
CANCER AVANZADO DE PROSTATA: ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA

Elisa María Cisneros, María Cecilia Cuberli Valtier
Dra. Graciela Viviana Alvarez, Dra. Silvia Alejandra Barrios

INTRODUCCION

El cáncer prostático es la neoplasia más común en el varón y la segunda causa de muerte por cáncer. Más del 50 % de los pacientes se presentan con lesiones localmente avanzadas o metastásicas, 70 a 80 % de los pacientes con cáncer avanzado de próstata responderá a la hormonoterapia, sin embargo, el 10 % vivirá menos de 6 (seis) meses y el 50 % vivirá menos de 2 (dos) años. La supervivencia media en el cáncer avanzado de próstata es de 1,8 años. (1)

El objetivo del presente trabajo de revisión bibliográfica es analizar cada uno de los tratamientos aplicados a los pacientes con cáncer avanzado de próstata y demostrar las variaciones en cuanto a la calidad de vida y prolongación de la supervivencia obtenida con dichas terapias.

METODO DE LOCALIZACION Y SELECCION Y EVALUACION DE ESTUDIOS PRIMARIOS

La información utilizada para redactar la presente revisión fue obtenida a partir de fuentes primarias u originales, es decir, libros, revistas científicas y otras publicaciones referentes al tema en cuestión, además de la búsqueda bibliográfica realizada a través de la base de datos Medline; utilizando las siguientes palabras claves: "cáncer avanzado de próstata, tratamiento, calidad de vida, supervivencia". Dicha bibliografía se encuentra disponible en la biblioteca Biomédica "CIB-CHACO" (Hospital Dr. Julio C. Perrando, Avenida 9 de Julio N° 1.101, Resistencia, Chaco).

Desarrollo

El crecimiento y la función de la próstata están regulados por los andrógenos, siendo la cinco alfa-dihidrotestosterona el principal metabolito intracelular responsable. Este andrógeno es dos veces más potente que la testosterona y está influenciado por la enzima cinco alfa- reductasa que efectúa la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT). Los principales andrógenos circulantes se dividen en dos grupos: Testiculares y Suprarrenales. La testosterona es el principal andrógeno testicular y la dehidroepiandrosterona es el principal andrógeno suprarrenal. (2)

Más del 95 % de la testosterona plasmática proviene de los testículos.

La producción de andrógenos por las células de Leyding en los testículos y en las células suprarrenales está regulada por el eje hipotá-

lamo-hipofisario, a través de dos mecanismos de retroalimentación independientes.

La secreción testicular de testosterona está estimulada por la hormona Luteinizante (LH) secretada por la hipófisis anterior, que a su vez está regulada por la hormona liberadora de hormona Luteinizante (LHRH), sintetizada en la eminencia media del hipotálamo y transportada hacia la hipófisis. (2)

Los factores que controlan la LHRH son la prolactina (estímulo negativo), la dopamina (estímulo negativo) y la noradrenalina (estímulo positivo). En el hombre la testosterona es el mediador de retroalimentación negativo para la producción de LH en el eje hipotálamo-hipofisario. (2)

La secreción suprarrenal de andrógenos es estimulada por la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) secretada por la hipófisis anterior bajo el estímulo del factor liberador corticotrófico (CRF) originado en el hipotálamo. (2)

El cortisol es el mediador de retroalimentación negativo sobre la secreción de ACTH.

Huggins y Hodges demostraron en 1941 la dependencia hormonal de la próstata y sus tumores al evidenciar la mejoría clínica y la disminución de la fosfatasa ácida tras la orquiectomía en los pacientes con cáncer avanzado de próstata. (CAP) (2)

El objetivo principal de la hormonoterapia en el tratamiento del cáncer prostático es suprimir los estímulos androgénicos sobre la próstata. Dicho efecto se logra mediante cinco mecanismos: (2)

1- Supresión de la liberación de la LH hipofisaria:

Estrógenos: Son los más potentes inhibidores de la secreción de gonadotrofinas, sobre todo de la LH con la consiguiente disminución de la producción de testosterona en los testículos.

