.5 años en promedio, logrando aumentar la supervivencia libre de metástasis.⁵³

Agonistas LH-RH. La principal característica de los agonistas de la LHRH es su acción a nivel central (eje hipotálamo-hipófisis). Ejercen su efecto mediante una regulación negativa sobre la cantidad de receptores para LHRH después de un periodo de administración continua, suprimiendo la secreción de LH, testosterona, estrógenos y fosfatasa alcalina plasmática, a través de un proceso de desensibilización.¹⁹ Es importante considerar que al inicio de su administración ocurre un pico en la secreción de LH, testosterona, fosfatasa ácida y APE (en las primeras dos o tres semanas de tratamiento), exacerbando la sintomatología y el riesgo de presentar complicaciones secundarias al crecimiento prostático o a las metástasis, como por ejemplo obstrucción uretral, dolor, fracturas patológicas y compresión medular.¹⁶ Con el objetivo de prevenir esta progresión aguda, se deben administrar compuestos antiandrogénicos por lo menos un mes antes del comienzo del tratamiento con análogos LH-RH.⁵⁴

Los agonistas LHRH tienen la ventaja de ser fármacos que se pueden administrar de forma intermitente.²² Consiguen lograr niveles androgénicos similares a los alcanzados por la castración quirúrgica (0.2-0.5 ng/mL alrededor de la tercera a cuarta semana), por lo que son alternativas viables a la orquiectomía bilateral, con un efecto similar sobre la sobrevida global a dos años.^{19,48} El hecho de ser fármacos de naturaleza proteica y no poder ser administrados por vía oral, ha propiciado la creación de presentaciones parenterales de depósito que se pueden aplicar de forma mensual o cada dos, tres, seis y 12 meses, propiciando mayor comodidad para el paciente en lo relacionado a la frecuencia de las visitas médicas y al cumplimiento del tratamiento.¹ Los análogos disponibles en la actualidad incluyen: leuprolide, goserelina, histrelina, triptorelina y buserelina

- *Leuprolide*: es un análogo sintético de LHRH administrado vía subcutánea, que muestra una potencia 15 a 20 veces mayor que la LHRH endógena.⁵⁵ Se puede utilizar una vez al mes a una dosis de 7.5 mg, cada tres meses a una dosis de 22.5 mg, cada seis meses a una dosis de 45 mg y cada 12 meses a una dosis de 65 mg, en forma de implante subcutáneo.

Reduce los niveles de testosterona a niveles de castración dentro de las dos a cinco semanas, tras su administración en el 100% de pacientes sin mostrar elevaciones entre aplicaciones de forma crónica.^{55,56}

En cuanto a reacciones adversas destacan los bochornos, cansancio, atrofia testicular, ginecomastia y náusea. A la aplicación a nivel local puede existir dolor transitorio, eritema, prurito e induración en el sitio de inserción.⁵⁵ Cabe mencionar que el efecto negativo sobre la mineralización ósea es mayor, en comparación al uso de antiandrogénos como la bicalutamida.¹⁹

Se ha observado que la dosis de seis meses de leuprolide produce un efecto comparado con la orquiectomía bilateral. En un estudio que incluyó a 1 273 pacientes, se observó que al final de los 12 meses de tratamiento con la administración semestral, los valores medios alcanzados de APE fueron de 0.5 ng/dL y de testosterona fueron de 8.9 ng/dL.⁵⁷ Su efecto a dosis de 1 mg/día es similar al observado con la administración de DES a dosis de 3 mg/día sobre los niveles de testosterona, dihidrotestosterona, fosfatasa ácida y sobrevida a un año, pero se asocia a menos efectos adversos.⁵⁸ Un estudio comparando leuprolide vs goserelina concluyó que su eficacia es comparable, logrando niveles de testosterona menores a 0.5 ng/mL.⁵⁹ Su asociación con flutamida en el BAT logra un mayor incremento en la supervivencia global y la sobrevida libre de progresión, a comparación del uso de leuprolide como monoterapia (35 vs 27.9 meses y 16.9 vs 13.9 meses, respectivamente).^{40,60} El leuprolide más un antiandrogénico (flutamida o bicalutamida) a comparación de goserelina más un antiandrogénico (flutamida o bicalutamida), tiene efectos similares en cuanto a la supervivencia y el tiempo de progresión de la enfermedad.⁶¹ Aunque no existe beneficio en la sobrevida y en el riesgo de recurrencia bioquímica con la administración del BA neoadyuvante a la cirugía en la enfermedad localizada, el uso de leuprolide tres meses antes del procedimiento quirúrgico asociado a acetato de ciproterona o a flutamida, reduce el tamaño tumoral y la incidencia de márgenes positivos como lo describió inicialmente el *Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group*.^{62,63}

- **Goserelina:** la goserelina se administra en forma parenteral subcutánea en dosis de 3.6 mg mensual o de 10.8 mg trimestral.⁶⁴ Su efecto sobre los niveles de testosterona se observan en las primeras dos a tres semanas de tratamiento, sin embargo en un pequeño porcentaje (10%) de los pacientes que reciben este fármaco en monoterapia tienen elevaciones transitorias de esta hormona a lo largo del tratamiento.⁶⁴

Los efectos adversos que sobresalen son hiperhidrosis, parestesias, alteraciones en la presión arterial (hiper o hipotensión), intolerancia a la glucosa, compresión de la médula ósea, dolor óseo y falla cardíaca, además de las comúnmente relacionadas al BA. Aunque su

metabolismo es hepático y su eliminación es principalmente vía renal, tiene la ventaja de no acumularse en pacientes con disfunción de estos órganos, por lo que su administración no necesita ajustarse en estas poblaciones.⁶⁵

Estudios como el de Bolla y colaboradores y el RTOG 8531, demostraron que la administración de goserelina coadyuvante a radioterapia mejora el control local de la enfermedad, así como la supervivencia a cinco años (79% vs 62%).^{66,67} Su eficacia es comparable con la orquiectomía en cuanto a la supervivencia, observando reducciones en los niveles de fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina y testosterona plasmática a niveles de castración, con ambos recursos a las cuatro semanas de su administración, sin embargo es superior a la monoterapia con acetato de ciproterona en cuanto a la progresión tumoral con resultados estadísticamente significativos ($p=0.016$).^{68,69} La goserelina al igual que el DES muestra la ventaja de tener menores efectos adversos y un impacto positivo en la calidad de vida.^{48,70} A pesar de que los efectos de leuprolide o goserelina más bicalutamida o flutamida en el BAT son semejantes con resultados comparables en cuanto a supervivencia y progresión tumoral, la asociación específicamente de goserelina más flutamida es superior a la orquiectomía como lo demuestra el estudio EORTC 30853.^{61,71} El uso combinado de goserelina más DES, acetato de ciproterona o flutamida en el BAT no tiene ventaja sobre la goserelina en monoterapia en relación a la progresión tumoral y la supervivencia, pero tiene la ventaja de reducir los efectos colaterales de la deprivación androgénica sobre la termorregulación y evita el efecto de llamarada.^{69,72,73}

- **Triptorelina:** este agonista LHRH sintético se administra vía intramuscular a dosis de 3.75 mg mensual, 11.25 mg trimestral y 22.5 mg semestral, resultando en reducciones continuas de testosterona por debajo de los niveles de castración a partir de las dos a cuatro semanas posteriores a su aplicación, demostrándose estos resultados del 92.7% al 97.7% de los pacientes sujetos a estas diferentes dosis con CaP avanzado en estudios no comparativos.^{74,75}

