

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN UROLOGIA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL USO DE BLOQUEO ANDROGÉNICO INTERMITENTE Y EL BLOQUEO CONTINUO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN.”**

**CENTRO MEDICO ISSEMYM, TOLUCA “LIC. ARTURO MONTIEL ROJAS”**

**TESIS:**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD EN UROLOGÍA**

**PRESENTA**

**M.C. DAVID MORALES HERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**M. EN C. LISANDRO CHRISTIAN VÁZQUEZ NIÑO**

**REVISORES:**

**E. EN UROLOGIA. JOSÉ FERNANDO GIL GARCÍA  
E. EN UROLOGIA. OMAR MORALES ORDAZ  
E. EN C. G. JORGE MUÑOZ INFANTE  
E. EN MI. MARÍA CARMEN GARCÍA ALCALÁ**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2015**

## **INDICE**

<b>I.</b>	<b>Antecedentes.....</b>	<b>3</b>
	<b>Epidemiología</b>	
	<b>El bloqueo androgénico en el cáncer de próstata</b>	
	<b>Métodos de bloqueo androgénico</b>	
	<b>Bloqueo androgénico intermitente versus continuo</b>	
	<b>Calidad de vida con el bloqueo androgénico</b>	
<b>II.</b>	<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>17</b>
<b>III.</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>19</b>
<b>IV.</b>	<b>Hipótesis.....</b>	<b>20</b>
<b>V.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>21</b>
<b>VI.</b>	<b>Métodos.....</b>	<b>22</b>
<b>1.</b>	<b>Diseño del estudio.....</b>	<b>22</b>
<b>2.</b>	<b>Universo del trabajo y muestra.....</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>Instrumento de trabajo.....</b>	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>Desarrollo del proyecto.....</b>	<b>25</b>
<b>5.</b>	<b>Límite de tiempo y espacio.....</b>	<b>25</b>
<b>6.</b>	<b>Diseño estadístico.....</b>	<b>25</b>
<b>VII.</b>	<b>Implicaciones éticas.....</b>	<b>26</b>
<b>VIII.</b>	<b>Organización.....</b>	<b>27</b>
<b>IX.</b>	<b>Presupuesto y financiamiento.....</b>	<b>27</b>
<b>X.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>28</b>
<b>XI.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>31</b>
<b>XII.</b>	<b>Conclusión.....</b>	<b>33</b>
<b>XIII.</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>34</b>
<b>XIV.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>37</b>

## **I. Antecedentes**

El cáncer de próstata representa un problema de salud global, constituye la segunda causa de cáncer a nivel mundial; tan solo el cáncer de próstata representa el primer lugar de incidencia en los hombres en nuestro país y actualmente abarca la cuarta parte de todos los cánceres en Estados Unidos y en Europa, es en la actualidad la neoplasia no cutánea maligna más frecuente en el hombre y representa la sexta causa de mortalidad en los hombres en todo el mundo. <sup>1</sup>

### **Epidemiología del cáncer de próstata**

La incidencia del cáncer de próstata ha aumentado de manera exponencial en las últimas décadas. Este aumento podría guardar relación con el envejecimiento de la población, la disminución de otras causas de mortalidad, mejora de las técnicas diagnósticas, como la biopsia transrectal ecodirigida, la resonancia magnética nuclear y la determinación del antígeno prostático en sangre y programas de detección precoz.

La Estimación de riesgo de padecer cáncer prostático a lo largo de la vida es de 16.72% con un riesgo de morir a consecuencia de ello del 2.57% <sup>1</sup>. La incidencia de cáncer de próstata varía en base a raza y etnicidad, con la población Afro-Americana en mayor riesgo. El mayor pico de incidencia se presentó en 1992 (casi 5 años posterior a la introducción del antígeno prostático como método diagnóstico) y disminuyó de forma abrupta en 1995, volviéndose a incrementar de forma ligera a lo largo de los años para que finalmente fuera en decremento en los últimos años. Para el 2008 la sociedad de cáncer americana estimaba 186,320 casos nuevos de cáncer de próstata en los Estados Unidos <sup>1</sup>

En nuestro país no se tienen cifras exactas de la Mortalidad Atribuible al cáncer de próstata, sin embargo el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el 2011 reportó al cáncer de próstata como la 5ta causa de diagnóstico de cáncer en Varones y como la primera causa de mortalidad por cáncer siendo la responsable del 15.7% de las defunciones <sup>2</sup>.

En 2010 la Sociedad de Cáncer Americana reportó 26,534 muertes relacionadas al cáncer prostático con una tasa anual de 23.3 por cada 100,000 personas y presentando una disminución progresiva desde entonces <sup>1</sup>.

### **Diferencias Raciales**

Si bien desde el punto de vista antropológico no se acepta una diferencia biológica significativa para hablar de “razas”, en Estados Unidos existe una diferencia significativa entre la prevalencia e incidencia de la enfermedad entre Afro-Americanos, Blancos e hispanos, se reporta por ejemplo una incidencia de 255.5 por cada 100,000 afroamericanos versus 161,4 por cada 100,000 personas de raza blanca y siendo de igual manera la mortalidad superior en los afroamericanos a razón de 62.3 por cada 100,000 y de 25.6 por cada 100,000 en la población blanca. De hecho se conoce que la incidencia en otros grupos étnicos es inferior comparada con la población blanca y afro-americana <sup>3</sup>.

### **Incidencia y mortalidad a nivel mundial**

Las tasas de incidencia han demostrado que el cáncer de próstata es la 5ta causa más común de malignidad a lo largo del orbe y la segunda más común en el varón. Representa el 11.7% de todos los nuevos cánceres a lo largo del mundo y en específico genera el 19% de los nuevos casos en los países industrializados y el 5.3% en los países del tercer mundo. La incidencia más baja ocurren en Asia a razón de 1.9 casos por cada 100,000 hombres, y la más alta ocurre en Norte América y Escandinavia. <sup>4</sup>

### **Edad al Diagnóstico**

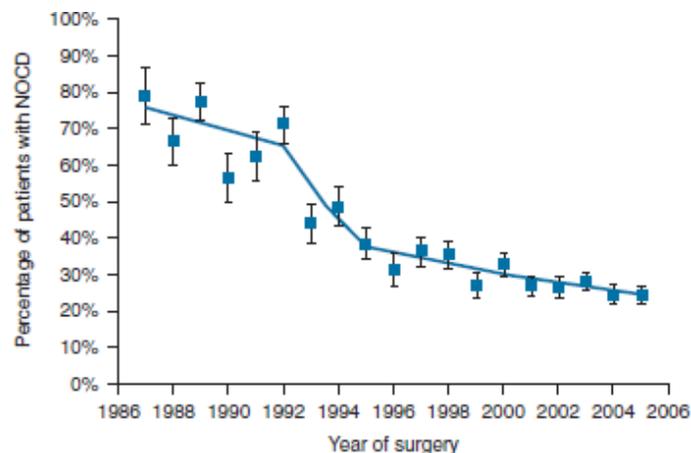
El cáncer de próstata es raramente diagnosticado en hombres menores de 50 años, y cuando se llega a realizar el diagnóstico en edades más tempranas en general representa solo en 2% de los pacientes con CaP, la edad media al momento del diagnóstico es de 68 años y el 63% se diagnostica en rangos de medad posterior a los 65 años <sup>(4,5)</sup>. A la edad de 85 años el riesgo acumulado de padecer CaP va en rango de 0.5 a 20%, se han encontrado reportes por

microscopía de necropsias una incidencia del 30% en la 4ta década de la vida, del 50% en hombres de la 5ta década y del 75% en hombres mayores de 85 años <sup>1</sup>.