Otro efecto de los estrógenos sobre el metabolismo androgénico es la inhibición de diversos sistemas enzimáticos que participan en la fisiología prostática (inhibición de la ADN-polimerasa, de la cinco alfa- reductasa, entre otros).

Se ha demostrado que los estrógenos también estimulan el sistema retículoendotelial, 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 cerebrovasculares, afecciones endócrinas como la feminización e impotencia en el 42 al 100% de los casos

Progestágenos tienen un efecto inhibitor del eje hipotálamo-hipofisario, desencadenando una disminución de la LH y testosterona, de la unión de testosterona y DHT a la globulina fijadora de testosterona-estrógeno (GTEF); actividad antiandrogénica por efecto competidor con la cinco alfa-reductasa y con la proteína receptora del citosol.

Agonistas de la LHRH: su acción principal consiste en un aumento de la refractariedad de los receptores situados en la hipófisis y en los testículos, que tiene como consecuencia una reducción neta del nivel plasmático de LH y de testosterona a las tres semanas de tratamiento.

Los principales análogos de la LHRH son: el Leuprolide acetato y la Buserelina. 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 presenta efectos adversos cardiovasculares.

Antagonistas de LHRH: su acción consiste en competir con la LHRH 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. Los antagonistas de la LHRH no tienen todavía utilización clínica.

2- Ablación de las fuentes endocrinas:

Orquiectomía bilateral: el 95 % de la testosterona plasmática se origina en los testículos, por lo que la orquiectomía reduce el nivel de ésta a menos de 50 ng/dl, e induce la remisión clínica en gran mayoría de pacientes.

Suprarrenalectomía bilateral e hipofisectomía: sustituidas hoy por alternativas no quirúrgicas.

3- Inhibición enzimática de la síntesis androgénica:

Se ha descrito un grupo de compuestos que inhiben o bloquean las síntesis de andrógenos en los testículos y en las suprarrenales, e incluso bloquean las síntesis de andrógenos de conversión periférica mediante un mecanismo de interferencia de estas enzimas. Los principales agentes son:

Aminoglutetimida: es una agente anti-convulsivante que bloquea varias reacciones de hidroxilación mediadas por el citocromo P-450, resultando en la inhibición de los andrógenos, cortisol y aldosterona suprarrenales. No inhibe la función testicular.

Espironolactona: es un antagonista de la aldosterona. También produce una pérdida del citocromo P-450 en los testículos y en las suprarrenales, con un decrecimiento concomitante de la actividad enzimática y por lo tanto una disminución de la biosíntesis de los precursores de la testosterona.

Ketoconazol: es un derivado imidazólico no estrogénico, con actividad antifúngica. Bloquea la actividad de varias enzimas dependientes del citocromo P-450 tanto en los testículos como en las suprarrenales de un modo rápido. Produce entonces una disminución de la biosíntesis de testosterona, como también una disminución del colesterol, tromboxano y lípidos neutros, lo que confiere cierta protección frente a las afecciones cardiovasculares.

Este grupo de compuestos inhibidores o bloqueadores enzimáticos de la síntesis androgénica tienen como desventaja el hecho de producir un aumento compensador de LH y ACTH.

4- Inhibición de la acción androgénica en los tejidos efectores (inhibición intracelular):

Los andrógenos, al llegar a la próstata, deben penetrar a través de la membrana celular. Esto se facilita por la unión de la hormona a un receptor androgénico específico intracelular.

Los agentes llamados antiandrógenos actúan todos por mecanismo común, inhibiendo la formación del complejo receptor-DHT o la traslocación del complejo al núcleo y de esta manera bloquean el efecto de los andrógenos a nivel del órgano efector, es decir la próstata .

Los antiandrógenos pueden dividirse en:

* **Antiandrógenos esteroideos:**

• **Acetato de ciproterona:** Es un agente progestacional que inhibe la liberación de la LH por la hipófisis, bloquea la síntesis de testosterona a nivel enzimático e impide la formación del complejo receptor- DHT a nivel celular, suprimiendo la testosterona circulante aproximándola a los niveles de castración; pero se asocia con efectos indeseables como tromboflebitis, retención de líquidos, pérdida de la libido, impotencia, y una alta incidencia de efectos colaterales cardiovasculares.