Las reacciones adversas son similares al BA, así como las asociadas al *flare up* (dolor óseo y obstrucción uretral). Las reacciones a nivel del sitio de aplicación de la inyección ocurren en el 6.7% de los pacientes. Aunque su eliminación es renal y hepática, tiene la ventaja también de no requerir de ajustes en la posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática.⁷⁵

Este fármaco se indica en pacientes con CaP localmente avanzado y metastásico con resultados similares a la orquiectomía, en cuanto a la sobrevida

específica por CaP.⁷⁶ Un estudio comparativo en 284 pacientes con enfermedad avanzada, mostró que la triptorelina tiene la misma eficacia sobre la supresión de la testosterona que el leuprolide, sin embargo tiene un efecto superior en la sobrevida a nueve meses.⁷⁷ Aunque se han observado elevaciones de testosterona entre aplicaciones en el 3.3% de los pacientes sujetos a tratamiento con triptorelina, los estudios de registro ante la FDA muestran que este fármaco es superior al leuprolide, en cuanto al mantenimiento estable de los niveles de testosterona a lo largo del tratamiento.^{75,78,79} El uso de triptorelina como terapia neoadyuvante a la cirugía (prostatectomía radical) no incrementa la supervivencia, sin embargo cuando se emplea de forma neoadyuvante a la radioterapia además de reducir el tamaño tumoral, muestra un efecto positivo en la supervivencia en pacientes cuyo grado Gleason es de 2 a 6.⁷⁹

- **Histrelina:** el acetato de histrelina es otro compuesto de este grupo farmacológico que tiene una presentación de implante subcutáneo con recambio anual. Farmacológicamente de todos los agonistas LH-RH el más potente es éste, siendo 1.5 veces más potente que goserelina y 10 veces más que leuprolide. La dosis que contiene el implante es de 50 mg, liberando 50 µg/día.^{80,81} Se alcanzan niveles de testosterona similares a la castración en un lapso de cuatro semanas a partir de la aplicación del implante, durando este efecto por 52 semanas y no se observan picos en los niveles de testosterona (se mantiene debajo de 20 ng/dL), además los niveles de APE empiezan a disminuir significativamente a partir de la segunda semana, teniendo reducciones del 90% de los niveles basales de APE a la semana 16.^{80,82} La reversibilidad del efecto sobre la testosterona y sobre la LH una vez retirado el implante ocurre de tres a nueve semanas, y de una a seis semanas después, respectivamente, siendo este lapso de tiempo menor en comparación de los reportados para busarelina y goserelina (hasta nueve meses).⁸³

Los efectos adversos son los comúnmente asociados al BA y los más frecuentes son las alteraciones en la termorregulación (65.2%), reacciones en el sitio del implante como ardor y dolor (5.1 %), así como fatiga, atrofia testicular y ginecomastia.⁵⁵ Se ha reportado un caso lesión hepática relacionado con el uso del implante.⁸⁴

Las ventajas de este fármaco son una mayor comodidad para el paciente en cuanto al apego al tratamiento, un menor número de visitas requeridas al especialista para la aplicación del fármaco, una supresión de testosterona duradera y confiable de hasta 4.5 años, no se asocia a elevaciones temporales de la misma y la ausencia del efecto de llamarada tras la administración repetida del fármaco.⁸⁰

Antagonistas LH-RH. Estos fármacos ocasionan una disminución rápida de los niveles séricos de LH, FSH y testosterona, mediante su unión directa con los receptores LHRH en la hipófisis, compitiendo con la LHRH endógena, sin producir activación del receptor y consecuentemente evitando el efecto de llamarada que se presenta con la administración de los análogos LHRH. Los medicamentos usados en este grupo son abarelix y degarelix.

- **Abarelix:** este fármaco se administra vía intramuscular a dosis de 100 mg en su presentación de depósito. Se logran niveles de testosterona < 50 ng/dL en el 94% de los pacientes, en el día 29 tras su administración, sin embargo su efectividad se reduce a lo largo de la administración repetida del fármaco, disminuyendo gradualmente el porcentaje de pacientes con testosterona en niveles de castración.⁸⁵

Los principales efectos adversos son las reacciones de hipersensibilidad (1.1%) (urticaria, prurito, hipotensión o síncope). Pueden presentarse desde el inicio del tratamiento (desde la primera media hora de su administración) y el riesgo de aparición, incrementa proporcionalmente con la duración de éste. Estas reacciones de hipersensibilidad se deben al incremento de la secreción de histamina, ya que todos los antagonistas LHRH estimulan a los mastocitos. Otros efectos adversos son la prolongación del segmento QT, elevación de las enzimas hepáticas, alteraciones en el sueño, vértigo, cefalea, dolor de pecho, dolor de espalda y estreñimiento, además de los síntomas comunes al BA.⁸⁵

Tiene la ventaja de producir la castración farmacológica más rápidamente, sin asociarse a elevaciones en la testosterona tras su administración, asegurando evitar la aparición de sintomatología metastásica secundaria en el 100% de los pacientes. Las indicaciones específicas incluyen el cáncer metastásico sintomático y pacientes que no son candidatos a recibir tratamiento con análogos de LHRH por riesgo de compresión raquídea, obstrucción uretral, dolor óseo metastásico resistente a tratamiento analgésico, así como pacientes que no aceptan la castración quirúrgica y que no tienen otra opción de tratamiento.^{85,86} Un estudio aleatorizado fase III que incluyó a 269 pacientes evaluó la eficacia de abarelix vs leuprolide en monoterapia, demostrándose que en el día siete del tratamiento se alcanzaron niveles de castración de testosterona en el 78% y 0% de los pacientes, respectivamente, sin observar el efecto de llamarada.⁸⁶ Esta rápida disminución en los niveles de testosterona se observa de igual forma comparando el efecto de abarelix vs leuprolide asociado a bicalutamida en el BAT, sin observar diferencias en las disminuciones de los niveles de APE o en el mantenimiento de los niveles de testosterona por debajo de 50 ng/dL, a lo largo del tratamiento con cualquiera de estos recursos terapéuticos.⁸⁷

- *Degarelix*: este fármaco se administra por vía subcutánea en el abdomen, con una dosis inicial de 240 mg (en dos jeringas de 120 mg cada una, para aplicación bilateral simultánea) el primer mes, seguida posteriormente de dosis de 80 mg mensuales.⁸⁸⁻⁹¹ Suprime los niveles de testosterona por debajo de los niveles de castración en el 96% de los pacientes, a partir del tercer día de su administración (52% lo logran en el primer día), demostrándose en un estudio de 12 meses de duración sobre la eficacia y seguridad de degarelix, que el 97.2% de los pacientes mantuvieron niveles de testosterona < 50 ng/mL a lo largo del mismo.⁹²

Las reacciones adversas de este medicamento se asocian con el BA, reacciones en el sitio de la aplicación del fármaco (dolor, eritema), elevaciones en los niveles de las enzimas hepáticas y aumento en el peso corporal, sin embargo sus principales ventajas son la rapidez con la que disminuye los niveles de testosterona y APE, la ausencia de las reacciones alérgicas provocadas por la liberación de histamina que se presentan con otros antagonistas LHRH, la ausencia del efecto de llamarada que se produce con la administración de los análogos de LHRH y la supresión mantenida de la testosterona, durante la administración de este fármaco.^{89,91}