### Estadio clínico al momento del diagnóstico

El Cáncer de próstata ha sufrido cambios en incidencia y mortalidad a lo largo de las décadas, ha ocurrido un viraje favorable en el momento de diagnóstico de la mayoría de los pacientes, lo anterior no ha sido solo a la introducción del antígeno prostático, sino también a un incremento en la accesibilidad a los sistemas de salud para la población en general <sup>1,5</sup>. En la figura 1 se muestra como ha declinado lo avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico

Figura 1. En el lado derecho se aprecia el porcentaje de pacientes con enfermedad no confinada NOCD y en la barra inferior el año del reporte



Incluso se ha demostrado que ha disminuido el estadio clínico al momento del diagnóstico de la enfermedad y que de forma subsecuente se ha mejorado la supervivencia específica por enfermedad, sin embargo también ha surgido el problema del sobre tratamiento de un gran número de paciente, debido a que hay mayor número de tumores de bajo riesgo que son diagnosticados y tratados de forma radical <sup>5</sup>.

## **Efectos del Cribaje con Antígeno Prostático Específico y la mortalidad**

Recientemente se tiene los resultados de dos grandes estudios aleatorizados que evaluaron los efectos del Antígeno Prostático Específico (APE) sobre la mortalidad de los pacientes. En dichos estudios se evaluó un total de 76,973 hombres en edades entre los 55 y 74 años, que acudieron a 10 centros hospitalarios en los estados Unidos, y se comparó entre pacientes que recibieron Cribaje anual con antígeno prostático y aquellos que acudían a revisiones rutinarias por patologías distintas al cáncer de próstata. En el “estudio del Cribaje de cáncer en próstata, pulmón, colon y ovario” los resultados demostraron que no se encontraban diferencias entre la mortalidad y la incidencia de CaP (cáncer de próstata) entre ambos grupos de pacientes tras 7 años de seguimiento <sup>6</sup>. En el “Estudio Europeo para el Cribaje de cáncer de Próstata” que incluyó 162,243 pacientes en edades entre los 55 y 69 años se comparó dos grupos el primero de pacientes en quienes se les realizó la prueba del APE cada 4 años y en el otro grupo no, se encontró que tras un seguimiento de 9 años se logró una reducción de la mortalidad en un 20% en el grupo al cual se le realizó la prueba del antígeno prostático, sin embargo también se demostró que para prevenir una muerte por cáncer de próstata era necesario realizar el Cribaje en al menos 1410 hombres en edad de riesgo <sup>7</sup>

## **Factores de Riesgo**

A pesar de que la etiología exacta y los factores desencadenantes no son conocidos hay evidencia que sugiere la presencia de factores ambientales que pueden ayudar al desarrollo y aparición de CaP.

## **Influencia Genética y familiar**

La primera asociación entre familiares con CaP y el riesgo de desarrollarlo se planteó desde inicios del siglo 20, posteriormente otros estudios confirmaron los hallazgos. En la actualidad se conoce el riesgo relativo entre cada asociación de familiares afectados, a razón del cuadro 2.

<b>Cuadro 2</b>	
<b>Historia familiar</b>	<b>Riesgo relativo</b>
<b>Ningún familiar afectado</b>	1
<b>Padre afectado</b>	2.17
<b>Hermano afectado</b>	3.37
<b>Familiar en primer grado afectado</b>	3.34
<b>Más de dos familiares en primer grado</b>	5.05
<b>Familiar en segundo grado afectado</b>	1.68

Para fines de investigación el cáncer de próstata se ha dividido en tres fenotipos: Esporádico, familiar y hereditario <sup>8,9</sup>:

- a) Esporádico: El paciente tiene historia familiar negativa
- b) Familiar: hay antecedentes familiares positivos
- c) Hereditario: Al menos 3 miembros relacionados de forma directa dentro de una familia están afectados.

Si bien la mayoría de los cánceres son de origen poligénico la existencia de verdadero cáncer de próstata hereditario es altamente sugerida debido a tres observaciones epidemiológicas:

1. Pacientes con familiares afectados antes de los 55 años tiene mayor riesgo que aquellos cuyos familiares afectados son mayores a 55 años
2. Hay una estrecha relación de incidencia en familias con varios miembros afectados
3. El número de familiares afectados y la edad temprana de presentación de cáncer son los factores más importantes de riesgo

En razón a la presencia de genes susceptibles al desarrollo de cáncer de próstata se han encontrado asociaciones entre el CaP y algunos como los siguientes: RNasel. La región hereditaria de cáncer de próstata o HPC1 por sus siglas en inglés, el gen ELAC2 y (HPC2 región del brazo corto del gen 17) y el gen MSR1,

se han asociado al CaP y se ha propuesto que su mecanismo de acción es a través de la regulación del ciclo celular y la muerte de la célula; Sin embargo todavía no existe nivel evidencia que avale la relación directa entre los Cáncer de próstata y éstos genes <sup>1</sup>.

## **El bloqueo androgénico en el tratamiento del cáncer de Próstata**

### **Historia del Bloqueo Androgénico (BA)**

Fue en 1895, White el primero que documentó el uso de la ablación androgénica en 111 pacientes con hipertrofia prostática tratados con castración. David y cols. Aislaron la testosterona en 1935 y en 1941, Huggins y Hodges introdujeron el concepto del bloqueo androgénico como tratamiento en el cáncer de próstata avanzado <sup>10</sup>.

En 1950 Nesbit presenta los primeros datos retrospectivos que sugieren que pacientes con cáncer de próstata tratados con hormonas en forma de estrógeno u orquiectomía presentaban mayor supervivencia y calidad de vida que aquellos pacientes no tratados <sup>11,12</sup>. Entre 1960 y 1975, el primer grupo cooperativo en intentar demostrar que el BA podía producir un cambio en la historia natural del cáncer de próstata en estadios iniciales y avanzados. Fue entonces que se promovió la utilización de las guías de práctica clínica de los estrógenos y la orquiectomía como tratamiento estándar en el cáncer de próstata. En 1970 se introducen los agentes bloqueadores androgénicos (ketoconazol y flutamida) y en 1980, los agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas que demostraron producir efectos similares a la castración, con menos riesgos cardiovasculares que los descritos con la terapia estrogénica y con menor impacto psicológico para el paciente, al no realizarse la orquiectomía quirúrgica.

