Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Sistema de Información Científica

Rodríguez Antolín, Alfredo; Duarte Ojeda, José Manuel; Romero Otero, Javier; Cabeza Rodríguez, Ángeles; Castellano, Daniel; Domínguez Esteban, Mario; Díez Sicilia, Laura; Díaz González, Rafael

TRATAMIENTO HORMONAL EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

Archivos Españoles de Urología, vol. 65, núm. 1, enero-febrero, 2012, pp. 111-121
Editorial Iniestares S.A.
Madrid, España

Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181024477011

Archivos Españoles de Urología,
ISSN (Versión impresa): 0004-0614
urologia@arch-espanoles-de-urologia.es
Editorial Iniestares S.A.
España

¿Cómo citar? | Número completo | Más información del artículo | Página de la revista

www.redalyc.org
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Arch. Esp. Urol. 2012; 65 (1): 111-121

TRATAMIENTO HORMONAL EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

Alfredo Rodríguez Antolín, José Manuel Duarte Ojeda, Javier Romero Otero, Ángeles Cabeza Rodríguez[1], Daniel Castellano[2], Mario Domínguez Esteban, Laura Díez Sicilia y Rafael Díaz González.

Servicios de Urología, Oncología Radioterápica[1] y Oncología Médica[2]. España.

Resumen.- *Hasta la fecha el papel de la HT en la recidiva bioquímica, su inicio, esquema y duración permanecen en controversia dada la ausencia de ensayos randomizados que analicen la supervivencia del paciente sometido a esta terapia tras fracaso bioquímico.*

La hormonoterapia mediante el empleo de análogos LH-RH resulta en este escenario la medida más frecuentemente empleada en la práctica clínica. Sin embargo el sustento científico de la misma es bastante endeble. Implica extrapolar los beneficios de la HT precoz vs diferida, vista en otros estadios de la enfermedad (generalmente avanzada), a un paciente asintomático con exclusivo aumento del PSA, que tendría en muchos casos una larga historia natural hasta el desarrollo de metástasis y con el impuesto añadido de los efectos secundarios bien conocidos actualmente.

Probablemente los pacientes con Gleason >8 y TDPSA < 12 meses sí pudieran beneficiarse de un tratamiento hormonal precoz, sobre todo si son jóvenes (grado 2c). En muchos otros casos donde no se contemple un tratamiento local como RT, la decisión de HT precoz o tardía debe ser cuidadosamente valorada y comentada con el paciente.

Las alternativas de tratamiento hormonal con preservación de función sexual, como el bloqueo intermitente, monoterapia con antiandrógenos o la suma de un 5-ARI con antiandrógeno, deben ser valoradas con cautela ante la escasez de información a largo plazo aunque éste parece un atractivo escenario para su empleo.

Palabras clave: *Cáncer de próstata. Recidiva bioquímica. Tratamiento hormonal.*

CORRESPONDENCIA

Alfredo Rodríguez Antolín
Servicio de Urología
Hospital 12 de Octubre
Avda. de Córdoba s/n
28041 Madrid (España)

arantolin@yahoo.es.

Summary.- *To date, the role of hormonal therapy (HT) after biochemical failure, when to initiate it, the therapeutic scheme and duration remains controversial due to the absence of well designed randomized trials analyzing the overall survival of patients.*

In clinical practice, the most widely spread treatment in this scenario is hormonal therapy with LH-RH analogues. However, the scientific support for this issue is very weak. We are extrapolating the benefits proven for early vs delayed HT in advanced prostate cancer, to asymptomatic patients presenting just an increase in PSA. These patients usually have a long time disease-history until development of metastasis. It should also be

noticed the harmful secondary effects acquired with the time of employment of hormotherapy.

Probably patients suffering a Gleason score >8 and PSA doubling time <12 months could obtain a benefit from an early castration treatment, even more if they are young (grade 2c). Except in selected cases of local treatment as radiotherapy, the decision for early or delayed hormonal therapy should be taken carefully with patient consensus.

The alternatives for hormonal treatment to preserve sexual function, as intermittent treatment, antiandrogen monotherapy, or antiandrogen plus 5 alpha reductase inhibitors, are very attractive in this scenario. However due to the short time experience with these modalities of treatment should be evaluated with caution.

Keywords: *Prostate cancer. Radical. Prostatectomy. Biochemical failure. Hormonal therapy.*

INTRODUCCIÓN

A pesar de la migración de estadiaje que se ha producido en los últimos 20 años en el cáncer de próstata (CP), entre un 15-30% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical desarrollarán recidiva bioquímica en los 5 primeros años. Probablemente en Europa algo más de ese porcentaje, dada la mayor inclusión de pacientes de riesgo moderado y alto en las series quirúrgicas (1,2).