Degarelix está indicado como paliativo en etapas avanzadas de CaP, en las cuales existe riesgo de complicaciones secundarias a las elevaciones de testosterona, observadas en el efecto de llamarada (compresión medular, obstrucción uretral, dolor óseo) y en pacientes que presentan recurrencia bioquímica tras intervenciones con intento curativo.⁹¹ Los efectos de degarelix son comparables con los de leuprolide de acuerdo con el estudio CS21, ya que ambos logran reducir la testosterona a niveles de castración, sin embargo las reducciones tanto en testosterona como de APE se logran en menor tiempo con el primero.⁹² El uso de degarelix mostró un menor riesgo de falla bioquímica (APE) y muerte, sin embargo, aun cuando se observan disminuciones significativas tempranas en los niveles de APE y testosterona, su uso no se asocia a un aumento en la sobrevida global a un año.⁹³ Degarelix mostró reducir a niveles más bajos la fosfatasa alcalina a comparación de leuprolide, por lo que se propone que pudiera proporcionar un mejor control de las metástasis óseas.⁹⁴ En la extensión del estudio CS21 (CS21A) se observó que los pacientes que cambiaron de tratamiento de leuprolide a degarelix, presentaron resultados semejantes a los obtenidos en pacientes que inicialmente estuvieron bajo tratamiento con degarelix, teniendo una menor progresión en los niveles de APE y de efectos adversos musculoesqueléticos, por lo que se concluye que

degarelix es un fármaco que puede ser considerado como un recurso terapéutico de primera línea para la deprivación androgénica.⁸⁹

Inhibidores de la esteroideogénesis. Este grupo farmacológico forma parte de la terapia hormonal de segunda línea, interfiriendo con la síntesis de andrógenos en las glándulas suprarrenales mediante la inhibición del citocromo p450, limitando las reacciones enzimáticas de hidroxilación de los compuestos esteroideos a diferentes niveles.¹ Los compuestos principales de este grupo son el ketoconazol y la aminoglutetimida.

- *Ketoconazol*: es un imidazol que se caracteriza por poseer propiedades útiles en el tratamiento de algunas micosis, sin embargo también se ha empleado para disminuir los niveles androgénicos en el CaP, administrándose a dosis de 200 a 400 mg cada ocho horas por vía oral, requiriendo del medio ácido del estómago para su adecuada absorción.³³ Su administración en dosis elevadas (*High Dose Ketoconazol*) logra suprimir los niveles androgénicos al 90% a las 48 horas.⁹⁵ Allan Pont y colaboradores observaron que los pacientes bajo tratamiento con ketoconazol a dosis de 200, 400 y 600 mg, tenían una marcada disminución en los niveles de testosterona que volvían a la normalidad entre las ocho y las 24 horas, tras la suspensión del medicamento después de que las concentraciones de ketoconazol en sangre disminuían.⁹⁶

Los efectos colaterales que surgen de la administración de este fármaco son en su mayor parte dosis dependientes, y tienen la ventaja de ser totalmente reversibles. La insuficiencia suprarrenal secundaria a la administración de este fármaco es una de las reacciones adversas principales producida por el ketoconazol, por lo que se debe considerar la administración sustitutiva conjunta de esteroides.³³ Al ser su metabolismo hepático representa un riesgo importante de hepatotoxicidad, alterando los niveles de enzimas hepáticas e inhibiendo el metabolismo de una gran cantidad de fármacos. Otros efectos adversos incluyen trastornos gastrointestinales, que se caracterizan por náusea y vómito hasta en el 27% de los pacientes y dolor abdominal, así como erupciones cutáneas.⁹⁷ Existe evidencia de que su uso a dosis bajas (200 mg tres veces al día), provee los mismos beneficios sin incrementar las reacciones adversas.⁹⁸

Este fármaco ha mostrado su utilidad principalmente como terapia hormonal de segunda línea, específicamente para el tratamiento del CaP resistente a la castración, demostrándose en un estudio con 78 pacientes una reducción del 75% de los niveles de APE en el 44% de los pacientes.⁹⁹ Otros estudios en los

que de igual forma se utilizó el APE como marcador de respuesta, mostraron una disminución superior al 50% en el 40% a 63% de los pacientes con dosis elevadas de ketoconazol (400 mg tres veces al día), aunque en dichos estudios hubo una alta incidencia de hepatotoxicidad, por lo que se sugiere utilizar el ketoconazol en dosis más bajas.^{100,101} Pont y colaboradores y Trachenberg demostraron que su administración promueve un mejor control del dolor óseo en la enfermedad metastásica, mientras que Scholz y Strum concluyeron en otro estudio con 60 participantes que su empleo en pacientes con APE por debajo de 10 ng/dL, obtiene respuestas terapéuticas más prolongadas que en pacientes con niveles de APE superiores (25 meses vs cuatro meses, respectivamente).⁹⁵ El estudio CALGB 9583 demostró que este medicamento empleado junto con la retirada de los antiandrogénicos como manipulación hormonal secundaria ha mostrado ser superior, que ésta última de forma aislada en cuanto la reducción de los niveles de APE, pero sin mostrar incrementos en la supervivencia global.¹⁰²

- *Aminoglutetimida*: originalmente se empleó este fármaco como tratamiento para las crisis convulsivas, sin embargo al observarse insuficiencia suprarrenal como principal efecto adverso, se decidió emplearlo para el tratamiento del síndrome de Cushing y el CaP avanzado. Se administra a una dosis de 1 a 1.75 g cada 24 horas por vía oral, logrando la reversibilidad de la supresión suprarrenal después de 72 horas de la suspensión del medicamento.¹⁰³

Al igual que con el ketoconazol, la aminoglutetimida provoca insuficiencia suprarrenal, por lo que es necesario cubrir las necesidades fisiológicas de los compuestos esteroideos con tratamiento hormonal sustitutivo (hidrocortisona).³³ Es importante considerar que un efecto adverso común es la hipotensión ortostática, debido al déficit de volumen vascular secundario a una disminución en la producción de mineralocorticoides. Otras reacciones adversas son náusea, hipotiroidismo, fatiga, mareo, ataxia y erupciones cutáneas.¹⁰³

Este fármaco al igual que el ketoconazol forma parte del tratamiento hormonal de segunda línea en el CaP avanzado resistente a la castración. La administración de este fármaco aunado a hidrocortisona logra reducir los niveles del APE hasta un 50% de los niveles basales, en el 48% al 65% de los pacientes.³³ Un estudio comparativo entre el tratamiento de aminoglutetimida más hidrocortisona vs medroxi-progesterona más hidrocortisona, en 59 pacientes con CaP resistente a la castración, mostró que el empleo de la primera combinación logró mejores resultados que la segunda en cuanto a respuestas objetivas y mejora de los síntomas (31% vs 3% de los

pacientes).¹⁰⁴ Sartor y colaboradores describieron la efectividad del uso de aminoglutetimida en combinación con la retirada de flutamida, observando reducciones de los niveles del APE en un 80% del nivel basal en el 48% de los pacientes, mientras que Dupont y colaboradores en otro estudio similar observaron una respuesta en el 75% de los pacientes.^{105,106}

Otras terapias

- *Inmunoterapia*. Células Dendríticas: las células dendríticas pertenecen a la inmunidad innata y forman parte de las células presentadoras de antígeno profesionales, las cuales tienen como objetivo llevar a cabo la presentación de antígenos a linfocitos T y B tanto vírgenes como de memoria, para posteriormente desencadenar una respuesta inmune específica, por tanto, en enfermedades tumorales como el CaP tienen la capacidad de detectar fragmentos inmunogénicos específicos de estos tejidos, resultando consecuentemente en la activación de linfocitos T CD8 citotóxicos y CD4 cooperadores, los cuales eliminan las células neoplásicas y refuerzan la inmunidad celular/presentación de antígenos, respectivamente, a través de diferentes ligandos y mediadores químicos.¹⁰⁷