El bloqueo androgénico juega un papel importante en el tratamiento del carcinoma de próstata en todos los estadios y es un eje fundamental para el carcinoma de próstata avanzado. En pacientes con carcinoma avanzado, con pocas posibilidades de curación o cuyos parámetros clínicos no permiten un tratamiento radical agresivo, el tratamiento androgénico es de primera elección, a través de

una castración quirúrgica o farmacológica, sola o en combinación <sup>1</sup>. En los pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado, múltiples estudios randomizados han demostrado un beneficio en la supervivencia global, libre de recidiva bioquímica y cáncer específica, cuando se combina Radioterapia Externa y bloqueo androgénico, ya sea de forma neoadyuvante, concomitante o adyuvante. En los pacientes con carcinoma de próstata clínicamente localizado, clasificado como de riesgo intermedio o alto, el BA asociado a la radioterapia externa es un tratamiento que ha demostrado, no solo beneficio en el control local, sino también en la supervivencia.

## **Métodos de Bloqueo Androgénico**

### **Orquiectomía simple bilateral**

Es un procedimiento sencillo, se consigue reducción de la testosterona de forma rápida en menos de 12hrs, muy en desuso porque se puede asociar a trastornos psicológicos, al considerarse agresión de la virilidad; siendo un método irreversible, podría estar indicado en pacientes que no van a cumplir el tratamiento farmacológico o que desde el punto de vista económico no puede acercarse a él <sup>13</sup>.

### **Estrógenos**

Son los más potentes inhibidores de la secreción de Gonadotrofinas, sobre todo de la Hormona Luteinizante (LH), con la consiguiente disminución de testosterona en los testículos. El efecto sobre el metabolismo androgénico es la inhibición de diversos enzimáticos que participan en la fisiología prostática (inhibición de la ADN-polimerasa, de la 5-Alfa reductasa, entre otros). Se ha demostrado que los estrógenos también estimulan el sistema reticuloendotelial, incrementando las defensas orgánicas y contribuyendo al efecto antitumoral.

El estrógeno que ha proporcionado los resultados más favorables es el Dietilestilbestrol (DES). Sin embargo, los efectos secundarios al tratamiento con estrógenos son muy importantes: complicaciones gastrointestinales en el 20% de

los pacientes, trastornos hepáticos reversibles, accidentes cerebro-vasculares, afecciones endócrinas, como la feminización e impotencia sexual en el 42-100% de los pacientes.

### **Análogos de la LHRH**

Los exponentes más conocidos de este grupo comprende a la Goserelina, Leuprolide, triptorelina, histrelina, todos con mecanismo de acción prolongada, su mecanismo de acción consisten en un aumento de la refractariedad de los receptores situados en la hipófisis y en los testículos, que tienen como consecuencia una reducción neta del nivel plasmático de LH y de testosterona a las 3 semanas de tratamiento <sup>13</sup>.

Los posibles efectos secundarios del tratamiento pueden ser: Sofocos, impotencia en el 100% de los casos, empeoramiento inicial de los síntomas en el 10% de los casos y ginecomastia en el 3% de los pacientes. No presentan efectos adversos cardiovasculares.

### **Antagonistas de la LHRH**

Su acción consiste en competir con la LHRH (hormona liberadora de LH) a nivel del receptor hipofisario, bloqueando la capacidad de la LHRH para estimular la secreción de LH Y FSH y por ello no hay secreción de testosterona, ejemplos de este grupo son: Abarelix y degarelix) <sup>13</sup>.

### **Antiandrògenos**

Los antiandrògenos compiten con la testosterona y la DHT a nivel del receptor, presente en el núcleo de la célula prostática, lo que favorece la apoptosis celular e inhiben el crecimiento del CaP. Según su estructura química, se dividen en esteroideos (acetato de ciproteron, acetato de megestrol y de medroxiprogesterona) y no esteroideo (flutamida, bicalutamida y nilutamida)

## **Inhibición de los andrógenos suprarrenales**

Ketoconazol, aminoglutetimida, inhiben el citocromo p450, producen niveles de castración en 24hrs; suelen administrarse de forma conjunta con corticoides para evitar el fracaso suprarrenal agudo.

### **Bloqueo Androgénico Intermitente y Continuo ¿De qué hablamos?**

El **bloqueo androgénico intermitente (BAI)** consiste en alternar bloqueo androgénico completo o total (antiandrògenos y análogos LHRH) (fases on) con períodos sin bloqueo (fases off), permitiendo la recuperación androgénica entre los períodos de tratamiento. Tomando como parámetro normal para el inicio del mismo un periodo inicial de prueba de 9-12 meses en los cuales se busca alcanzar el valor más bajo de antígeno posible que en la mayoría de los casos es por debajo de 4ng/ml. <sup>1</sup>

El **bloqueo androgénico continuo (BAC)** A diferencia del BAI este no suspende en ningún momento y bajo ninguna circunstancia la administración del bloqueo androgénico total; ya sea mediante la administración de medicamentos o bien mediante la castración hormonal quirúrgica. Este método de bloqueo ha sido criticado al dejar de lado los potenciales beneficios de la recuperación eventual de niveles normales de testosterona y los consecuentes aumentos en morbilidad y costos hospitalarios e institucionales asociados. <sup>1</sup>

### **Controversias del uso del bloqueo androgénico en el tratamiento individualizado del carcinoma de próstata.**

A pesar de los múltiples estudios, existen controversias en cuanto a la utilización del bloqueo hormonal completo o máximo versus monoterapia, en cuanto al uso de bloqueo hormonal intermitente, o en cuanto al uso del bloqueo de forma inmediata o diferida.

En cuanto al uso del bloqueo hormonal completo o total (BAT) vs Monoterapia, parece que los distintos estudios, metaanálisis y revisiones sistemáticas (Metaanálisis del Prostate Cancer Trialist's collaborative group que incluyó 27 estudios

randomizados y 8,275 pacientes), Samson, seinfeld <sup>14.15</sup> (21 estudios randomizados, 6871 pacientes) concluyen que el BAT ofrece una pequeña ventaja en términos de supervivencia <5% en comparación con la Monoterapia, lo anterior con nivel de Evidencia 1<sup>a</sup>; sigue siendo discutible si este pequeño beneficio es útil en la práctica clínica cotidiana, ya que el efecto beneficioso sobre la supervivencia parece limitado a los pacientes tratados con antiandrògenos no esteroideos y sólo aparece tras 5 años de seguimiento, todo ello a costa de mayores efectos secundarios, mayor coste y mayor impacto sobre la calidad de vida.

El bloqueo androgénico mínimo se produce combinando Finasteride con un antiandrògeno no esteroideo, de forma continua o secuencial. Esto permite mantener las concentraciones de testosterona dentro de los límites normales para garantizar una función sexual aceptable y calidad de vida aceptable. Se ha comprobado en estudios, aunque muestra pequeña, que se reduce los niveles de Antígeno Prostático Específico (APE) en pacientes con carcinoma de próstata avanzado o con recidiva bioquímica, induciendo un periodo de hormonosensibilidad y conservando una función sexual aceptable. Sería una posible indicación en pacientes en los que la calidad de vida sea la principal preocupación. Pero este tratamiento debe considerarse en experimentación a la espera de ensayos controlados más extensos. <sup>13</sup>

### **Bloqueo intermitente versus continuo**

Se tiene actualmente evidencia que soporta el uso del bloqueo androgénico intermitente en pacientes con adenocarcinoma de próstata, se tiene nivel de evidencia suficiente que sustenta que lo anterior ya no es experimental. El bloqueo intermitente se ha utilizado en pacientes con enfermedad metastásica y con recidiva bioquímica tras tratamiento radical. Hay cuestiones por resolver, como la definición del candidato ideal y el tiempo de Supresión androgénica previo a la intermitencia; sin embargo existe puntos claros que a continuación se enuncian.