- Megestrol acetato: Inhibe la enzima 5 alfa reductasa y se liga competitivamente al receptor de la DHT.
- * **Antiandrógenos no esteroideos:**
- Flutamida: Es un agente derivado de la anilina que actúa como un antiandrógeno puro, y que no afecta la liberación de gonadotropinas ni la síntesis de testosterona. Inhibe la toma de testosterona y la ligadura de testosterona y DHT al receptor nuclear. Dado que los testículos no se afectan con su manejo, el nivel sérico de testosterona no se reduce y puede, incluso, aumentar. Produce también una elevación secundaria de las gonadotropinas, por lo que se recomienda asociarlo a los agonistas en tratamiento combinado. (2)
Produce menos efectos cardiovasculares, aunque se ha asociado con hepatotoxicidad, ginecomastia en el 50 % a 80 % de los casos, y efectos colaterales gastrointestinales, especialmente diarreas.
- El antiandrógeno no esteroideo más nuevo es la Bicalutamida, posee menos efectos adversos que los compuestos anteriores y, al igual que la Flutamida, los pacientes generalmente conservan la potencia sexual. (3)
- 5- Inhibición del sinergismo androgénico:
Algunas hormonas hipofisarias como la Prolactina (PRL) tienen efecto sobre la próstata de un modo directo e indirecto. La influencia directa de la PRL, que actúa sinérgicamente con los andrógenos, estaría demostrada por la presencia de receptores para esta hormona en el tejido prostático. La influencia indirecta de la PRL sobre la próstata, se lleva a cabo estimulando la síntesis de andrógenos en los testículos y en las suprarrenales, ya que es sinérgica con la LH y la ACTH. Los agonistas dopamínicos (L-Dopa; Lergotril; Bromocriptina) estimulan a nivel hipotalámico la liberación del factor inhibidor de la PRL que reacciona con el receptor hipofisiario y ocasiona la supresión de la PRL periférica. (2)
Actualmente existen varias modalidades terapéuticas para el CAP:
- * **Hormonoterapia de primera línea:**
- Tratamiento clásico:
 - Orquiectomía bilateral (castración) ha sido considerado el tratamiento estándar para el cáncer de próstata metastásico desde 1.967, es un procedimiento simple y eficaz, ampliamente usado. Efectuado precozmente se acompaña de una mejoría espectacular de todos los síntomas en aproximadamente el 70 % a 80 % de los pacientes. (2,4,5)
 - La administración de estrógenos exógenos ha demostrado que aumenta el riesgo de muerte cardiovascular. (2,5)
- Nuevas alternativas terapéuticas:
 - La castración médica empleando análogos de la LHRH ha ofrecido adelantos en cuanto a la calidad de vida sobre la castración quirúrgica. No sólo el tratamiento con análogos de la LHRH, es igualmente eficaz en términos de alivio de los síntomas, tasa y duración de la respuesta, y supervivencia global, y es más aceptable para los pacientes. La administración prolongada de los análogos de la LHRH da lugar a una elevación transitoria de los niveles séricos de LH y FSH durante 72 hs., seguido de un lento declinar a lo largo de varias semanas. (2,4)
El resultado es una reducción del nivel de testosterona, aunque durante la primera fase del tratamiento se observa un aumento paradójico del mismo, de duración limitada (flare period). El flare inicial puede producir una estimulación del tumor y una reactivación de los síntomas en determinados pacientes. (2)
 - Antiandrógenos: La monoterapia con antiandrógenos ha brindado un bloqueo incompleto en sitios receptores tumorales y no se ha demostrado aún una ventaja en la supervivencia sobre los métodos de castración química o quirúrgica. (2)
 - Bloqueo Androgénico Completo (BAC): A través de este método se logra suprimir tanto los andrógenos testiculares como el resto de los andrógenos (suprarrenales y de conversión periférica) que no se reducen luego de la castración. De todas las pautas de combinación probadas la que ha demostrado tener mayor efectividad es aquella que se asocia un antiandrógeno puro a la castración médica o quirúrgica; o a un agonista LHRH. (2)
Con este tipo de terapia se ha observado una reducción del tamaño del tumor primario y metastásico, disminución de los niveles de fosfatasa ácida prostática y del antígeno prostático específico (APE), disminución de la obstrucción uretral, regresión del dolor óseo y mejoría del apetito y sensación de bienestar. (1) Así lo demuestra un estudio realizado en un hospital privado de Mar del Plata (Argentina) entre los años 1.990 y 1.996, en el cual se