Es conocido que la presencia de recidiva biológica se asocia a mayor riesgo de metástasis y mortalidad cáncer-específica (MCE) pero si analizamos la MCE de los pacientes con recidiva de PSA a 5, 10 y 15 años ésta es solamente del 1%, 5% y 11% respectivamente (3). Es más, la mortalidad a 15 años por cáncer y por otras causas es similar en estos pacientes (33% a los 15 años). Se calcula que solamente el 15% de los pacientes con recidiva tienen alto riesgo de progresión o lo que es lo mismo, de cada 100 pacientes operados, 15-30 tendrán recidiva de PSA pero solamente de 2 a 6 fallecerán a causa del cáncer. En este escenario la toma de decisión por parte del clínico está llena de matices. Cuando aparece la elevación mantenida de PSA no sólo no se acompaña de síntomas, si no que éstos en muchos de los casos se van a dilatar durante casi una década a lo que se une que muchos de estos varones son relativamente jóvenes y con buen estado de salud. Los esfuerzos terapéuticos de manera creciente se dirigen a una terapia locoregional de rescate con el fin de prolongar la supervivencia cáncer-específica (SCE) y en este sentido la radioterapia (RT) crece porcentualmente en el ranking de decisión aunque los datos de la misma no tengan la misma consistencia que la RT adyuvante a cirugía. (4)

No obstante, algunos factores clínicos, patológicos y biológicos alertan al clínico hacia la posibilidad de una enfermedad diseminada de entrada o donde una terapia de rescate local pudiera no estar indicada. En otros casos, aspectos como una edad avanzada o una importante comorbilidad pueden desaconsejar este tipo de tratamientos curativos. Es en estos casos donde una terapia sistémica como la hormonoterapia (HT) se convierte en la principal alternativa. De hecho, se trata de la primera manipulación de rescate que efectuamos los clínicos según se puede comprobar en la literatura (5-7). Desafortunadamente el tratamiento hormonal no está exento de riesgos, al margen de un costo significativo. Hasta la fecha el papel de la HT en la recidiva bioquímica, su inicio, esquema y duración permanecen en controversia dada la ausencia de ensayos randomizados que analicen la supervivencia del paciente sometido a esta terapia tras fracaso bioquímico. Esto justifica la dificultad de las guías clínicas para posicionarse en este estadio evolutivo de la enfermedad.

El objetivo de esta revisión es realizar una aproximación al tratamiento de deprivación hormonal en estas circunstancias.

FACTORES PREDICTORES DE UN TRATAMIENTO HORMONAL SECUNDARIO TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

Factores predictores de fracaso bioquímico, metástasis y supervivencia

• *Factores pronósticos clásicos*

La decisión de un tratamiento secundario ante la aparición de recidiva biológica tras cirugía radical es compleja y afectada por numerosos factores. Disponemos de abundante y robusta información acerca de los factores clínicos, biológicos y patológicos y su capacidad de predicción de recidiva bioquímica e impacto en la supervivencia del paciente (8). Análisis univariantes y multivariantes de numerosas series otorgan al Gleason elevado, PSA preoperatorio, estadio tumoral y márgenes positivos quirúrgicos un papel altamente significativo en el desarrollo de fracaso biológico, desarrollo de metástasis, periodo libre de enfermedad y supervivencia cáncer-específica y global. (9,10). Otros factores como el volumen tumoral de la biopsia o el volumen tumoral de la pieza no han demostrado hasta el momento un peso pronóstico similar, con resultados variables según series (11,12)

• Importancia de la velocidad de PSA (VPSA) pretratamiento

La asociación entre VPSA durante el año antes del diagnóstico y riesgo de mortalidad cáncer-específica (MCE) ha sido examinada por D'Amico y cols. en una cohorte de 1095 pacientes tratados con prostatectomía radical por cáncer de próstata T1c-T2. En el análisis multivariante una VPSA > 2 ng/ml/año previa a la cirugía se asociaba a un incremento de la MCE (RR 9.8, p <0.001). Una VPSA > 2ng/ml/año se asociaba también significativamente con un estadio patológico más avanzado y un grado de Gleason más elevado, ambos indicadores de una mayor agresividad tumoral y tratamiento secundario. (13).

De estos estudios se deduce que los pacientes de bajo riesgo (Grado de Gleason ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/ml y T1c-2a) y una VPSA > 2ng/ml/año se comportan más como pacientes de alto que de bajo riesgo lo que sugiere la posible presencia de micrometástasis al diagnóstico.

• Importancia de la cinética de PSA tras tratamiento curativo

De mayor interés resulta la monitorización de los niveles de PSA tras tratamiento curativo y durante el seguimiento, que en series importantes ha demostrado ser muy útil para la evaluación de la respuesta inmediata, la detección de la presencia de tumor residual así como recaída de la enfermedad y tratamiento de rescate. La cinética del PSA en forma de tiempo de duplicación (TDPSA) es el parámetro pronóstico más importante para identificar los pacientes de alto riesgo de MCE, después del fracaso bioquímico (FB) postcirugía o postradioterapia. Es el mejor indicador del tipo de fracaso clínico, junto con los factores pronósticos pretratamiento y el intervalo al fracaso biológico. La serie de John Hopkins sobre 379 pacientes con recidiva bioquímica demuestra que un TDPSA < 3 meses es el mayor predictor de MCE (HR 27.48 (10.66-70.85), p<0.001, mientras que un TDPSA entre 3-8.9 meses se asocia a un HR de 8.76 (3.74-20.50, p<0.001). La presencia de un TDPSA < 3 meses junto con Gleason >8 y aparición de recidiva biológica < 3 años se asocian a una supervivencia media del paciente de solamente 3 años (14)

La serie de D'Amico sobre 8699 pacientes (5918 PR y 2751 RT) ratifica que los pacientes con un TDPSA < 3 meses tienen una mediana de supervivencia de 6 años y se multiplica por 20 el riesgo de fallecer por cáncer de próstata. (15). En el trabajo de Zhou que analiza 448 pacientes con fracaso bioquímico tras cirugía la tasa de mortalidad estimada a 5 años después del fracaso en el grupo de cirugía fue de 31% vs.. 1% según su TDPSA fuese < 3 meses vs.. ≥ 3 meses (16).