- Se deben usar fármacos que logren la castración farmacológica antes de pensar en el uso de la intermitencia
- La mayoría de los estudios con los que se cuenta en la actualidad usan el BAT, por lo tanto queda por definir si se puede utilizar únicamente análogos de LHRH
- El ciclo inicial (inducción ha de durar de 6-9 meses; de no ser así, la recuperación de la testosterona es improbable
- Solo optar por la intermitencia si:
  - Paciente bien informado
  - Ausencia de progresión
  - Respuesta de APE <4ng/ml en metastásica o <0,5ng/ml en fracaso bioquímico
  - Seguimiento estricto cada 3-6 meses
  - Los ciclos siguientes seguirán las mismas pautas hasta la aparición de hormonorresistencia

### **Indicaciones del tratamiento hormonal en el carcinoma de próstata**

Siguiendo las directrices de las guías europeas del 2014 <sup>(16)</sup>, el tratamiento hormonal en el CaP se puede usar en:

- CaP de bajo e intermedio riesgo y T1a-T2c: se podría contemplar su uso en pacientes sintomáticos no candidatos a otro tratamiento curativo (GR C)
- CaP de alto riesgo y T1a-T2c: el tratamiento hormonal neoadyuvante y concomitante a la Radioterapia o prostatectomía radical para aumentar la supervivencia (GR A)
- CaP de alto riesgo (T3-T4): se contempla la Bloqueo hormonal en (GR A):
  - Pacientes sintomáticos
  - T3-T4 extensos con APE > 25-50ng/ml y tiempo de duplicación del APE <1 año
  - No candidatos a otro tratamiento

- Localmente avanzado asintomático no candidato a tratamiento local: BA produce una mejoría limitada en la supervivencia global no relacionada con la supervivencia cáncer específica (NE 1ª).
- Localmente avanzado tratado con prostatectomía racial: El BA, tanto neoadyuvante como adyuvante, no aporta beneficio en términos de supervivencia.

### **En caso de tratamiento con Radioterapia**

- En CaP localizado de riesgo intermedio:
  - Si la dosis es <75Gy, BA durante 6 meses previos (NE 1b)
  - Si la dosis es de 75Gy, cuestionable el BA (NE 2)
- En CaP de alto riesgo, BA combinada y prolongada (NE 1 a)
- En el subgrupo de pacientes T2c-T3N0-X y puntuación de Gleason de 2-6, el BA a corto plazo neoadyuvante y concomitante puede aumentar la supervivencia global (NE 1b)
- pN+ sin comorbilidades, BA inmediata y prolongada, mejora la supervivencia global, la supervivencia cáncer específica, el control de la metástasis y la recidiva bioquímica (NE 2b)

### **En pacientes con CaP con ganglios afectados**

- Se debe realizar BA en afectación ganglionar de más de 2 ganglios tras prostatectomía radical o con Radioterapia (GR A)
- BA inmediata en metástasis macroscópicas para aumentar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (NE 1b)
- pN+ tras prostatectomía radical puede indicarse BA inmediatamente valorando ventajas e inconvenientes del BA prolongado, tras linfadenectomía en prostatectomía racial con única afectación micrometastásica se puede realizar observación. (NE 3)

## **En Pacientes con metástasis**

- Pacientes con M1 asintomáticos:
  - Puede realizarse vigilancia activa en pacientes bien informados si supervivencia es el objetivo principal (NE 3)
  - BA inmediato retrasa progresión de estatus sintomático y previene complicaciones (N 1b)
- M1 sintomáticos
  - BA para paliar síntomas y reducir el riesgo de síntomas potencialmente graves asociados a enfermedad avanzada (compresión medular, fractura patológica, obstrucción ureteral, metástasis no óseas) (NE 1b)
  - BA inmediato (NE 1) debe ser la norma.

## **Calidad de Vida**

La calidad de vida se está estableciendo como un parámetro más en la práctica clínica, aceptándose que la prolongación de la vida no siempre es la mejor opción. Y reconociendo que la manipulación hormonal en el cáncer de próstata, conceptualmente, queda como tratamiento paliativo debemos considerar la calidad de vida como un objetivo terapéutica <sup>(17,18)</sup>.

Entre los diversos efectos secundarios asociados a la castración destacan los sofocos, efecto adverso predominante, la osteoporosis, la función sexual y la ginecomastia.

## **Sofocos**

Como ya hemos comentado, pese a ser el efecto adverso más predominante, no asocia importante morbilidad aunque sí deterioro en la calidad de vida del paciente; se ha observado que los antiandrògenos, en especial los esteroides, presentan menor incidencia de sofocos que los análogos de la LHRH <sup>19,20</sup>.

## **Osteoporosis**

La osteoporosis es otra importante complicación de la deprivación androgénica, observándose elevación de los marcadores bioquímicos de actividad osteoblástica y osteoclástica en pacientes sometidos a castración (médica o quirúrgica), lo que conlleva pérdida de densidad mineral ósea e incrementa el riesgo de fracturas. En contraste, los pacientes tratados con bicalutamida 150mg tienen elevados los niveles de testosterona, cuya aromatización conlleva a elevados niveles de estrógenos, lo cual puede enlentecer la pérdida de densidad mineral ósea <sup>21</sup>.

Esta hipótesis está basada en que los pacientes con cáncer de próstata tratados con análogos de LH-RH y estrógenos no presentan pérdida de densidad mineral ósea mientras que aquellos tratados con análogos LH-RH solo si experimentaban progresiva pérdida de densidad mineral ósea. En pacientes tratados con bicalutamida, la testosterona y los estrógenos están significativamente aumentados al año de tratamiento en un 58% y 42%, respectivamente, mientras que con análogos LHRH la testosterona decrece en un 95% y los estrógenos en un 80%, lo que conlleva cambios en la composición corporal. <sup>22</sup>

## **Deseo y función sexual**

Entre las ventajas más importantes del uso de antiandrògenos frente a la castración están la conservación del deseo y la función sexual. Un ensayo comparado a varones con y sin cáncer de próstata reveló que la disminución de la función sexual era la causa más frecuente de estrés específico de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata. En otro estudio afirman que el 55% de los pacientes sexualmente activos antes de la enfermedad consideraron preocupante la pérdida de la función sexual <sup>23</sup>. El mecanismo de acción de la molécula de bicalutamida, como monoterapia, en el interior de la célula hace que se mantengan los niveles de testosterona circulante, en cambio con el bloqueo androgénico total los niveles de castración de testosterona dejan al 80-90% de los pacientes con disfunción sexual dependiente de la medicación.

## **II. Planteamiento del problema**

El bloqueo androgénico demostró sus beneficios desde hace casi 70 años cuando Huggins y Hodges demostraron que la castración quirúrgica en los pacientes con cáncer de próstata mejoraba la supervivencia de estos pacientes y que los síntomas asociados a la enfermedad parecían aminorar como consecuencia de la disminución de la testosterona circulante. El Bloqueo androgénico (BA) continúa siendo en la actualidad el pilar más importante para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata, pero eventualmente el desarrollo temprano de resistencia a la castración ha complicado el papel protagónico dentro de este escenario <sup>1</sup>.