revisaron las historias clínicas de 135 pacientes sintomáticos con diagnóstico de CAP tratados con BAC; y se analizaron los factores pronósticos predictivos de supervivencia (FPPS) que resultaron significativos ($p= 0,000001$), ellos fueron: la ausencia de dolor óseo, la mejoría sintomática (MS), obtenida en el 85% de los pacientes con una duración mediana de 24,6 meses y la normalización del APE (obtenida en el 62% de los pacientes). Asimismo, se definieron 3 grupos de pacientes después de la terapia con BAC: aquellos con normalización del APE (N-APE) 56%; reducción del APE del 80% o más sin normalización del APE (APE-80) 24% y elevación del APE (E-APE) 20%. Como resultado no se encontraron diferencias significativas de MS entre los pacientes con N-APE y APE-80, pero se comprobó que la MS fue menor en los pacientes con E-APE que en los N-APE (90% vs 71%, $p= 0,03$). La duración de la MS fue mayor en el grupo con N-APE. Lo mismo ocurrió con la supervivencia mediana global (N-APE: 28 meses vs APE-80: 23 meses vs E-APE: 11 meses; $p= 0,000001$). (6)

En un estudio retrospectivo se analizaron las expectativas de sobrevida según el grado de diferenciación celular (Gleason), el compromiso metastásico óseo y el valor del APE de los pacientes con CAP, tratados con castración quirúrgica y Flutamida en combinación. La curva de sobrevida mostró que a los 17 meses del tratamiento fallecieron un 25% de los pacientes y que un 50% fallecieron a los 40 meses. (7)

Al realizar la correlación se halló que los pacientes con compromiso metastásico menor y con Gleason menor, tienen mejores expectativas de sobrevida que aquellos con mayor compromiso metastásico y con tumores más indiferenciados ($p= 0,048$) (7)

Un estudio de seguimiento a largo plazo llevado a cabo por el Medical Research Council (MRC) reveló que aquellos pacientes tratados tempranamente con BAC tuvieron una supervivencia específica por enfermedad significativamente más prolongada ($p= 0,006$), por lo tanto, disminuyó el número de muertes por cáncer de próstata, pero no afectó la mortalidad por otras causas, es decir, la supervivencia global no sufrió variaciones. (8, 9) En un meta-análisis se efectuó una revisión de 21 pruebas randomizadas, llevadas a cabo sobre un total de 6.871 pacientes con CAP y comparó la supervivencia luego de la monoterapia (orquiectomía y agonistas LHRH) con la supervivencia luego del BAC usando orquie-

tomía o un agonista LHRH más un antiandrógeno esteroideo o no esteroideo. No se halló una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a los 2 años, con ninguno de los dos tipos de tratamientos; pero los autores si encontraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a los 5 años a favor del BAC en diez pruebas. Sin embargo, la terapia con BAC reportó una mayor cantidad de efectos adversos que obligaron a suspender dicho tratamiento.