• Nomogramas en la determinación del riesgo

Disponemos de nomogramas que ayudan en la determinación del riesgo de MCE para un paciente tras cirugía radical. El algoritmo de Pound asigna una probabilidad basándose en la duración del intervalo libre hasta recidiva, el Gleason y el TDPSA (17). Freedland reporta un sistema de estratificación de riesgo para predecir mortalidad específica por cáncer basada en los mismos parámetros. Los pacientes con mayor riesgo tienen un TDPSA ≤ 3 meses, un Gleason ≥7 y un intervalo desde cirugía a recidiva ≤ 3 años. Hay que recordar que estos nomogramos no han sido validados externamente (18).

Existen otros nomogramas como el de Dotan que analizan el riesgo de diseminación ósea basado en 60 pacientes con depósitos secundarios tras recidiva siendo el PSA y su cinética los principales predictores (19).

El test CAPRA (del inglés Cancer of the Prostate Risk Assessment) utilizando la base de datos de CaPSURE sobre 10627 pacientes combina el valor de PSA, el Gleason de la biopsia, la edad, el estadio clínico y el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia en la estimación del riesgo de metástasis óseas y MCE. El aumento en un solo punto en el índice CAPRA se asoció con aumento de las metástasis óseas (hazard ratio [HR] de metástasis óseas = 1,47, intervalo de confianza 95% [IC] = 1,39 a 1,56) (20).

Factores de predicción de tratamiento hormonal secundario: Estudios poblacionales

A pesar de toda esta información, pocas aportaciones han sido publicadas en relación a los factores que condicionan la instauración de una terapia secundaria de rescate en el seguimiento. Dos amplios estudios poblacionales retrospectivos norteamericanos, CaPSURE (población de ámbito privado esencialmente) y SEARCH (asistencia pública en hospitales de Veteranos) proporcionan información del tipo de tratamiento secundario y de los factores predictivos del mismo (5,6).

Datos de CaPSURE demuestran un porcentaje de recidiva de la enfermedad en el 23% en una serie que recoge 4343 prostatectomías radicales con una mediana de tiempo hasta recurrencia de 34 me-

TABLA I. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE TRATAMIENTO HORMONAL INMEDIATO VERSUS DIFERIDO EN M0.

Estudio	Pacientes	N	Tratamiento	Beneficio SV
MRC (21)	N0-1 M0	500	Orquiectomía o Análogo	NO
EORTC 30891 (22)	N0-1 M0	985	Orquiectomía	NO
Lundgren (23)	T0-3, Nx, M0		Poliestradiol (estramustina	SI en SG (p=0.03) NO en SCE (p=0.48)

SV: supervivencia; SG: supervivencia global; SCE: supervivencia cáncer-específica.

ses. Las variables analizadas en el estudio multivariante con significación estadística demostraron que los pacientes que recurrieron eran de mayor edad, con mayor PSA (10.3 vs. 5.8 ng/ml), con Gleason más alto, mayor estadio T y mayor presencia de márgenes positivos. Los pacientes con recurrencia desarrollaron mayor incidencia de metástasis (15% vs. 1%, p<0.01), tuvieron mayor mortalidad global (19% vs. 3%, p<0.01) y mayor mortalidad cáncer-específica (45% vs. 0%, p<0.01). Comparados grupos de riesgo (clasificación de D'Amico) los pacientes de riesgo intermedio y alto tienen una probabilidad de supervivencia libre de fracaso bioquímico mucho más reducida (OR de 0.5 y 0.2 respectivamente). En esta serie, el 59.2% de los pacientes con recidiva de la enfermedad recibieron hormonoterapia como tratamiento de rescate frente al 40% a los que se les realizó RT. Un dato interesante es que el 68% de los pacientes con fracaso tras terapia de rescate fallecieron frente al 6% en los que se mantuvo la respuesta en el tiempo (5).

La serie del SEARCH muestra los datos de 697 pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical (30% de la serie) con mediana de seguimiento de 45 meses. La probabilidad de recibir tratamiento secundario de rescate a 1, 3 y 5 años fue del 29%, 48% y 53% respectivamente, siendo al igual que en la serie de CaPSURE el tratamiento hormonal la opción más utilizada. En el análisis multivariante los predictores de recibir terapia hormonal secundaria fueron un menor intervalo de estar libre de enfermedad, el Gleason, un mayor estadio tumoral, y un menor TDPSA. No fueron factores significativamente asociados con un tratamiento hormonal de rescate la edad, IMC, raza, PSA basal o la presencia de márgenes positivos (6).