El uso de esta terapia inmunológica se realiza a través de vacunas, las cuales contienen células dendríticas autólogas sensibilizadas o unidas a fragmentos proteicos inmunogénicos propios del estirpe celular tumoral (epitopos) restringidos al HLA A2 o bien, se transfectan con secuencias de RNA que codifican para cierto antígeno, provocando la activación de los linfocitos T tras la presentación antigénica y la ejecución de sus actividades efectoras, después de haber sido aplicadas a los pacientes.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ La obtención de estas células se realiza a partir de la centrifugación de la sangre del mismo paciente, en donde se obtienen monocitos y se procede a su diferenciación a células dendríticas, mediante el empleo de GM-CSF e IL-4 para posteriormente exponerlas al antígeno *ex vivo* (obtenido por lisado de células tumorales o transfección de secuencias de RNA amplificadas), para su procesamiento y unión a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.^{110,111}

Se han identificado diversos productos proteicos que se emplean como epitopos para el uso de la terapia inmunológica con células dendríticas, encontrándose en el tejido prostático normal pero que se elevan considerablemente en las neoplasias prostáticas, así como otros que se encuentran exclusivamente en el CaP como por ejemplo el APE, APE de membrana (APEM), fosfatasa ácida prostática (FAP), transcriptasa reversa de la telomerasa humana,

antígeno de células madre prostáticas, receptor de potencial transitorio 8 y survivina.^{107,110,112}

La FDA aprobó en 2010 el empleo de vacunas de células dendríticas sensibilizadas con una proteína de fusión (PA 2024), que contiene factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y FAP, para el tratamiento del CaP hormono-refractario metastásico asintomático o levemente sintomático, las cuales se aplican vía intravenosa cada dos semanas en tres dosis.^{107,113} La FAP se encuentra en el 95% de los tumores de próstata y es altamente específica para este tejido tumoral, por tanto se ha considerado hasta el momento como el mejor producto antigénico para la elaboración de vacunas y activación inmunológica en estos pacientes.¹⁰⁹ Small y colaboradores condujeron estudios clínicos secuenciales fase I y II, para evaluar la seguridad y eficacia de este tratamiento y se demostró que el uso de la vacuna produjo en el 38% de los pacientes una respuesta inmunológica contra la FAP, con disminuciones de más del 50% en los niveles de APE en tres pacientes y del 25% al 49% en tres pacientes más, encontrando como reacción adversa más frecuente fiebre (en el 14.7% de los pacientes).¹¹¹ Otros efectos adversos reportados han sido reacciones locales en el sitio de la aplicación de la vacuna.¹¹⁰ Posteriormente, se realizaron estudios fase III como el D9901, D9902A y el IMPACT, los cuales concluyeron que este recurso tiene un efecto positivo en la supervivencia global comparado con placebo (25.9 meses vs 21.4 meses, 23.2 meses vs 18.9 meses, 25.8 meses vs 21.7 meses, respectivamente), por lo que el gobierno de Estado Unidos autoriza su uso para fines terapéuticos.¹⁰⁷

- **Quimioterapia.** La quimioterapia en el CaP está indicada como tratamiento de rescate/paliativa en pacientes con sintomatología metastásica, en quienes el tejido tumoral ha dejado de responder a la terapia de deprivación hormonal tanto de primera como de segunda línea, es decir, cuando se torna hormono-refractario.⁸ Anteriormente se empleaban compuestos como estramustina, cisplatino, ciclofosfámid, vinblastina, vinorelbina y mitoxantrone, sin conseguir incremento en la supervivencia, sin embargo, desde hace aproximadamente tres décadas se encuentra disponible otro grupo de agentes quimioterapéuticos pertenecientes al grupo de los taxanos como el paclitaxel y docetaxel, que han mostrado a lo largo de su empleo efectos benéficos superiores comparados con los demás compuestos, sustituyendo principalmente al mitoxantrone, que se consideraba como la terapia estándar para el CaP hormono-refractario desde 1996.³³

Tras su aprobación por la FDA para el tratamiento del CaP hormono-refractario, el mitoxantrone se

administraba bajo dosis de 12 mg/m² con prednisona 10 mg/día, logrando avances significativos en cuanto a la mejora de la sintomatología ósea dolorosa y además mostró ser superior que el empleo de prednisona (o hidrocortisona) en monoterapia, de acuerdo a varios estudios clínicos como el CALGB9182, sin embargo no tuvo éxito en provocar un impacto positivo en la supervivencia global.^{33,114,115}

Actualmente el docetaxel se considera como el agente quimioterapéutico de primera línea en el CaP hormono-refractario.¹¹⁶ El mecanismo de acción propuesto para este fármaco es la inducción de apoptosis en células tumorales por medio de la fosforilación de una proteína antiapoptótica denominada Bcl-2, así como su unión a los microtúbulos durante la división celular, lo que impide su despolimerización.^{117,118} La dosis bajo la cual se rige este tratamiento es de 75 mg/m² cada tres semanas, aunado a 10 mg/día de prednisona.¹¹⁸ Las reacciones adversas reportadas secundarias a su uso son neutropenia, fatiga, náusea, vómito, diarrea, epistaxis, neuropatía sensorial, alopecia y cambios ungueales.^{117,119}

Su aprobación como terapia quimioterápica de primera línea surgió principalmente de dos estudios fase III, el SWOG 9916 y el TAX 327.³³ El estudio TAX 327 es un estudio que incluyó a 1 006 pacientes en el que se compararon los resultados obtenidos de la administración de docetaxel más prednisona vs mitoxantrone más prednisona. Se encontró que la administración de docetaxel más prednisona cada tres semanas es superior a mitoxantrone más prednisona, en cuanto a la sobrevida (18.9 meses vs 16.5 meses), la reducción igual o mayor al 50% de los niveles de APE basales (45% vs 32% de los pacientes) y respecto a la mejora de la sintomatología dolorosa ósea (35% vs 22% de los pacientes).¹¹⁹ El estudio SWOG 9916 incluyó a 674 pacientes, comparando la administración de docetaxel más estramustina vs mitoxantrone más prednisona. El grupo tratado con docetaxel más estramustina logró una sobrevida global mayor que el grupo tratado con mitoxantrone más prednisona (17.5 meses vs 15.6 meses), una sobrevida libre de progresión de enfermedad mayor (6.3 meses vs 3.2 meses) y un mayor porcentaje de pacientes con disminuciones iguales o mayores al 50% de los niveles basales de APE (50% vs 27%).¹¹⁷ Cabe destacar que un punto de discusión sobre el uso de este compuesto continúa siendo el hecho de que no se ha demostrado cuál es el momento apropiado para su administración en los pacientes con CaP hormono-resistente, ya que las características clínicas de estos pacientes son heterogéneas.^{33,24,118}