La experiencia inicial con bloqueo androgénico intermitente fue publicada por Klotz en 1986 <sup>24</sup>. Esta experiencia pionera estableció el concepto de intervención hormonal a medida y fue llevada a cabo mediante la utilización de estibestrol en la fase de tratamiento (on) seguida por una fase sin tratamiento (off), en función de los valores de Antígeno prostático y testosterona

Estudios experimentales como el que realizó Bruchowsky demostró la viabilidad del BAI en tumores de próstata mediante la realización de una fase de tratamiento y una fase sin tratamiento <sup>25</sup>.

A pesar de lo descrito, ¿cuál es el panorama actual a nivel mundial para el uso del BAI en el tratamiento del cáncer de próstata? El bloqueo androgénico intermitente (BAI) ha demostrado de forma extensiva ser factible en varios grupos clínicos alrededor del mundo, aunque las series publicadas son difíciles de evaluar debido a su heterogeneidad en términos de criterios de inclusión. Es interesante que casi todos los estudios han mostrado tres hechos importantes: primero que el BAI es en términos de control oncológico, la menos, igual que el bloqueo androgénico continuo (BAC). Segundo, que hay al menos un beneficio individual para el paciente en términos de recuperación de la testosterona y tres, que el BAI es menos caro que el BAC por razones obvias <sup>26</sup>. En base a estas tres premisas se presenta la posibilidad de cuestionar los estándares de la buena práctica

terapéutica en el cáncer de próstata toda vez que existen diversos escenarios en los cuales podría considerarse al BAI como la terapia de elección. En México se tiene poca literatura que respalde la evidencia de otros países con el uso del BAI, de lo anterior surge la pregunta pilar de la investigación presentada:

*¿Es el Bloqueo Androgénico intermitente superior al Bloqueo Androgénico continuo en lograr disminuir la resistencia a la castración?*

### III. Justificación

El cáncer de próstata es el más frecuente de los cánceres urológicos, comprende el 7% de las causas de muerte por este padecimiento y es el cuarto más diagnosticado en la población mexicana. El cáncer de próstata se presenta en diferentes estadios al momento del diagnóstico, lo que conlleva a la decisión de diferentes estrategias terapéuticas. Históricamente la terapia de **Bloqueo Androgénico (BA)** ha sido considerado el tratamiento de elección para cáncer de próstata (CaP) avanzado o metastásico, pero existen otros numerosos escenarios en el que el BA es utilizado y derivado de lo anterior actualmente existe discusión si el uso intermitente o continuo mejora la sobrevida global y específica en estos pacientes <sup>1,27</sup>.

La respuesta a la terapia de bloqueo androgénico es por mucho la más reproducible, durable, y profunda de cualquier terapia conocida para tumores sólidos. La temprana y frecuente respuesta de los pacientes en etapas iniciales del tratamiento lo convierte en una opción real, duradera y efectiva para el cáncer de próstata localmente avanzado.

Actualmente el BA como terapia única para CaP avanzado ha ganado popularidad. Barry resalta en reciente publicación que de 2 millones de hombres diagnosticados con CaP en Estados Unidos, aproximadamente 600 000 (30%) reciben BA. <sup>1</sup>

Más allá de los efectos en la calidad de vida la supresión de producción de testosterona ha sido asociada con varios y severos efectos adversos llamado Síndrome de derivación androgénica. Tales como pérdida de la libido, disfunción eréctil, fatiga, osteoporosis, bochornos, resistencia a la insulina, eventos cerebrovasculares, dislipidemia síndrome metabólico.

Más importante, por razones desconocidas, el proceso de la muerte celular inducida por la ablación de andrógenos falla para eliminar toda la población de células malignas, y después de un período variable, con unos promedio 24 meses, el tumor, inevitablemente, se repite y se caracteriza por el crecimiento

independiente de andrógenos. Por lo anterior se ha propuesto que el **Bloqueo Androgénico Intermitente (BAI)** podría impedir la progresión del tumor hacia la insensibilidad a los andrógenos, siendo por lo anterior necesario indagar todo el panorama que envuelve al bloqueo androgénico intermitente

#### **IV. Hipótesis**

***El bloqueo androgénico intermitente es superior al Bloqueo androgénico continuo en la reducción de resistencia a la castración en pacientes con cáncer de próstata.***

## **V. Objetivos**

### **Objetivo General**

Analizar los resultados del uso del bloqueo androgénico intermitente versus el bloqueo androgénico continuo y su relación con el desarrollo de resistencia a la castración.

### **Objetivo particulares:**

1. Conocer las características generales de la población estudiada: edad, estadio clínico tumoral en base a la clasificación TNM y antígeno prostático debutante.
2. Determinar la prevalencia de resistencia a la castración en los pacientes de Bloqueo androgénico intermitente versus bloqueo androgénico continuo.
3. Describir el tiempo transcurrido desde la terapia de bloqueo hormonal y el desarrollo de la resistencia a la castración
4. Analizar si alguna de las dos modalidades terapéuticas se asoció a una mayor mortalidad

## VI. Método

**Diseño del estudio:** El estudio es de tipo retrospectivo, descriptivo y analítico

**Operacionalización de las variables:**

Variable	Conceptualización	Operacionalización
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se trata de una variable cuantitativa discreta, se obtuvo la edad cumplida por los pacientes al momento de realizarse el estudio mediante la revisión del expediente clínico y se midió en años.
Antígeno prostático Específico Basal o Inicial	Enzima proteolítica producida en los acinos prostáticos y que se encuentra en general elevada en los pacientes con cáncer de próstata	Variable cuantitativa continua, su valor se obtuvo de la revisión del expediente clínico y se encontró reportada como ng/ml
Tipo Terapia de bloqueo hormonal	Tratamiento para el cáncer de próstata basado en el suministro de medicamentos que suprimen la producción de testosterona	Se trata de una variable cualitativa nominal. Se revisó el expediente clínico de cada paciente obteniendo dos posibilidades: Se utilizó terapia de bloqueo androgénico continuo o intermitente
Resistencia a la castración	Etapas clínicas de la enfermedad en la cual a pesar del tratamiento de bloqueo hormonal existe progresión del cáncer	Variable cualitativa nominal, se basa en el reporte en las notas de evolución del expediente clínico donde se asienta el diagnóstico de etapa resistente a la castración en base a los criterios ya comentados

<b>Tiempo de desarrollo de resistencia a la castración</b>	<b>Número de meses transcurridos desde el inicio de la terapia hormonal hasta el desarrollo de criterios clínicos o bioquímicos de resistencia a la castración</b>	<b>Variable cuantitativa discreta. Se obtuvo el Tiempo de evolución desde que se inicia el tratamiento hormonal hasta que se presenta la resistencia a la castración, dicha medición se reportó en meses</b>
<b>Mortalidad</b>	<b>Desenlace en el fallecimiento del paciente a consecuencia de la progresión de la enfermedad</b>	<b>Variable cualitativa nominal. ¿El paciente falleció como consecuencia de la progresión de la enfermedad? Si o no</b>