TRATAMIENTO HORMONAL EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS CIRUGÍA RADICAL

Estudios disponibles

Como ha sido mencionado, no hay estudios randomizados que respondan a cuatro de los aspectos fundamentes que se suscita en el planteamiento de actuación ante la recidiva bioquímica: el beneficio real del tratamiento hormonal, la selección de los

TABLA II. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE HORMONOTERAPIA ADYUVANTE A PROSTATECTOMÍA RADICAL.

Estudio	Estadio	Tratamiento	SVLP	SG
ECOG (24)	pN+	Goserelina/orquiectomía	Positiva	Positiva
Wirth (25)	pT3-4, pN0	Flutamida 750 mg	Positiva	No diferencia
EPC (26)	T1-2,N0/Nx T3-4 ; N+	Bicalutamida 150 mg	No difer. Positiva	No diferencia No diferencia

SG: supervivencia global; SVLP: supervivencia libre de progresión.

pacientes, el momento adecuado de iniciación del tratamiento y el tipo y la duración de hormonoterapia a instaurar.

La evidencia disponible se sustenta en estudios que extrapolan datos de otros escenarios clínicos (tumores metastásicos, localmente avanzados, hormonoterapia en adyuvancia) cuyo valor traslacional al objeto de esta revisión queda por demostrar. Los estudios de los que disponemos podríamos clasificarlos en los siguientes tipos:

• Estudios comparativos generales de hormonoterapia precoz vs. tardía en M0.

Los estudios comparativos de bloqueo precoz vs. tardío (excluyendo el ECOG de Messing que se analizará en otro apartado) en líneas generales no otorgan un beneficio significativo al inicio temprano del tratamiento (al menos en cuanto a supervivencia global (SG)) en ausencia de enfermedad metastásica (tabla 1). Dos estudios clásicos como los del Medical Research Council Study (21) (localmente avanzados y metastásicos asintomáticos) y el EORTC 30891 (T0-4N0M0) (22) demostraron que la hormonoterapia inmediata tras el diagnóstico puede retrasar la progresión de la enfermedad sin que esto se acompañe de un incremento significativo de la supervivencia cáncer-específica. El estudio de Lundgren (T0-3,NxM0) con estrógenos o estramustina sí logra un incremento de la SG aunque no modifica significativamente la SCE en resultados a 15 años (23).

• Estudios indirectos de HT adyuvante a la cirugía

No se trata realmente de estudios de hormonoterapia ante la recidiva bioquímica pero disponemos de estudios (algunos de calidad) del beneficio del tratamiento hormonal adyuvante tras cirugía en determinados escenarios (Tabla II). Los tres estudios randomizados prospectivos de mayor impacto se reflejan en la Tabla II. Solamente un estudio ha demostrado incremento de supervivencia global, el estudio clásico de Messing (ECOG) que con 11,9 años de seguimiento ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia global (SG), supervivencia cáncer-específica (SCE) y supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes N+ tras cirugía radical tratados de manera inmediata con tratamiento hormonal (24). Desafortunadamente los pacientes incluidos en el estudio (era prePSA) distan mucho del perfil quirúrgico actual.

Flutamida (750 mg/día) ha demostrado en terapia adyuvante en tumores localmente avanzados (T3-4) un incremento de supervivencia libre de pro-

TABLA III. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS DE DEPRIVACIÓN HORMONAL PRECOZ O TARDÍA EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL (PR).

Estudio	Brazo de tratamiento	N	Seguimiento	Hallazgos
Moul et al. (27)	Bloqueo precoz (PSA <10) Bloqueo tardío (>10 o MTS)	355 997	3.6 años tras la recidiva	Retraso aparición MTS con Gleason ≥8 o TDPSA ≤12 meses (HR=2.12; p=0.01)
Makarov et al. (28)	Tratamiento diferido a la aparición de MTS	91	10 años después de PR	Larga supervivencia con tto. diferido (mediana 168 m desde PR a muerte)
Siddiqui et al. (29)	HT adyuvante HT si >0.4 HT si > 1 HT >2 HT a la progresión	588 89 99 77 78	10 años después de PR	No beneficio SG (84%-83%; p=0.429) con tto adyuvante SCE 10 a 98%-95% (p=0.009) con tto adyuvante

MTS: metástasis; PR: prostatectomía; HT: hormonoterapia SCE: supervivencia cáncer específica.

gresión, no así de SG (25). Bicalutamida a dosis de 150 mg/24 h. adyuvante a cirugía tampoco ha demostrado incremento de SG ni de supervivencia libre de progresión en T1-2 en el mayor ensayo randomizado llevado a cabo (EPC). No obstante, en tumores T3-4 cualquier N, o N+ sí se apreció un aumento significativo de la SLPB, sin alterarse la SG (26).

• Estudios directos de deprivación androgénica de rescate en recidiva bioquímica

No existen estudios randomizados que puedan responder al papel real de la HT de rescate ante la recidiva bioquímica y, por supuesto, antes de la aparición de metástasis. Sabemos que es la estrategia más seguida en la práctica clínica pero sus beneficios están por determinar. Los estudios retrospectivos disponibles se resumen en la Tabla III.