En cuanto a los efectos colaterales de la terapia de privación androgénica (TDA), hay evidencia suficiente en la literatura referente a las complicaciones óseas (osteoporosis, osteopenia, fracturas patológicas y no patológicas), asociadas al hipogonadismo terapéutico. Un estudio evaluó la historia natural de las complicaciones óseas en un total de 4.494 hombres con CAP que iniciaron TDA entre los años 1.992 y 1.994. Luego de 7 años de seguimiento, 1.126 pacientes sobrevivieron más de 5,5 años (25%); dentro de este grupo, se diferenciaron dos cohortes: aquellos que recibieron TDA por un tiempo más largo y aquellos que recibieron TDA por un tiempo más corto que la media de 697 días. Se comprobó que dentro del cohorte que recibió TDA durante un período mayor de 697 días, el 45 % de los pacientes tuvo al menos una fractura patológica o no patológica comparado con el 40 % de los hombres dentro del cohorte que recibió TDA durante menos tiempo. Siguiendo con el tema de las complicaciones óseas, un estudio evaluó en un grupo de pacientes la efectividad de la terapia con Dietilestilbestrol (DES) 1 mg por día sola o en combinación con agonistas LHRH u orquiectomía, y se comprobó una disminución estadísticamente significativa en el grado de déficit óseo en estos pacientes, comparado con aquellos sometidos a TDA convencional. (12)

El Ketoconazol se utilizó en el CAP como terapia de primera y de segunda líneas. Debido a su rapidez de acción, al lograr niveles de castración y reducir los andrógenos suprarrenales es considerado como una terapia de futuro, de primera línea asociado a los superagonistas. Así lo demuestra un estudio retrospectivo realizado en la ciudad de Méjico, durante el cual se evaluó el uso del Ketoconazol en 50 pacientes con CAP y con evidencia de progresión de la enfermedad luego del tratamiento con BAC. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con 600mg diarios de Ketoconazol. Se obtuvo una respuesta parcial, con una media de duración de 6 meses, con una mejoría del dolor en el 54% de los pacientes; (13)

Una prueba clínica de fase II realizada en la División de Oncología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Michigan (USA), eva-

luó la efectividad de la combinación de Paclitaxel y Carboplatino intravenosos, Etopósido y Estramustina orales como terapia de segunda línea en pacientes con CAP hormono-refractario (CAP-HR). Hubo una disminución de los niveles de APE mayor al 50% durante la terapia. El tiempo medio de progresión de la enfermedad fue de 5,5 meses con una supervivencia media de 14,2 meses. Los efectos adversos reportados incluyeron: neutropenia en 4 pacientes, trombocitopenia en 4 pacientes, anemia en 4 pacientes y trombosis venosa profunda en 1 paciente. (14)

Un estudio realizado en el Departamento de Urología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Osaka en Suita (Japón), con la finalidad de investigar los probables beneficios clínicos del tratamiento del CAP hormono-refractario con dosis bajas de Dexametasona oral (0,5-2mg por día) evaluó en 37 pacientes dicho tratamiento. Hubo compromiso óseo en 32 pacientes. Entre los 18 pacientes con dolor óseo, 11 tuvieron una mejoría. Hubo un aumento del nivel de hemoglobina de al menos 2gr/dl en diez pacientes.

Se comprobó en 23 pacientes que fueron tratados con Dexametasona oral y que presentaron una disminución del nivel del APE mayor o igual al 50%, una significativa prolongación de la supervivencia (media de 22 meses). Los efectos colaterales de los glucocorticoides fueron reportados como leves. (15)

Discusión:

El CAP es una patología que genera controversia ya desde el momento de su detección, controversia que aumenta cuando se llega al momento del tratamiento, no solo en cuanto a la modalidad terapéutica a utilizar, sino que también en cuanto a la necesidad y oportunidad del mismo.

Se comprobó que la privación de andrógenos produce regresión del cáncer en una alta proporción de casos. (1,2). Uno de los métodos utilizados para reducir la estimulación androgénica es la orquiectomía bilateral (castración), la cual efectuada precozmente mejora la sintomatología clínica y su morbilidad es menor que la de otras terapéuticas. (2).