**Universo de trabajo y muestra:** Se revisaron en el Centro Médico Issemym “Arturo Montiel Rojas”, los expedientes de pacientes desde el 1ero de septiembre del 2002 al 1ero de septiembre del 2014 diagnosticados con cáncer de próstata y que hayan recibido BA por cualquier motivo.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de próstata (CaP) detectado mediante biopsia transrectal de próstata (BTRP) y que tuvieran cualquier Gleason, estadio clínico T 1-4 N0-1 M 0 y cualquier valor de APE.
- Que fueron sometidos a ninguna terapia de tratamiento radical
- La terapia hormonal debió ser administrada al menos durante un año antes de iniciar el bloqueo androgénico intermitente
- Que se mantuvieron en vigilancia por el servicio de urología durante el periodo de 1ero de septiembre del 2002 al 1ero de septiembre del 2014
- Que la terapia hormonal fue administrada únicamente en esta unidad
- Pacientes cuya terapia de bloqueo androgénico fuera total; es decir anti andrógeno asociado a análogo de LHRH

## **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con cáncer de próstata con resultado de histopatología con estirpe distinto al adenocarcinoma de próstata (ej: Tumor neuroendócrino)
- Pacientes sometidos a radioterapia
- Pacientes que abandonaron por cualquier motivo el seguimiento en nuestra unidad durante el periodo mencionado

## **Instrumento de Investigación**

Para la identificación, organización y captura de las diversas variables se elaboró un instrumento tipo base de datos que permitió recabar la información de cada paciente y que incluyó los siguientes apartados: Edad, fecha de diagnóstico, tratamiento inicial con intención curativa, estadio tumoral, grado de diferenciación tumoral según la escala de Gleason, valor del antígeno prostático específico (APE) inicial, tipo de bloqueo, motivo y duración del mismo con registro de los periodos de intermitencia y bloqueo continuo (también llamados on y off) para los pacientes con BAI, beneficio clínico por disminución en los valores de APE y presentación de síntomas manifestados por los pacientes y tiempo de progresión hasta hormono-resistencia (Anexo 1)

Se hace una acotación en que los pacientes referidos en las notas médicas como resistentes a la castración han sido categorizados de esta manera en virtud de los lineamientos que sigue el servicio basados en los criterios de la sociedad Europea de urología que se explican a continuación

Criterio de Resistencia a la castración.

- Niveles séricos de castración de testosterona (<50ng/ml)
- 3 aumentos consecutivos del APE (antígeno prostático específico), con una semana de diferencia, que dan lugar a dos incrementos de 50% con respecto al nadir, con un APE >2ng/ml
- Progresión del APE o de las lesiones ósea a pesar del tratamiento hormonal consecutivo

**Desarrollo del proyecto:** Una vez elaborado el instrumento de captura de la base de datos se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y que recibieron tratamiento de bloqueo androgénico durante el periodo mencionado recabando de cada uno de ellos las variables detalladas.

**Límite de tiempo y espacio:** El estudio se realizó mediante la elección de los pacientes que cuenten con los criterios de inclusión ya descritos en el periodo comprendido entre el 1ero de Septiembre de 2002 al 1ero de septiembre del 2014 atendidos en el servicio de Urología del Centro Médico issemym “Arturo Montiel Rojas”

**Diseño estadístico:** El análisis de los datos se llevó a cabo en Excel, se realizó un análisis descriptivo mediante la tendencia central para las variables cuantitativas y para las variables cualitativas se emplearon porcentajes. Se utilizó T de student y Chi-Cuadrada para las variables paramétricas y generales de la muestra de estudio, el nivel de significancia se fijó en  $p=0.05$  y se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19.

## **VII. Implicaciones éticas**

En base a la normativa de la Ley General de Salud en su título V, capítulo Único.

ARTÍCULO 100.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

1.- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

2.- Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

3.- Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

4.- Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

5.- Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes;

6.- El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y

7.- Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

## VIII. Organización

**David Morales Hernández:** Autor del Trabajo; Su participación está distribuida a todo lo largo del cronograma de trabajo, desde la identificación y selección de población a estudiar, incluyendo criterios de elección y exclusión, determinación de variables y todo la operación del estudio. Coordinadora y Directora del análisis estadístico. Sus créditos dentro del estudio recaen en la Autoría principal del mismo.

## IX. Presupuesto y financiamiento

Los gastos económicos del presente estudio se encuentran desarrollados de la siguiente forma.

<b>Costos de Operación y logística</b>			
<b>Papelería</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio Unitario</b>	<b>Total</b>
Impresiones b/c	320	\$1.50	\$480.00
Pluma Negra	4	\$3.00	\$12.00
Lápiz Grafito #2	2	\$3.00	\$6.00
Goma Migajón	2	\$5.00	\$10.00
Hojas blancas	1000	\$0.10	\$100.00
Engargolado	4	\$30.00	\$120.00
Folders t/ Oficio	10	\$2.00	\$20.00
<b>Tecnológicos</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio Unitario</b>	<b>Total</b>
Computadora Personal	1		
Unidad De Memoria Extraíble	1	\$100.00	\$100.00
Total			\$848

Los gastos descritos del presente estudios serán cubiertos por el Autor principal

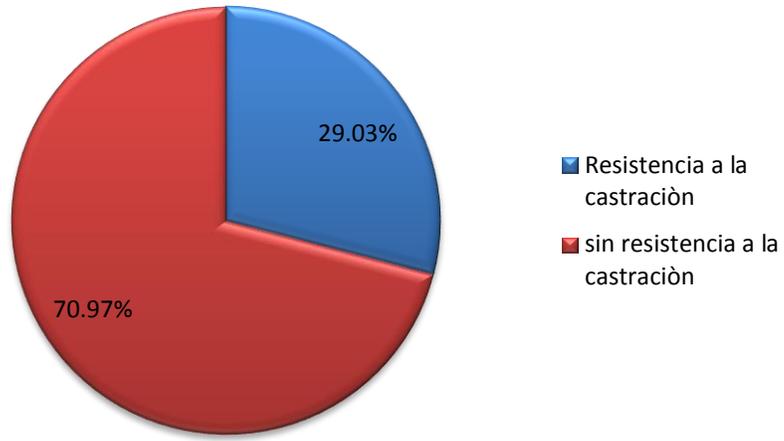
## X. Resultados

Se incluyó a 127 pacientes que se dividieron en 2 grupos cuyas características y datos generales se muestran en el cuadro 1.