El estudio retrospectivo probablemente más interesante que aborda esta cuestión analiza 1352 pacientes con recidiva bioquímica y no demuestra diferencia en el tiempo hasta aparición de metástasis clínicas iniciando bloqueo precoz (con PSA≤10 ng/ml y antes de la aparición de metástasis) o mediante bloqueo tardío (a la aparición de metástasis clínicas). Tampoco hubo impacto en la MCE. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con Gleason ≥8 y/o un PSADT ≤ 12 meses el bloqueo precoz demostró retrasar la aparición de metástasis (HR:2.12, p<0.01) (27).

Un reciente estudio que incluye 422 pacientes con recidiva bioquímica analiza los resultados de 91 de ellos que recibieron HT diferida ante la aparición de metástasis documentadas consiguiendo una excelente mediana de supervivencia de 168 meses (24-216) desde la cirugía hasta el fallecimiento y de 84 meses (12-180) desde la aparición de metástasis hasta el fallecimiento. Se trata sin duda de un excelente documento de la evolución natural de la enfermedad en este estadio. En el análisis multivariante la presencia de dolor y un TDPSA < 3 meses en los 24 meses previos al desarrollo de las metástasis fueron factores predictores independientes de mortalidad cáncer-específica (28). En opinión de los autores, en estos pacientes hormononaives la HT diferida puede ser una muy buena opción a tenor de las excelentes supervivencias obtenidas.

Una visión diferente proviene de un estudio retrospectivo de cohortes de la Clínica Mayo que compara la efectividad del tratamiento hormonal adyuvante en relación a su instauración adyuvante y ante recidivas de PSA de >0.4, >1, >2 y en un quinto grupo ante la progresión sistémica. La serie se nutre fundamentalmente de pacientes de alto riesgo para la cirugía con más del 50% de T3, más del 50% con Gleason ≥7 y más del 80% con márgenes positivos. El tratamiento adyuvante demostró un modesto aumento significativo de la SCE a 10 años (98% vs. 95%, p<0.009) y de la SLPB a 10 años (95% vs. 90%, p<0.001) aunque la SG fue prácticamente igual en todos los grupos (84% vs. 83%, p=0.427). (29).

TABLA IV. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANÁLOGOS LH-RH.

- Sofocos
- Disfunción eréctil
- Pérdida de libido
- Debilidad, pérdida de vigor
- Anemia
- Cambios de humor y estados subdepresivos
- Osteoporosis
- Obesidad sarcopénica
- Alteraciones lipídicas (Aumento colesterol y TG)
- Resistencia periférica a la insulina
- Diabetes tipo 2
- Síndrome metabólico
- Morbilidad cardiovascular

• Modalidades de tratamiento hormonal alternativas a la castración

La práctica totalidad de los tratamientos de deprivación instaurados en este escenario en práctica clínica habitual incluyen la administración de un análogo trimestral. No obstante, este tipo de pacientes resulta un perfil muy atractivo para modalidades alternativas con mejor perfil de tolerancia que el bloqueo convencional. Entre los tipos de tratamiento posibles destacan tres modalidades.

- Monoterapia con antiandrógenos

El tratamiento con antiandrógenos (AA) periféricos en monoterapia ofrece algunas ventajas sobre la castración como son la conservación de la densidad mineral ósea, de la capacidad física y de algunos aspectos de la función sexual, al margen de su cómoda administración. Por otro lado esta mono-

terapia se asocia a ginecomastia (70%), mastodinia (68%) y elevación de enzimas hepáticas al margen de haber sido demostrada una menor supervivencia global en relación a la castración clásica en un meta-análisis de 8 estudios con AA (30).

No existen estudios específicos de monoterapia en recidiva bioquímica estando investigándose en la actualidad el beneficio de bajas dosis de flutamida 250 mg/día. Tampoco hay, hasta la fecha, trabajos con bicalutamida a dosis de 150 mg/día, recientemente aprobada en nuestro país para el tratamiento del CP no metastático, si bien en M0 ha demostrado su equivalencia en SG y tiempo hasta la progresión en un amplio estudio fase III (31).

Este tratamiento puede considerarse una opción razonable en pacientes con tumores bien diferenciados en los que la función sexual quiera ser preservada. Las recomendaciones de ASCO indican que esta alternativa debe ser discutida con el paciente, si bien no se recomienda de manera específica esta estrategia. Las Guías Europeas lo consideran una alternativa viable en pacientes jóvenes con buen estado de salud (32).

- Bloqueo hormonal intermitente (BHI)

La terapia intermitente ha sido examinada como potencial alternativa al bloqueo continuo con el fin de retrasar el tiempo hasta la hormonoresistencia, minimizar los efectos secundarios y reducir los costes. En general los pacientes en terapia intermitente tienen un 35-50% del tratamiento en periodo "off" siendo estos periodos asociados con incremento de la sensación de bienestar y recuperación de la libido y la potencia en varones con función previa normal o próxima a la normalidad antes de inicio de deprivación.

Hasta el momento hay dos ensayos (un estudio fase II y un fase III) de tratamiento hormonal intermitente en la recidiva tras prostatectomía radical con leuprorelina acetato asociada a flutamida o acetato de ciproterona durante 4 semanas (para evitar el flare-up) (33).

El estudio randomizado fase III en Europa (EC507) con tratamiento inicial de leuprolide 6 meses (4 semanas de ac. ciproterona) y reinicio de tratamiento con PSA > 3ng/ml ha demostrado mejoras en parámetros de calidad de vida y conservación de masa ósea. El análisis intermedio demuestra similar SLPB en ambos brazos (34).