Aún cuando se han comprobado los efectos positivos del docetaxel en pacientes con CaP

hormono-refractario, existe una población de éstos en los que la enfermedad tumoral continúa su progresión, por lo que se ha recurrido a otros compuestos quimioterápicos de segunda línea como el cabazitaxel, que es otro fármaco perteneciente al grupo de los taxanos y que de igual modo actúa uniéndose a los microtúbulos.²⁴ En un estudio fase III se comparó la eficacia y seguridad de cabazitaxel más prednisona vs mitoxantrone más prednisona en 755 pacientes, en quienes la enfermedad progresó durante o después de haber sido tratados con docetaxel, demostrándose que la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión fue mayor en el grupo tratado con cabazitaxel (15.1 meses vs 12.7 meses y 2.8 meses vs 1.4 meses, respectivamente), así como también se observó una reducción del 30% en el riesgo de muerte.¹²⁰

■ PERSPECTIVAS

Los factores de crecimiento juegan un papel importante en el desarrollo tumoral. Uno de los principales es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el cual es responsable del proceso de angiogénesis y vascularización tanto de tejidos normales como tumorales. Existen compuestos farmacológicos que actúan inhibiendo directamente a este factor de crecimiento o bien, compiten contra los receptores naturales por su unión, como por ejemplo bevacizumab y aflibercept.¹²¹ El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano, que se dirige específicamente al VEGF periférico (circulante).¹¹⁶ En un estudio fase III reciente se comparó el uso de docetaxel/prednisona más bevacizumab vs docetaxel/prednisona más placebo, observando que los anticuerpos dirigidos contra este factor, aminoran el crecimiento celular tumoral prostático y disminuyen los niveles de APE, pero no logra incrementar la sobrevida global en pacientes con CaP hormono-refractario, relacionándose a mayores reacciones adversas.^{116,122} Por otra parte, aflibercept representa un fármaco que está constituido por una proteína de fusión que actúa como un receptor para VEGF A y B.¹²³

Existen otros compuestos como el sunitinib, sorafenib, cediranib que continúan en proceso de investigación y evaluación clínica, cuyo mecanismo de acción es inhibir a las tirosinasas responsables de la activación de los receptores de algunos factores de crecimiento como el VEGF, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el receptor del factor células madre.¹¹⁶

Las terapias dirigidas a evitar o disminuir la gravedad e incidencia de las lesiones metastásicas óseas que se observan en el CaP metastásico, incluyen a compuestos como atrasentan, zibotentan y denosumab. La unión de endotelina con su receptor está vinculada con actividad mitógena, antiapoptótica y formadora de matriz ósea,

que se observa en el CaP metastásico,¹²⁴ por lo que atrasentan es un compuesto que bloquea al receptor ET-1A de la endotelina, inhibiendo la actividad osteoblástica y angiogénica, sin embargo en dos estudios clínicos fase III no logró prolongar el tiempo de progresión de la enfermedad, siendo éste el objetivo primario de los estudios.^{125,126} Se esperan los resultados de otro estudio fase III (SWOG 0421).¹²⁷ Zibotentan es otro integrante de los antagonistas del receptor de endotelina pero con mayor especificidad para ET-A, que mostró efectividad en pacientes con CaP hormono-refractario metastásico óseo, al aumentar la sobrevida global en un estudio clínico fase II (24.5 meses vs 17.3 meses de placebo). El denosumab es un anticuerpo monoclonal cuyo objetivo es unirse al ligando de RANK (RANKL), ya que el receptor activador del factor nuclear kB (RANK) promueve la actividad osteoclástica y consecuentemente favorece la aparición de fracturas patológicas en pacientes con CaP metastásico.¹²⁵ Su uso fue aprobado por la FDA en 2010, después de demostrar mayor efectividad que el ácido zoledrónico en cuanto al tiempo de aparición del primer evento musculoesquelético (compresión medular, fractura patológica), y en cuanto a la presencia de múltiples eventos.¹²⁷

Entre los nuevos agentes citotóxicos bajo evaluación se encuentran el satraplatino y los epotilones. El satraplatino es un quimioterápico perteneciente a la familia de los derivados del platino que ha mostrado retrasar la progresión de la enfermedad y la sintomatología metastásica (35% menor riesgo de progresión y 33% menor riesgo de progresión sintomática), sin embargo no logra incrementar la sobrevida global.¹²⁸ Los epotilones como el ixabepilone, patupilone, MBS310705, KOS862 y ZK EPO son fármacos que actúan a sobre los microtúbulos estabilizándolos. Los efectos adversos sobresalientes de estos fármacos son la neutropenia y la neuropatía sensorial periférica.¹²⁹ En estudios clínicos se mostró que su administración conjunta (ixabepilone) con estramustina, logró reducciones mayores del 50% de los niveles basales de APE en el 92% de los pacientes, y que su aplicación como terapia de segunda línea ante CaP hormono-refractario y resistente al tratamiento con docetaxel, comparado con mitoxantrone más prednisona muestra actividad moderada con una sobrevida media de 9.8 meses.^{118,130}

Los avances en la terapia hormonal se han sustentado en la idea de que en el CaP hormono-refractario, el receptor androgénico continúa siendo el responsable del continuo crecimiento tisular, por lo que se han estudiado fármacos como el acetato de abiraterona y el MDV 3100. El acetato de abiraterona es un inhibidor del citocromo P450 (CYP17A1), el cual impide la síntesis tanto de estrógenos como de andrógenos a partir de su precursor, el colesterol, sin embargo se asocia a reacciones adversas secundarias al exceso de

mineralocorticoides como por ejemplo hipertensión e hipopotasemia.¹²³ Se demostró que el uso de este compuesto farmacológico administrado con prednisona en pacientes que recibieron quimioterapia previa con docetaxel, logra incrementar la sobrevida global.¹¹⁶ Por otra parte, el MDV 3100 es un antiandrogénico de segunda generación (antagonista de los receptores androgénicos), que se caracteriza por ser más potente y además impide la traslocación del receptor androgénico hacia el núcleo y consecuentemente la cascada de señalización.^{23,116} El estudio clínico fase III denominado AFFIRM, mostró que el empleo de este nuevo fármaco reduce el riesgo de muerte e incrementa significativamente la sobrevida global (4.8 meses más que placebo).¹³¹

El empleo de la vitamina D es otra más de las nuevas proyecciones terapéuticas del CaP, ya que se ha comprobado en estudios experimentales con cultivos celulares sus efectos antineoplásicos. Se sabe que normalmente en el tejido prostático se hidroxila parte de la 25-OH vitamina D, y que en las líneas celulares LNCaP el tejido ha perdido tal capacidad, por lo que se ha propuesto que la alteración en la función de la 1 α -hidroxilasa prostática hace susceptible a las células prostáticas al descontrol en el ciclo celular.¹³² En estudios preclínicos se estudió el efecto del análogo del calcitriol (DN-101), administrado junto con quimioterapia (docetaxel), observando en el estudio ASCENT-1 que dicha combinación logró un mayor impacto en la sobrevida global a comparación de docetaxel más placebo, sin asociarse a mayores efectos adversos. Sin embargo, en el estudio ASCENT-2 la administración de DN-101 se asoció a mayor mortalidad, por lo que se discontinuó el estudio y el desarrollo del compuesto.¹²⁴