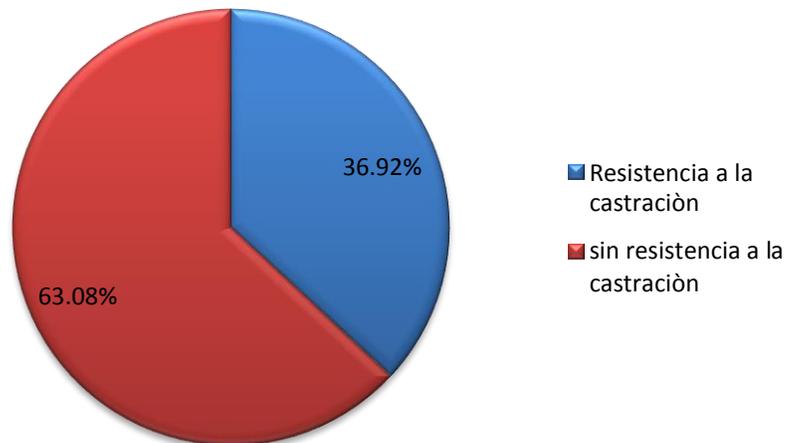
	Grupo 1 (n=62)	Grupo 2 (n=65)	P < .05
Edad-años (media ± DE)	71 ± 5.8	69.6 ± 7.5	0.13*
Peso-kg (media ± DE)	69.96 ± 9.45	76.06 ± 12.85	0.01*
APE Inicial (media ± DE)	26.85 ± 41.06	47.99 ± 89.38	0.13*
Clasificación TNM (n[%])			0.04**
T1c	39 (62.9%)	52 (80.0%)	
T2a	10 (16.12%)	5 (7.69%)	
T2b	3 (4.8%)	2 (3.07%)	
T2c	6 (9.6%)	3 (4.61%)	
T3a N1	4 (6.4%)	1 (1.5%)	
T4	0 (0.0%)	2 (3.07%)	
Gleason (n[%])			0.02*
<5	5 (8.06%)	6 (9.23%)	
5	7 (11.29%)	6 (9.23%)	
6	30 (46.15%)	28 (43.07%)	
7	11 (17.74%)	14 (21.53%)	
8	9 (14.51%)	6 (9.23%)	
9	0 (0%)	5 (7.69%)	

La resistencia a la castración se documentó en el 29.03% (18 pacientes) de los pacientes del grupo de BAI con una media de 31.5 meses (rango 9-54); y en el grupo de bloqueo androgénico continuo se presentó en el 36.92% (24 pacientes) con promedio a los 25.6 meses (rango de 6-43) meses. (p= 0.25). (cuadro 2 y 3)

**Resistencia a la castración en el grupo BAI**  
**Cuadro 2**

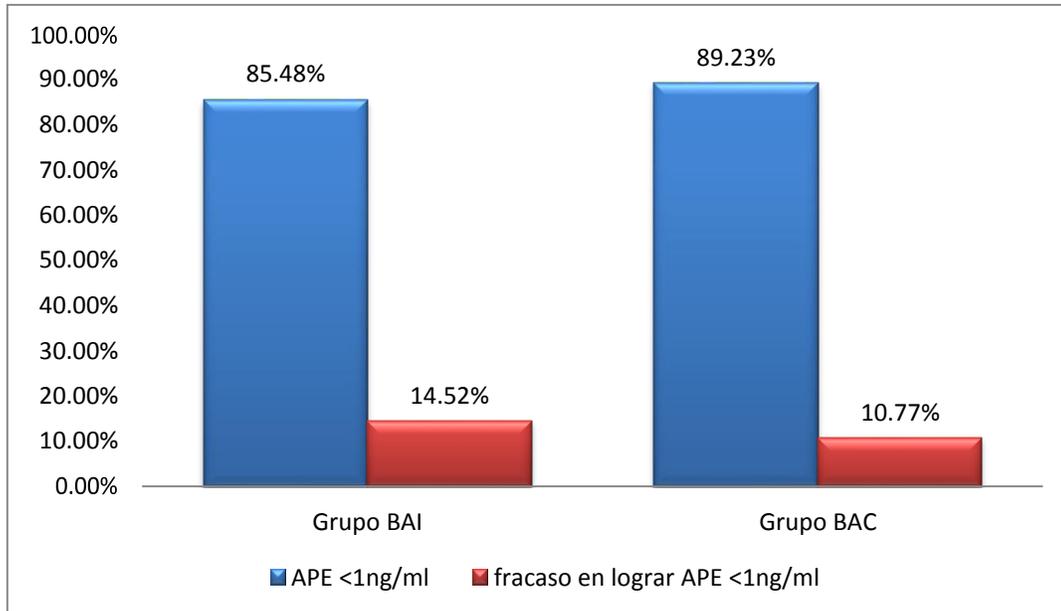


**Resistencia a la castración en el grupo BAC**  
**Cuadro 3**



La disminución en los niveles de antígeno prostático alcanzando niveles menores a 1ng/ml se consiguió en 53 pacientes (85.48%) de los pacientes del grupo BAI y en 58 (89.23%) pacientes del grupo de BAC.  $P=0.83$  (Cuadro 4)

#### Cuadro 4 Control Oncológico de la enfermedad



Se registraron 3 muertes en el estudio, 1 paciente del grupo de BAI y 2 pacientes del grupo de BAC estos dos últimos fue por causa directa del cáncer.  $p=0.61$

De los 62 pacientes tratados mediante bloqueo androgénico intermitente 21 (33.87%) han tenido que reiniciar tratamiento androgénico debido a evidencia de falla bioquímica.

## **XI. Discusión**

En el manejo actual del cáncer de próstata representa un reto para el Cirujano Urólogo, el éxito oncológico ya no se reduce a la supervivencia global y específica, por el contrario el éxito oncológico ha tenido una ampliación en su horizonte; En la oncología moderna, la “Calidad de Vida” y los “costos de la atención médica” cada vez cobran mayor fuerza. La introducción desde hace más de una década del Bloqueo androgénico intermitente tiene como finalidad ofrecer el mismo panorama terapéuticos que el bloqueo convencional (continuo) pero con una mejora significativa en la calidad de vida, que se refleja por los síntomas de los pacientes y proveer a los sistemas de salud una reducción en el costo y control de estos pacientes.

Existen múltiples estudios multicentrico internacionales que han demostrado la Viabilidad del BAI en el manejo del cáncer de próstata metastásico, sin embargo no se cuenta con suficiente evidencia del uso del bloqueo androgénico intermitente en aquellos pacientes con enfermedad localizada que por algún motivo no son candidatos a terapias curativas o que propiamente hablando y de manera informada no desean las terapias radicales (prostatectomía radical, Radioterapia radical), es en este grupo de pacientes donde hace falta mayor cantidad de información y recursos estadísticos para poder establecer los factores de riesgo y parámetros de buen pronóstico para determinar que paciente se puede beneficiar de este tipo de terapia.

Diversos estudios han sugerido criterios para determinar en qué momento se debe iniciar el bloqueo androgénico intermitente (independiente del estadio clínico). Hussein en el 2012 <sup>28</sup>, recomendó el inicio de BAI cuando se alcanzara un APE <4ng/ml en dos muestras consecutivas, Crook <sup>29</sup> y Mottet <sup>30</sup> utilizaron el mismo punto de corte para el inicio del BAI, es decir seis meses (mottet) y siete de inducción de bloqueo y una reducción de PSA <4 ng/ml. La reducción del PSA a <0,2, <4 y >4 ng/ml fue identificada como un factor pronóstico significativo en relación con la supervivencia, siendo de 75, 44 y 13 meses respectivamente, la muestra que se presenta en este trabajo no permitió el análisis del APE alcanzado

como factor pronóstico derivado que en los pacientes que conformaron la población estudiada había la presencia de pacientes con enfermedad localizada y también pacientes con enfermedad sistémica y por otro lado identificamos que existía una falta de homogeneidad en los criterios para iniciar el BAI, lo cual consideramos es importante debido a que vuelve a poner en evidencia la necesidad de estandarizar la terapia de bloqueo androgénico intermitente en nuestro medio.