El papel del BHI tras recidiva bioquímica aislada no está claro y no se pueden extrapolar conclusiones definitivas de otros ensayos de BHI con cargas tumorales muy diferentes y cifras de PSA de inicio y/o retirada muy variables según estudios. Se trata indudablemente de una alternativa bastante atractiva en este escenario, dada la presumible escasa carga tumoral. Al margen de los indudables beneficios en la calidad de vida, el impacto en la supervivencia se desconoce de momento. El bloqueo intermitente puede ser potencialmente útil en pacientes seleccionados, bien informados y que puedan seguir una estrecha monitorización. Para algún autor la elección debiera reservarse para varones mayores de 70 años, con tumores localizados y con Gleason ≤ 7 (35).

- Bloqueo androgénico mínimo

La unión de un inhibidor de la 5-alfa reductasa, que bloquea la conversión intraprostática de testosterona a DHT, y de un antiandrógeno no esteroideo que bloquea el receptor citoplasmático de DHT, permite mantener la testosterona plasmática a niveles fisiológicos lo que redunda en la reducción de los efectos secundarios de la castración convencional.

Varios estudios no controlados han explorado el beneficio de la asociación de finasterida y flutamida y en un caso asociada a bicalutamida. En el mayor de los mismos, 101 varones con recidiva bioquímica tras terapia radical recibieron 5 mg de finasterida/día y 250 mg/8 horas de flutamida. Con una mediana de seguimiento de 59 meses el 97% de los pacientes consiguieron una reducción de PSA superior al 80%, siendo descrita la toxicidad como moderada (36).

En el otro estudio importante (71 pacientes en progresión, 42 de ellos tras cirugía) el 39% de los mismos mantuvieron PSA<0.4 ng/ml aunque en el 29% hubo progresión de PSA. La toxicidad (ginecomastia 72%, mastodinia 90% y trastornos digestivos en 22%) fue también descrita como moderada (37) . Se requieren estudios randomizados específicos antes de validar esta combinación terapéutica.

• Rescate tras maniobras hormonales alternativas

La elección de un antiandrógeno periférico como bicalutamida en recidiva biológica plantea la cuestión de la efectividad de un posible tratamiento hormonal de rescate ante el fracaso. La dosis de 50 mg seguida de castración proporciona los mismos resultados que una castración de inicio. En caso de 150 mg/día se obtiene una disminución adicional de PSA del 20% en el 55% de los pacientes (38).

Después del tratamiento con finasterida y flutamida la castración secundaria consigue una supervivencia del 65% de los pacientes a 5 años. Respuesta efectiva se ha descrito también al introducir

leuprolide tras un tratamiento secuencial de finasterida seguida de 150 mg de bicalutamida con una reducción de PSA en el 86% de los pacientes (38).

• Estudios combinados de hormonoterapia y radioterapia

Dos recientes estudios retrospectivos en el control de la recidiva biológica quirúrgica en pacientes de alto grado y/o rápido TDPSA (en donde tradicionalmente se asume una enfermedad a distancia) mediante RT de rescate, han demostrado excelentes resultados en SCE (39, 40).

En uno de los mismos, sin embargo, la asociación de HT a la RT de rescate (n=78) no se tradujo en un aumento de la SCE (40).

Un estudio fase II de 74 pacientes con recidiva biológica sometidos a RT de rescate y dos años de bloqueo máximo centrado en calidad de vida ha demostrado un efecto deletéreo menor a largo plazo (41).

Dos estudios randomizados de la RTOG han sido diseñados para determinar el papel de RT de rescate y HT teniendo como end-point principal la supervivencia. El estudio fase III (RTOG-9061) que compara RT y placebo frente a RT con bicalutamida 150 mg/día está próximo a ver la luz. El RTOG 0534, en curso, randomiza a los pacientes con recidiva en 3 brazos: 1.- RT del lecho; 2.- RT lecho con HT neoadyuvante y concurrente y 3.- RT del lecho y ganglios pélvicos con HT neoadyuvante y concurrente. El estudio no incluye desafortunadamente un brazo con RT de lecho y ganglios sin HT (42).

Hasta disponer de estos resultados la evidencia de la utilidad de la combinación descansa en tres estudios retrospectivos norteamericanos que incluyen en total 190 pacientes y que demuestran el beneficio de la combinación en caso de factores desfavorables, fundamentalmente el presentar un Gleason ≥ 8 (40,43,44).

• Estudios en curso

Tres estudios en curso de hormonoterapia aislada o en combinación se están llevando a cabo en el momento actual. Un estudio australiano (NCT00110162) está evaluando la terapia hormonal en pacientes con recidiva bioquímica o metástasis asintomática. Un fase II parcialmente randomizado explora el resultado de bicalutamida con o sin un inhibidor de la gammasecretasa (RO4929097) después de tratamiento definitivo local (NCT01200810) y un fase II randomizado evalúa el tratamiento con bicalutamida con o sin el inhibidor Akt MK2206 (NCT01251861) en pacientes con recidiva de alto riesgo de progresión (45).

EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL

La decisión de instaurar algún tipo de bloqueo hormonal, generalmente castración química, en pacientes con recidiva bioquímica y alto riesgo de progresión, debe ser cuidadosamente ponderada con la edad, comorbilidad cardiovascular y expectativa de vida, dado que aunque el bloqueo es bien tolerado en líneas generales, no está exento de un buen número de efectos secundarios (Tabla IV).

Al perfil de toxicidad clásico atribuible a la castración que incluye disfunción eréctil, pérdida de libido, anemia, sofocos, cambios de carácter y cambios cutáneos y del vello se suma un nuevo conglomerado de alteraciones óseas, metabólicas y cardiovasculares (Tabla IV). Morote describe una pérdida de densidad mineral ósea (-1.92 a -4.26% según localización) en el primer año de tratamiento (46). Elevaciones significativas del colesterol total, HDL, LDL y TG son visibles en los tres primeros meses, al igual que ganancia de masa grasa del 10% (obesidad sarcopénica) y disminución de la sensibilidad periférica a la insulina (47, 48). Estudios poblacionales han determinado un incremento del riesgo de diabetes tipo 2 entre el 16-44% (49), y un incremento del riesgo de morbilidad cardiovascular severa del 20% (50,51) aunque no hay evidencia definitiva de que se acompañe de mortalidad cardiovascular en varios estudios randomizados (52).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Ante la ausencia de ensayos randomizados que evalúen el papel del tratamiento de rescate tras fracaso bioquímico a cirugía ninguna alternativa ha demostrado un incremento significativo de supervivencia o el retraso de progresión de enfermedad. Las alternativas incluyen la observación expectante, la RT de rescate, la hormonoterapia o la combinación de RT y HT o incluso quimiohormonoterapia. El manejo del paciente con elevación aislada de PSA, con frecuencia asintomático y con buen estado de salud, va a estar condicionado por varios factores:

1.- Atribución del clínico de enfermedad local o a distancia basado en criterios clínicos, patológicos, y de valores de PSA y su cinética.

2.- Dificultad para seleccionar al paciente con alto riesgo de progresión.

3.- Estado del paciente: comorbilidad y edad fundamentalmente.

4.- Ausencia de estudios randomizados comparativos en este escenario.

5.- Perspectiva del paciente que con frecuencia desea ser tratado ante el miedo a la progresión irrefrenable de la enfermedad.

La hormonoterapia mediante el empleo de análogos LH-RH resulta en este escenario la medida más frecuentemente empleada en la práctica clínica. Sin embargo el sustento científico de la misma es bastante endeble. Implica extrapolar los beneficios de la HT precoz vs. diferida, vista en otros estadios de la enfermedad (generalmente avanzada), a un paciente asintomático con exclusivo aumento de PSA, que tendría en muchos casos una larga historia natural hasta el desarrollo de metástasis y con el impuesto añadido de los efectos secundarios bien conocidos actualmente. Ante el innecesario sobretratamiento la clave está en una adecuada selección de los pacientes con verdadero riesgo de progresar. En este sentido parece que los pacientes con Gleason > 8 y TDPSA < 12 meses sí pudieran beneficiarse de un tratamiento hormonal precoz, sobre todo si son jóvenes (grado 2c). En muchos otros casos donde no se contemple un tratamiento local como RT, la decisión de HT precoz o tardía debe ser cuidadosamente valorada y comentada con el paciente, haciendo hincapié en la insuficiencia de evidencia para tal medida. Indudablemente los pacientes de mayor edad, asintomáticos y sin una cinética agresiva de PSA pueden ser razonablemente mantenidos en observación. Tampoco está definido punto alguno de corte de PSA donde se sugiera iniciar el tratamiento hormonal.

Las alternativas de tratamiento hormonal con preservación de función sexual, como el bloqueo intermitente, la monoterapia con antiandrógenos o la suma de un 5-ARI con antiandrógeno, deben ser valoradas con cautela ante la escasez de información a largo plazo aunque éste parece un atractivo escenario para su empleo.

Futuros estudios determinarán en estos pacientes el tipo y momento óptimos de terapia hormonal. Mientras tanto debemos individualizar la decisión con el paciente y la información clínica disponible, donde el TDPSA parece adquirir un valor esencial.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. M. Han, A.W. Partin, M. Zahurak, S. Piantadosi, J.I. Epstein, P.C. Walsh. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2003; 169:(517 - 523
2. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemnical recurrence after radical prostatectomy: risk assesment for secondary therapy. Eur Urol 2007;51(5):1155-1166

*3. F.J. Bianco Jr., P.T. Scardino, J.A. Eastham. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology 2005; 66: 83 – 94

4. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival:long-term followup of a randomized clinical trial . J Urol 2009;181:956-962

*5. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care and outcomes. Cancer 2008;112:307-14

*6. Moreira DM, Bañez LL, Presti Jr Jc et al. Predictors of secundary treatment following biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital dataase. BJU Int 2009;105:28-33

7. Kim-Sing CH, Pickles T. Prostate cohort outcomes initiative: intervention after PSA failure. Examination of intervention time and subsequent outcomes from a prospective patient database, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:463-469
8. Bostwick, D.G.; Grignon, D.J; Hammond, E.H.: Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med,2000; 124:995-1000
9. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA. 2005;293(17):2095-2101
10. Sweat SD, Bergstralh EJ, Slezak J, et al.: Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate Adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age. J Urol. 2002;168(2):525-529; 2002.
11. D'Amico AV, Whittington, Malkowicz et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2000; 18:1164-1172