Sin embargo, la posibilidad de encontrar tumores no andrógenos dependientes hace que algunos autores rechacen la técnica y prefieren otras modalidades médicas de castración, lo cual tiene ventajas psicológicas para el enfermo. (1,2)

La castración médica empleando análogos de la LHRH logró una reducción de la masa tumoral y sus metástasis, y la mejoría clínica subjetiva y objetiva en la mayoría de los pacientes. No tienen efectos cardiovasculares; pero debido al "flare period" inicial, se des-

aconseja su utilización en pacientes con compromiso neurológico, obstrucción ureteral bilateral o con compromiso vital. (2)

El BAC continúa siendo la terapéutica de elección en el tratamiento del CAP. Su principal ventaja reside en que determina un descenso más rápido de marcadores (fosfatasa, y APE) y elimina el "flare" de los análogos, lo que permitiría su utilización en todos los pacientes. (2) Se obtuvieron como conclusiones, que las variaciones del APE en los pacientes tratados con BAC, se correlacionan con la mejoría sintomática, es decir, cuanto mayor es el descenso del APE, más pacientes tienen mejoría sintomática, de mayor duración y prolongada supervivencia. (6) .

Así mismo, se comprobó que la expectativa de sobrevida es inversamente proporcional al valor del APE. De esta manera, teniendo en cuenta el valor del APE, el compromiso metastático óseo y el grado de Gleason como parámetro, se pueden establecer sub grupos de pacientes que permiten clasificar al enfermo dentro de algunos de ellos, para poder predecir su sobrevida futura. (7)

Existen controversias entre el inicio temprano (en el momento del diagnóstico) o tardío (en el momento de aparición de la sintomatología) de la terapia hormonal. Algunos autores afirman que la instauración del tratamiento hormonal desde el principio, evitaría la aparición precoz de clones celulares resistentes, que no se logra con la monoterapia, neutralizaría los andrógenos suprarrenales y de conversión periférica, y frenaría el "flare" de los primeros 15 días tras el tratamiento con análogos. (2).

Un estudio reveló que el tratamiento precoz con BAC disminuyó el número de muertes por cáncer de próstata, pero no afectó, la mortalidad por otras causas. (8,9)

Se considera necesario una evaluación metódica del beneficio del BAC en cuanto al aumento moderado de la supervivencia a los 5 años, comparado con la monoterapia, en contra del riesgo aumentado de efectos adversos, (ginecomastia, impotencia, diarrea, alteraciones hepáticas) que potencialmente afectarían la calidad de vida de estos pacientes. (10) . Con respecto a las complicaciones óseas de la terapia de deprivación androgénica (TDA), se concluyó que las fracturas óseas en los pacientes tratados con dicha terapia son frecuentes y parece estar relacionadas con la duración de la TDA. (11)

Otro estudio comprobó que la resorción ósea rápida puede ser prevenida con un miligramo de DES por día, en los pacientes que requieren tratamiento anti androgénico a largo plazo. (12).

Otro motivo de controversia es, si la recurrencia después de la manipulación hormonal ocurre como resultado de un cambio

ocurre como resultado de un cambio inducido por adaptación de las células andrógeno dependientes, o de un sobre crecimiento de las células andrógeno independientes. En consecuencia, actualmente se están ensayando nuevos enfoques terapéuticos para superar la refractariedad hormonal, utilizando métodos hormonales de segunda línea como el Ketocozazol, obteniéndose respuestas parciales, pero con una mejoría del dolor en más de la mitad de los pacientes tratados, lo que justificaría su utilización a pesar de sus graves efectos secundarios. (hipocortisolismo, hepatotoxicidad y trastornos digestivos). (13).

La combinación de Paclitaxel y Carboplatino intravenosos, Etopósido y Estramustina orales, en el tratamiento del CAP hormona refractario (CAP-HR) tuvo una actividad significativa y, a pesar de la toxicidad hematológica, el régimen fue tolerable.(14)

La utilización de dosis bajas de Dexametasona, brindó efectos benéficos en el tratamiento del CAP-HR, tales como la mejoría del dolor óseo, la disminución del nivel del APE sérico, del compromiso óseo y de la severidad de la anemia. Además, la reducción del nivel del APE sérico, mayor o igual al 50% post-terapia, parece ser un marcador confiable del aumento de la supervivencia con este tratamiento, al igual que con otras terapia .(15).