■ CONCLUSIÓN

El BA en un inicio pareció haber curado el CaP, sin embargo se ha visto que no es así por lo que el CaP es una enfermedad que continúa siendo objetivo de constante investigación en busca de la terapéutica más apropiada para proporcionar a los pacientes, tanto una mejor calidad de vida como una mayor esperanza de vida. Se cuenta con una amplia gama de fármacos disponibles para la manipulación hormonal en el cáncer hormonosensible, sin embargo es importante considerar las características de los pacientes desde el punto de vista médico y económico para poder individualizar el tratamiento y así conseguir satisfacer las necesidades de cada uno de ellos, con el objetivo de aminorar los síntomas de la enfermedad y los efectos adversos que su uso conlleva. Ante la progresión del CaP hacia la hormona-resistencia y la falta de fármacos eficaces que promuevan una mayor sobrevida para este grupo de pacientes, se han propuesto nuevas terapias que se encuentran bajo desarrollo y evaluación clínica, apuntando a

diferentes niveles de la patogénesis de la enfermedad con el objetivo de tener un mejor conocimiento y consecuentemente mejores recursos terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Carballido J. Cáncer de próstata avanzado. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22(2):33-43.
2. Prapotnich D, Sánchez R, Cathelineau X, et al. Bloqueo Androgénico Intermitente (BAI) en Cáncer de Próstata Avanzado. ¿Por qué no el Tratamiento Estándar? *Arch Esp Urol* 2009;62(9):689-694.
3. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *JAMA* 2005;294(2):238-244.
4. Brawer MK. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Rev Urol* 2006;8(Suppl 2):S35-47.
5. Tindall DJ, Rittmaster RS. The Rationale for Inhibiting 5 Reductase Isoenzymes in the Prevention and Treatment of Prostate Cancer. *J Urol* 2008;179(4):1235-1242.
6. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0-4 N0-2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53(5):941-949.
7. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-1876.
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. Guía de la EAU Sobre el Cáncer de Próstata. Parte II: Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado, Recidivante y Resistente a la Castración. *Actas Urol Esp* 2011;35(10):565-579.
9. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. Guía de la EAU Para el Cáncer de Próstata. *Actas Urol Esp* 2009;33(2):113-126.
10. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Management of Prostate Cancer in Older Men: Recommendations of a Working Group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106(4):462-469.
11. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Determinants of Androgen Deprivation Therapy Use for Prostate Cancer: Role of the Urologist. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(12):839-845.
12. Mottet N, Prayer T, Hammerer P, et al. Optimizing Outcomes and Quality of life in the Hormonal Treatment of Prostate Cancer. *BJU Int* 2006;98(1):20-27.
13. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. Guía de la EAU Sobre el Cáncer de Próstata. Parte I: Cribado, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Clínicamente Localizado. *Actas Urol Esp* 2011;35(9):501-514.
14. Consultado el 19 de Julio de 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58NICEGuideline.pdf>
15. Schütz FA, Oh WK. Neoadjuvant and Adjuvant Therapies in Prostate Cancer. *Urol Clin North Am* 2010;37(1):97-104.
16. Proszko P, Rondini M. Hormonotherapy of Advanced Prostate Cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 4):iv80-84.
17. Morote J, Planas J. Pérdida de Masa Ósea en Pacientes con Cáncer de Próstata Sometidos a Deprivación Androgénica. *Actas Urol Esp* 2011;35(4):232-239.
18. Musé I, Sabine G. Hormoterapia del cáncer de próstata. Proyecciones clínico terapéuticas. *Rev Med Uruguay* 2001;17:9.
19. Estévez F. Hormonoterapia del Cáncer de Próstata. *Farmacología Clínica. Rev Med Uruguay* 2001;17:10-16.
20. Consultado el 19 de Julio de 2012. <http://www.update-software.com>
21. Irani J. Is Shared Decision Making in Prostate Cancer Restrained by Evidence-Based Medicine? *European Urology Supplements* 2010;9(11):782-787.
22. Tunn U. The Current Status of Intermittent Androgen Deprivation (IAD) Therapy for Prostate Cancer: Putting IAD Under the Spotlight. *BJU Int* 2007;99(Suppl 1):19-22.
23. Kohli M, Tindall DJ. New Developments in the Medical Management of Prostate Cancer. *Mayo Clin Proc* 2010;85(1):77-86.
24. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Dreicer R, et al. Maximizing Outcomes in Genitourinary Cancers Across the Treatment Continuum. *BJU Int* 2011;107(Suppl 2):1-12.
25. Miller K, Anderson J, Abrahamsson PA. Treatment of Prostate Cancer with Hormonal Therapy in Europe. *BJU Int* 2009;103(Suppl 2):2-6.
26. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Antiandrogens and androgen depleting therapies in prostate cancer: novel agents for an established target. *Lancet Oncol* 2009;10(10):981-991.
27. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(9):1177-1182.
28. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2011;59(1):61-71.
29. Montgomery B, Nelson P, Vessella R, et al. Estradiol Suppresses Tissue Androgens and Prostate Cancer Growth in Castration Resistant Prostate Cancer. *BMC Cancer* 2010;10:244.

30. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A Phase 1-2 Trial of Diethylstilbestrol Plus Low Dose Warfarin in Advanced Prostate Carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169-172.
31. Lund F, Rasmussen F. Flutamide Versus Stilboestrol in the Management of Advanced Prostatic Cancer. A Controlled Prospective Study. *Br J Urol* 1988;61(2):140-142.
32. Jacobo E, Schmidt JD, Weinstein SH, et al. Comparison of Flutamide (SCH-13521) and Diethylstilbestrol in Untreated Advanced Prostatic Cancer. *Urology* 1976;8(3):231-233.
33. Huguet J, Maroto P, Palou J, et al. Cáncer de Próstata Hormonoresistente. Cambios en las Estrategias Terapéuticas Desde la Demostración de la Utilidad de la Quimioterapia. *Actas Urol Esp* 2006;30(2):123-133.
34. Shamash J. A Multi-Centre Randomised Phase III Trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and Diethylstilbestrol in Castration-Resistant Prostate Cancer: Immediate vs Deferred Diethylstilbestrol. *Br J Cancer* 2011;104(4):620-628.
35. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91(5):455-461.
36. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45(4):457-464.
37. Irani J. Efficacy of Venlafaxine, Medroxyprogesterone Acetate, and Cyproterone Acetate for the Treatment of Vasomotor Hot Flushes in Men Taking Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for Prostate Cancer: A Double-Blind, Randomised Trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):147-154.
38. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, et al. Is There a Role for Antiandrogen Monotherapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4(4):196-203.
39. Schröder FH. Cyproterone Acetate Monotherapy in the Management of Advanced Prostate Cancer. *European Urological Review* 2005:1-5.
40. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral Orchiectomy With or Without Flutamide for Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 1998;339(15):1036-1042.
41. Aventis Pharmaceuticals Inc. Nilandron (Nilutamide) Tablets. Prescribing Information. 2003.
42. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Nilutamide Plus Castration in Advanced Prostate Cancer, and the Significance of Early Prostate Specific Antigen Normalization. *J Urol* 1997;158(1):160-163.
43. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: An Antiandrogen for the Treatment of Prostate Cancer. *Ann Pharmacother* 1997;31(1):65-75.
44. Bertagna C, de Gery A, Hucher M, et al. Efficacy of the Combination of Nilutamide Plus Orchiectomy 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.
45. Janknegt RA. Total Androgen Blockade With the Use of Orchiectomy and Nilutamide (Anandron) or Placebo as Treatment of Metastatic Prostate Cancer. *Cancer* 1993;72(12 Suppl):3874-3877.
46. Decensi AU, Boccardo F, Guarnieri D, et al. Monotherapy with Nilutamide, A Pure Nonsteroidal Antiandrogen in Untreated Patients With Metastatic Carcinoma of the Prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 1991;146(2):377-381.
47. Bohl CE, Gao W, Miller DD, et al. Structural Basis for Antagonism and Resistance of Bicalutamide in Prostate Cancer. *PNAS* 2005;102(17):6201-6206.
48. Consultado el 19 de Julio de 2012. <http://cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/prostata/HealthProfessional>. Fecha de acceso: 01/28/2012
49. McLeod DG. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18-27.
50. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A Randomised Comparison of 'Casodex' (Bicalutamide) 150 mg Monotherapy Versus Castration in the Treatment of Metastatic and Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447-456.
51. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined Androgen Blockade With Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer: Long-Term Follow-Up of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study for Survival. *Cancer* 2009;115(15):3437-3445.
52. Tyrrell CJ. Controversies in the Management of Advanced Prostate Cancer. *Br J Cancer* 1999;79(1):146-155.
53. Lodde M, Lacombe L, Fradet Y. Salvage Therapy With Bicalutamide 150 mg in Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Urology* 2010;76(5):1189-1193.
54. Schally AV. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogs: Their Impact on the Control of Tumorigenesis. *Peptides* 1999;20(10):1247-1262.
55. Sanofi Aventis Canada Inc. Eligard. Leuprolide Acetate for Injection. Leuprolide Acetate for Injectible Suspension. 2011. 1-47.
56. Sharifi R, Brownell R. Serum Testosterone Suppression and Potential for Agonistic Stimulation During Chronic Treatment With Monthly and 3-Month Depot Formulations of Leuprolide Acetate for Advanced Prostate Cancer. *J Urol* 2002;168(3):1001-1004.
57. Tunn UW. A 6-Month Depot Formulation of Leuprolide Acetate is Safe and Effective in Daily Clinical Practice: A Non-Interventional Prospective Study in 1273 Patients. *BMC Urol* 2011;11:15.
58. No authors listed. Leuprolide Versus Diethylstilbestrol for Metastatic Prostate Cancer. The Leuprolide Study Group. *N Engl J Med* 1984;311(20):1281-1286.
59. Fujii Y, Yonese J, Kawakami S, et al. Equivalent and Sufficient Effects of Leuprolide Acetate and Goserelin Acetate to Suppress Serum Testosterone Levels in Patients with Prostate Cancer. *BJU Int* 2008;101(9):1096-1100.
60. Crawford ED, Blumenstein BA, Goodman PJ, et al. Leuprolide With and Without Flutamide in Advanced Prostate Cancer. *Cancer* 1990;66(5 Suppl):1039-1044.
61. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al. Comparison of Goserelin and Leuprolide in Combined Androgen Blockade Therapy. *Urology* 1998;52(1):82-88.
62. Prezioso D, Lotti T, Polito M, et al. Neoadjuvant Hormone Treatment with Leuprolide Acetate Depot 3.75 mg and Cyproterone Acetate, Before Radical Prostatectomy: A Randomized Study. *Urol Int* 2004;72(3):189-195.
63. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al. Neoadjuvant Androgen Ablation Before Radical Prostatectomy in CT2bNxMo Prostate Cancer: 5-Year Result. *J Urol* 2002;167(1):112-116.
64. Brogden RN, Faulds D. Goserelin. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Prostate Cancer. *Drugs Aging* 1995;6(4):324-343.
65. Astra Zeneca Canada Inc. Zoladex La. Goserelin Depot. Product Monograph. 2011. 1-34.
66. Bolla M, Gonzales D, Warde P, et al. Improved Survival in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Radiotherapy and Goserelin. *N Engl J Med* 1997;337(5):295-300.
67. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III Trial of Androgen Suppression Using Goserelin in Unfavorable-Prognosis Carcinoma of the Prostate Treated with Definitive Radiotherapy. Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1013-1021.
68. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin Versus Orchiectomy in the Treatment of Advanced Prostate Cancer: Final Results of a Randomized Trial. *Urology* 1995;46(2):220-226.
69. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, et al. A Prospective, Randomised Study to Compare Goserelin Acetate (Zoladex) Versus Cyproterone Acetate (Cyprostat) Versus A Combination Of The Two In The Treatment Of Metastatic Prostatic Carcinoma. *Eur Urol* 1996;29(1):47-54.
70. Brogden RN, Faulds D. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Prostate Cancer. *Drugs Aging* 1995;6(4):324-343.
71. Denis LJ, Carneiro de Moura JL, Bono A, et al. Goserelin Acetate and Flutamide Versus Bilateral Orchiectomy: A Phase III Eortc Trial (30853). *Urology* 1993;42(2):119-129.
72. Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, et al. Comparison of an LH-RH Analogue (Goserelin Acetate, 'Zoladex') with Combined Androgen Blockade in Advanced Prostate Cancer: Final Survival Results of an International Multicentre Randomized-Trial. *International Prostate Cancer Study Group. Eur Urol* 2000;37(2):205-211.
73. Kotake T, Usami M, Akaza H, et al. Goserelin Acetate with or without Antiandrogen or Estrogen in the Treatment of Patients with Advanced Prostate Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial in Japan. *Zoladex Study Group. Jpn J Clin Oncol* 1999;29(11):562-570.
74. Asofarma de México. Pamorelin Solución. Triptorelina. Monografía del Producto. 2010.
75. Keating GM. Triptorelin Embonate. *Drugs* 2010;70(3):347-353.
76. Botto H, Roupert M, Mathieu F, et al. Multicentre Randomized Trial Comparing Triptorelin Medical Castration Versus Surgical Castration in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Prostate Cancer. *Prog Urol* 2007;17(2):235-239.
77. Heyns CF, Simonin MP, Groscurin P, et al. Comparative Efficacy of Triptorelin Pamoate and Leuprolide Acetate in Men with Advanced Prostate Cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226-231.
78. Lepor H. Comparison of Single-Agent Androgen Suppression for Advanced Prostate Cancer. *Rev Urol* 2005;7(Suppl 5):S3-S12.
79. Lundström EA, Rencken RK, van Wyk JH, et al. Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study. *Clin Drug Investig* 2009;29(12):757-765.
80. Shore N. Introducing Vantas: The first Once-Yearly Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist. *Eur Urol Supp* 2010;9(8):701-795.
81. Deeks ED. Histrelin. *Drugs* 2010;70(5):623-630.
82. Schlegel PN, Histrelin Study Group. Efficacy and Safety of Histrelin Subdermal Implant in Patients with Advanced Prostate Cancer. *J Urol* 2006;175(4):1353-1358.
83. Crawford ED. A Review of the Use of Histrelin Acetate in the Treatment of Prostate Cancer. *BJU Int* 2009;103(Suppl 2):14-22.
84. Ricker JM, Foody WF, Shumway NM, et al. Drug-induced liver injury caused by the histrelin (Vantus) subcutaneous implant. *South Med J* 2010;103(1):84-86.
85. Praecis Pharmaceuticals Incorporated. Plenaxis. Abarelix for Injectable Suspension. Product Monograph. 2003.
86. McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al. A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Abarelix Versus Leuprolide Acetate in Men With Prostate Cancer. *Urology* 2001;58(5):756-761.

87. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A Phase 3, Multicenter, Open Label, Randomized Study of Abarelix Versus Leuprolide Plus Daily Antiandrogen in Men With Prostate Cancer. *J Urol* 2002;167(4):1670-1674.
88. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, et al. Management of Locally Advanced Prostate Cancer: A European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):187-194.
89. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A Phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889-897.
90. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional Analysis of the Secondary End Point of Biochemical Recurrence Rate in a Phase 3 Trial (CS21) Comparing Degarelix 80 mg Versus Leuprolide in Prostate Cancer Patients Segmented by Baseline Characteristics. *Eur Urol* 2010;57(5):836-842.
91. VA Pharmacy Benefits Management Services. Degarelix (Firmagon). National Drug Monograph. 2010. 1-11.
92. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The Efficacy and Safety of Degarelix: A 12 Month, Comparative, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Phase III Study in Patients with Prostate Cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531-1538.
93. Dreicer R, Bajorin DF, McLeod DG, et al. New Data, New Paradigms for Treating Prostate Cancer Patients—VI: Novel Hormonal Therapy Approaches. *Urology*. 2011;78: S494-S498. *Urology* 2011;78(5 Suppl):S494-498.
94. Schröder FH, Tombal B, Miller K, et al. Changes in Alkaline Phosphatase Levels in Patients with Prostate Cancer Receiving Degarelix or Leuprolide: Results From a 12-Month, Comparative, Phase III Study. *BJU Int* 2010;106(2):182-187.
95. Consultado el 19 de Julio de 2012. <http://www.prostate-cancer.org/pcricms/node/201>.
96. Pont A MD, Williams PL, Azhar S, et al. Ketoconazole Blocks Testosterone Synthesis. *Arch Intern Med* 1982;142(12):2137-2140.
97. Janssen-Cilag Pty Ltd. Nizoral Tablets. Product Information. 2011. 1-11.
98. Ngo LSM, Yeo A, Wong ASC, et al. Efficacy of Low-dose Ketoconazole in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients at the National Cancer Centre and The Cancer Institute, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(10):811-814.
99. Scholz M, Jennrich R, Stum S, et al. Long Term Outcome for Men With Androgen Independent Prostate Cancer Treated With Ketoconazole and Hydrocortisone. *J Urol* 2005;173(6):1947-1952.
100. Johnson DE, Babaian RJ, von Eschenbach AC, et al. Ketoconazole Therapy for Hormonally Refractory Metastatic Prostate Cancer. *Urology* 1988;31:132-134.
101. Trump DL, Havlin KH, Messing EM, et al. High-Dose Ketoconazole in Advanced Hormone-Refractory Prostate Cancer: Endocrinologic and Clinical Effects. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1093-1098.
102. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen Withdrawal Alone or in Combination with Ketoconazole in Androgen-Independent Prostate Cancer Patients: A Phase III Trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22(6):1025-1033.
103. Novartis Pharmaceutical Corporation. Cytadren Tablets. Aminoglutethimide. Prescribing Information. 2002.
104. Bezwoda WR. Treatment of Stage D2 Prostatic Cancer Refractory to or Relapsed Following Castration Plus Oestrogens. Comparison of Aminoglutethimide Plus Hydrocortisone with Medroxyprogesterone Acetate Plus Hydrocortisone. *Br J Urol* 1990;66(2):196-201.
105. Sartor O, Cooper M, Weinberg M, et al. Surprising Activity of Flutamide Withdrawal, When Combined With Aminoglutethimide, in Treatment of "Hormone-Refractory" Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(3):222-227.
106. Consultado el 19 de Julio de 2012. <http://www.prostate-cancer.org/pcricms/node/216>
107. Jähnisch H, Füssel S, Kiessling A, et al. Dendritic Cell-Based Immunotherapy for Prostate Cancer. *Clin Dev Immunol* 2010;5:17493.
108. Sousa JM, Canavez FC, Leite KRM, et al. Therapeutic Dendritic Cell Vaccine Preparation Using Tumor RNA Transfection: A Promising Approach for the Treatment of Prostate Cancer. *Genet Vaccines Ther* 2008;6:2.
109. Valone F. Dendritic Cells Proving Key to Prostate Cancer Immunotherapy. *PCR Insights* 2001;4(4).
110. Thomas-Kaskel AK, Veelken H. Immunoterapia Activa en Cáncer de Próstata: Revisión con Atención Especial a las Células Dendríticas. *Actas Urol Esp* 2007;31(6):668-679.
111. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of Hormone-Refractory Prostate Cancer With Antigen-Loaded Dendritic Cells. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3894-3903.
112. Nair K, Ballo MS, Gilboa E, et al. Induction of Pylonal Prostate Cancer-Specific CTL Using Dendritic Cells Transfected with Amplified Tumor RNA. *J Immunol* 2001;166(5):2953-2960.
113. Blue Cross Blue Shield of North Carolina. Cellular Immunotherapy for Prostate Cancer. Corporate Medical Policy. 2011. 1-3
114. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone With or Without mitoxantrone in Men With Hormone-Refractory Prostate Cancer: Results of the Cancer and leukemia Group B9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506-2513.
115. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with Mitoxantrone Plus Prednisone or Prednisone Alone for Symptomatic Hormone-Resistant Prostate Cancer: A Canadian Randomized Trial with Palliative End Points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-1764.
116. Bracarda S, Logothetis C, Sternberg CN, et al. Current and Emerging Treatment Modalities for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *BJU Int* 2011;107 (Suppl 2):13-20.
117. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-1520.
118. Pienta KJ, Smith DC. Advances in Prostate Cancer Chemotherapy: A New Era Begins. *CA Cancer J Clin* 2005;55(5):300-318.
119. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-1512.
120. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-1154.
121. Olsson AK, Dimber A, Kreuger J, et al. VEGF Receptor Signalling- In Control of Vascular Function. *Nature Reviews. Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(5):359-371.
122. Kelly WK, Halabi S, Carducci MA, et al. A Randomized, Double Blind, Placebo- Controlled Phase III Trial Comparing Docetaxel, Prednisone, and Placebo with Docetaxel, Prednisone and Bevacizumab in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc): Survival Results Of CALGB 90401. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1534-1540.
123. Macfarlane RJ, Chi KN. Novel Targeted Therapies for Prostate Cancer. *Urol Clin North Am* 2010;37(1):105-119.
124. Miller K. Challenges and Opportunities in Hormone-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Supplements* 2009;8(1):36-45.
125. Ruch JM, Hussain MH. Evolving Therapeutic Paradigms for Advanced Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2011;25(6):496-504.
126. Petrylak DP, Abrahamson PA, Bartsch G, et al. Hormone-Refractory Prostate Cancer: New Horizons. *Rev Urol* 2003;5(Suppl 6):S54-58.
127. Beltran H, Beer TM, Carducci MA, et al. New Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety. *Eur Urol* 2011;60(2):279-290.
128. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, Double-Blind, Phase III Study of Prednisone and Either Satraplatin or Placebo in Patients With Castrate-Refractory Prostate Cancer Progressing After Prior Chemotherapy: The SPARC Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5431-5438.
129. Trivedi M, Budihardjo I, Loureiro K, et al. Epothilones. A Novel Class of Microtubule-Stabilizing Drugs for the Treatment of Cancer. *Future Oncol* 2008;4(4):483-500.
130. Rosenberg JE, Winberg VK, Kelly WK, et al. Activity of Second-Line Chemotherapy in Docetaxel-Refractory Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients. *Cancer* 2007;110(3):556-563.
131. Medivation Inc. Medivation and Astellas Announce Positive Survival Data From Interim Analysis of Phase 3 AFFIRM Trial of MDV3100 in Men With Advanced Prostate Cancer. *Medivation Clinical Trials*. MDV 3100. 2011.
132. Barnett CM, Beer TM. Prostate Cancer and Vitamin D: What Does the Evidence Really Suggest? *Urol Clin North Am* 2011;38(3):333-342.