12. Briganti A, Chun FK, Hutterer GC, Gallina A, et al. Systematic assessment of the ability of the number and percentage of positive biopsy cores to predict pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. Eur Urol 2007; 52: 733–743
13. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004; 351:125–135
*14. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold La et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005;294(4):433-439
15. D`Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA 2005; 294:440-7.
16. Zhou P, Chen MH, D. McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Clin Oncol 2005; 23: 6992 - 6998
*17. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999; 28: 1591 – 1597
*18. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ,. Walsh PC, et al.. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005; 294:433 – 439
19. Dotan ZA, F.J. Bianco Jr., F. Rabbani, J.A. Eastham, P. Fearn, H.I. Scher, et al.. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005;23:1962 - 1968
*20. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. J Natl Cancer Inst 2009;101:878-87.
21. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol 1997;79:235–46.
*22. U.E. Studer, P. Whelan, W. Albrecht, J. Casselman, T. de Reijke, D. Hauri, 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: 1868 – 1876
23. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K, South Sweden Prostate Cancer Study Group: Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy vs. deferred endocrine treatment in non-metastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of follow-up. J Urol 1995;153:1580-1586
*24. Messing EM, Manola J, Yao J, Ciernan M, Crawford D, Wilding G et al. Inmediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer alter radical prostatectomy and pelvis lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006;7:472-479
*25. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation for locally advanced, lymp node-negative prostate cancer. Eur Urol 2004;45:267-270
*26. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer. BJU Int 2006;97:247-254.
**27. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T et al. Early vs. delayed hormonal therapy for PSA only recurrente of prostate cancer alter radical prostatectomy. J Urol 2004;171:1141-1147
**28. Makarov DW, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. J Urol 2008;179:156-161
**29. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Begstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation and its impact on survival alter radical prostatectomy: a matched cohort study. J Urol 2008;179:1830-1837
30. Seidenfeld, J, Samson, DJ, Hasselblad, V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000; 132:566.
31. Iversen P, Tyrrel CJ, Kaisary AV et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non.metastatic, locally advanced prostate cancer:6,3 years of follow-up. J Urol 2000;164:1579-1582
*32. Loblaw, DA, Virgo, KS, Nam, R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 2007; 25:1596.
*33. Van Poppel HV, Joniau S, Van Cleynenbreugel B, Mottaghy FM, Oyen R. Diagnostic evaluaron of PSA recurrente and review of hormonal management alter radical prostatectomy. Prostate Cancer and Prostatic diseases 2009;12:116-123
34. Tunn U. The current status of intermittent an-

drogen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. BJU Int 2007;99(S1):19-22
35. De la Taille A, Zerbib M, Conque S, Amsellem-Quazana D, Saighi-Djillali DB. Study of intermitent endocrine therapy in patients presentin with biologic recurrente alter radical prostatectomy or radiotherapy. Prog Urol 2002;12:240-247
36. Picus, J, Halabi, S, Hussain, M, et al. Long term efficacy of peripheral androgen blockade on prostate cancer: results of CALGB 9782 (abstract). J Clin Oncol 2006; 24:234s.
37. Barqawi AB, Moul JW, Ziada A, Andel L, Crawford ED. Combination of low dose flutamide and finasteride for PSA-only recurrent prostate cancer after primary therapy. Urology 2003;62:872-876
38. Wirth M, Iversen P, McLeod D, See W, Morris C, Armstrong J, Morris T. Response to second line hormonal therapy following progression on bicalutamide (Casodex) 150 mg monotherapy: Eur Urol 2004;3(S):58,A223
39. Stephenson AJ,Shariat SF, Zelefsky MJ, Catan MW, Butler EB, Teh BS et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer alter radical prostatectomy. JAMA 2004;291:1325-1332
40. Trock, BJ, Han, M, Freedland, SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs. observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2008; 299:2760.
41. Pearce A, Choo R, Danjoux C, Morton G, Loblaw DA, Szumacher E et al. Effecto of combined treatment with salvage radiotherapy plus androgen supresión on quality of life in patients with recurrent prostate cancer alter radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:78-83
42. Protocol available on line at http://www.rtog.org/members/protocols/0534/0534.pdf.
43. King, CR, Presti, JC Jr, Gill, H, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes?. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59:341.
44. Cheung, R, Kamat, AM, de Crevoisier, R, et al. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:134.
45. www.clinicaltrials.gov
46. Morote J, Orsola A, Abascal JM et al. Bone ineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. J Urol
*47. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern Fj, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, Kantoff PW. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:599-603
*48. Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen deprivation for prostate cancer. Urology 2004;63:742-5
49. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglucemia and insulin resistence in men with prostate carcinoma wyo receive androgen-deprivation therapy. Cancer 2006;106:581-8
**50. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2006;24:4448-4456
*51. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hamley J, Schonlau M , Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer 2007;110:1493-1500
52. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. J Natl Cancer Inst 2007;99:1516-1524
*53. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carrol PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternbert CN, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. Eur Urol 2009;55:62-75