CONCLUSION

Debido a que la mayoría de los pacientes con cáncer prostático se presentan con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, y que lamentablemente ha aumentado la incidencia de esta patología en los últimos años, es imperiosa la necesidad de seleccionar aquellas terapias que realmente demuestran un aumento de la calidad de vida y de la supervivencia en estos pacientes, de modo que debe considerarse la eficacia, tolerancia y conveniencia de cada tratamiento.

Actualmente, el bloqueo androgénico completo es considerado como el tratamiento que logró mejorar la sintomatología y aumentó la supervivencia en el cáncer avanzado de próstata.

En cuanto al tratamiento del CAP-HR, se han obtenido en general respuestas parciales, pero se constató que aquellos pacientes que respondieron a la terapia hormonal de segunda línea tuvieron una supervivencia mayor, de la que aquellos que no respondieron.

Como conclusión, están en progreso nuevas intervenciones terapéuticas con la esperanza de tratar exitosamente los tumores andrógenos-independientes, por la razón de ser muchos de ellos todavía sensibles hormonalmente.

BIBLIOGRAFIA

1. Serrano Brambila EA, Monterrubio JLL, Morales AR, López UC, Wingartz Plata HF, Aranda JM. Impacto de la privación androgénica total en los pacientes con obstrucción a la salida de la vejiga por cáncer de próstata avanzado. *Bol Col Mex Urol* 1997; 14:104-107.
2. Maganto Pavón E. Tratamiento hormonal. En: De Torres Mateos JA, ed. *Cáncer de próstata*. Barcelona: Ediciones Doyma SA, 1990:83-101.
3. O'Connor JM, Martin C, Orlando M, Nervo A, Mandachain M, Chacón R. Tratamiento hormonal del cáncer de próstata con mantenimiento de la potencia sexual: Antiandrógenos periféricos más finasteride. Seguimiento a largo plazo. *Oncología Clínica* 2003; 6 (supl 2): 869.
4. Farreras P-Rozman C. *Medicina interna*. 13ª.ed. Madrid: Harcourt Brace SA; 1995: vol 1:1166.
5. Herenú RC, Mocellimi Iturralde JA, Scorticati CH. *Urología*. 4ª.ed.BsAs: El Ateneo SA; 1989:256.
6. Hidalgo JL, Caccia G. Relación entre antígeno prostático específico (PSA), mejoría sintomática (MS) y supervivencia (SV) en pacientes (PTS) con cáncer metastático de próstata (CMP) tratados con bloqueo androgénico completo (BAC). *Oncología Clínica* 2000; 5 (Supl 2): 376.
7. Velasco Palma A. Evolución del cáncer de próstata estadio D2 con manipulación hormonal. *Revista Chilena de Urología* 1996; 61:17-20.
8. Kirik D. Immediate versus deferred hormone treatment for prostate cancer: how safe is androgen deprivation?. *BJU Int* 2000; 86:220.
9. Walsh PC, De Weese TL, Eisenberger MA. RE: Estructuras debate: Immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-Evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001;166: 508-516.
10. Samsom DJ, Seidenfeld J, Schmitt B y col. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95 (Supl 2): 361-376.
11. Krupski TL, Smith MR, Chanlee W y col. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 20004; 101 (Supl 3): 541-549.
12. Douglas Scherr, Reid Pitts W, JR, Darracott V, JR. Diethylstilbesterol revisited: Androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 535-538.
13. Torres A, Mondragón S, Robert A, Flores D, Méndez L. Utilidad del Ketoconazol como tratamiento en el paciente con cáncer prostático D2 con progresión después de tereapia hormonal primaria. *Revista Chilena de Urología* 1996; 61:33.
14. Smith DC, Chay CH, Dunn RL y col. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (Supl 2): 269-276.
15. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y y col. Low doses of oral dexametasone for hormona-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (Supl 12): 2570-2576.