Algo que es de llamar la atención es la diferencia en el tiempo de presentación de la resistencia a la castración que existe entre nuestra muestra con respecto a estudios Europeos y Americanos, la resistencia a la castración en nuestro trabajo se presentó con un promedio de 31.5 y 22.6 meses para el BAI y BAC respectivamente, lo anterior es superior a los 24 meses referidos por otros autores.

## **XII. Conclusión**

En base a nuestros resultados se tiene la oportunidad de poder cuestionar al Bloqueo androgénico continuo frente a un nuevo estándar potencial representado por el Bloqueo androgénico intermitente. Estamos al principio de un cambio en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata en nuestro medio y nuestros pacientes deben convertirse en los beneficiarios naturales de esta evolución. Consideramos al Bloqueo Androgénico Intermitente como una opción viable, real y sostenida para los pacientes, y que presenta una similitud en resultados de supervivencia con la gran diferencia de ofrecer una mejora calidad de vida a los pacientes y disminuir los costos.

### **XIII. Bibliografía**

1. Campbell S. Walsh. Editors. Campbell-Walsh Urology. 10<sup>th</sup> Edition. USA 2012: Elsevier. Chapter 32. Prostate Cancer 1210-1354.
2. Datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía 2011. Disponible en <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?c=2781&ep=51>. México 2011. (accesado 01.febrero.15)
3. Datos de American Cancer society. Cancer facts and figures 2008. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/2008caffinalscurepdf.pdf>;2008 USA 2008. (accesado 01.febrero.15)-
4. Parkin MD. Et al. Global Cancer Statistics, 2002. Cancer Journal Clinics (Internet) March-April 2005; 55 (2):74-108.
5. Catalona WJ, Smith DS. Detection of organ confined prostate cancer is increasing through prostate-specific antigen based screening. Journal of the American Medical Association 270: 948-954.
6. Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med (Internet) 2009;360: 1310–19.
7. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med (Internet) 2009;360(13): 1320–8.
8. Carter BS. Bova GS. Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. Journal Of Urology 1993 ; 150: p 797-802.
9. Zeegers JA. Et al. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a Metaanalysis. Journal Of cancer 2003; (97): 1894-1903.
10. Huggins C, Hodges. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate Cancer. Archive of surgery 1941; 43 (2) 209-223
11. Nesbit RM, Baum WC. Endocrine control of prostatic carcinoma, clinical and statistical survey of 1.818 cases. JAMA. 1950;143:1317-1320.

12. Nesbit RM, Baum WC. Prostatic carcinoma, follow-up on 795 patients prior to endocrine era and comparison of survival rates between these and patients treated by endocrine therapy. *Surgery*. 1946; 20:263-272.
13. Ledo. MJ. Et al "Tratamiento farmacológico del cáncer de próstata: estado actual de la manipulación hormonal. En Fernández JC et al. Editores. "Cáncer de próstata". Edit Grupo Art Graph. Madrid 2013. Cap 11. P 161- 168.
14. Samson DJ, Seidenfeld J. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patient with advance prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95(2): 361-76.
15. Seidenfeld , Samson DJ. "Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assesment No.4. Public Health Service, US department of Health and Human service, Rockville USA 2008.
16. Heindereich PJ, Bellmunt M. Guidelines on prostate cancer European urology (Internet) 2014: 2-154.
17. Sciarra A, Cardi A. "Antiandrogen monotherapy: recommendation for the treatment of prostate cancer: *Urol Int*. 2004;7: 91-98.
18. Van Andel G, et al "Quality of life in prostate cancer: preliminary results of two studies in patients with extensive disease. 4<sup>th</sup> Int Symp Recent Advances in Urological Cancer. París, 1994:191-203.
19. Moffat LE. Et al. "Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and ciproterone acetate treatment in advance prostate cancer. *European Urology*. 1990; 18 (3): 26-27.
20. Thorpe SC. Et al. "A prospective randomized study to compare gosereline acetate versus ciproterone acetate versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *European Urology* 1996; 29: p 47-54.
21. Sieber PR. Et al. "Bicalutamide 150mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advance prostate cancer. *Journal Of urology* 2004; 171 (6 pt1). 2272-6.

22. Smith MR, Fallon MA. "Cross Sectional study of bone turnover during bicalutamide monotherapy for prostate cancer. *Urology* 2003; 6:127-131
23. Lucas MD."Quality of life, sexual functioning and sex role identity after surgical orchidectomy in patients with prostatic cancer". *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 497-500.
24. Klotz LH, Herr HW. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986; 58:2546-2550.
25. Bruchofsky N, Coldman N. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the shionogi carcinoma. *Can res* 1990: 2275-2280.
26. Arto J.S, Kimmo T, Martti A-O, "The Finn Prostate Study VII: Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Patients With Advanced Prostate Cancer". *The Journal of Urology*; 187, Issue 6, June 2012: 2074- 2081.
27. Henriquez I, Guix B, Pujol F. "estado actual de la Deprivaciòn androgènica en el càncer de pròstata". *Annals d`urología*. 2008; 24:4-10.
28. Hussain M, Tangen CM, Higano CS, et al: Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): Results of S9346 (INT-0162), an international phase III trial. *J Clin Oncol* 30:6s, 2012 (suppl; abstr 4).
29. Crook, Leval JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al: Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med (Internet)* 367:895-903, 2012.
30. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al: Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: A randomized trial. *BJU (Internet)* 110:1262-1269, 2012 .

## Anexo 1

### **Comparación de resultados del uso de bloqueo androgénico intermitente y el bloqueo continuo en el tratamiento del cáncer de próstata en relación con el desarrollo de resistencia a la castración.**

Hoja de Instrumento 1

Por favor lea con detalle cada uno de los apartados para codificar y asentar la información necesaria para la base de datos del protocolo de investigación.

BAI: Bloqueo androgénico intermitente

BAC: Bloqueo androgénico continuo

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ CVE \_\_\_\_\_

Fecha del diagnóstico de Adenocarcinoma de próstata \_\_\_\_\_

Clasificación Gleason de la Biopsia transrectal y fecha de la misma \_\_\_\_\_

Clasificación TNM inicial \_\_\_\_\_

Antígeno prostático debutante \_\_\_\_\_ Antígeno prostático actual \_\_\_\_\_

Fecha de inicio del bloqueo androgénico total (debe haber tenido previamente bloqueo durante un año para participar en la inclusión) \_\_\_\_\_

Medicamentos utilizados para la inducción del bloqueo hormonal \_\_\_\_\_

Fecha de inicio del bloqueo intermitente (en el caso de BAI) \_\_\_\_\_

En caso de haber iniciado BAI: ¿todavía sigue en BAI? .....Sí .....No

En caso de haber suspendido BAI, ¿cuál fue el motivo?: \_\_\_\_\_

Número de meses transcurridos entre el inicio del bloqueo total y la aparición de criterios de resistencia a la castración en cualquiera de los dos tratamiento BAI y BAC \_\_\_\_\_

En caso de fallecimiento anotar la fecha de defunción y el diagnóstico del certificado de defunción si se encuentra en el expediente. \_\_\_\_\_