

Barcelona, 30 abril y 1 de mayo, 2004

III Jornada Catalano-Valenciana sobre radioterapia en el cáncer de próstata

Coordinador: Dr. F. Casas

Encuentros Médicos

Fernández de la Hoz, 61, entreplanta. 28003 Madrid.
Tfno.: 91 536 08 14 - Fax: 91 536 06 07. E-mail: publicaciones@accionmedica.com
Balcells, 21-25, bajos, oficina 1. 08024 Barcelona • Luis Montoto, 95, 2º A. 41018 Sevilla.
I.S.S.N.: 0214-8129 - S.V.: 89046R - Depósito Legal:000000000000

Sumario

Dr. F. Casas Durán	5
<i>Hospital Clínic. Barcelona</i>	
Dr. J. López Torrecilla	7
<i>Hospital General Universitario. Valencia</i>	
Dr. S. Villà Freixa	8
<i>Hospital Duran i Reynals. Barcelona</i>	
Dr. A. Arellano Tolivar	9
<i>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona</i>	
Dr. C. Ferrer Albiach	10
<i>Hospital Provincial. Castellón</i>	
Dr. I. Henríquez López	11
<i>Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Tarragona</i>	
Dr. F. Ferrer González	11
<i>Hospital d'Esperança. Barcelona</i>	
Dra. V. García, Dr. R. Fuentes	12
<i>Hospital Josep Trueta. Girona</i>	
Dr. J. Solé Munné	12
<i>Hospital Central de Catalunya. Barcelona</i>	
Dr. J. Casals Ferran	13
<i>Clínica Quirón. Barcelona</i>	

Sumario

Dra. A. Pérez-Ochoa	13
<i>Clínica Teknon. Barcelona</i>	
Dr. J. Maldonado Pijoan	13
<i>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona</i>	
Conclusiones	14
Bibliografía recomendada	15

III Jornada Catalano-Valenciana sobre radioterapia en el cáncer de próstata

El cáncer de próstata se ha convertido en uno de los más prevalentes en el campo de la Oncología, debido posiblemente a la mayor esperanza de vida de la población, que ha comportado la posibilidad de realizar un mayor número de diagnósticos de este tipo de patologías.

Actualmente se barajan dos tipos de tratamientos radicales en los estadios iniciales de este tipo de neoplasia, la prostatectomía radical y la radioterapia, con sus dos distintas opciones, la braquiterapia o la irradiación externa. En este segundo caso, y a pesar de que en el consenso de la ASTRO 97 se definieron las pautas para establecer la recidiva bioquímica, todavía quedan aspectos pendientes de solucionar, tales como si esta recidiva debe ser tratada de forma inmediata o diferida, con qué tipo de bloqueo, durante cuánto tiempo, cómo se debe determinar el resultado del tratamiento a posteriori, o cuáles son las directrices para administrar, si es preciso, segundas o terceras líneas de tratamiento hormonal.

La persistencia de estas dudas ha justificado la organización de la **III Jornada Catalano-Valenciana sobre radioterapia en el cáncer de próstata** que patrocinada por Ipsen, coordinada por el Dr. Francesc Casas y organizada por el Aula Clínic del Hospital Clínic de Barcelona (entidad gestora de acciones formativas de dicho Hospital), ha intentado, como en las dos reuniones anteriores, establecer un consenso sobre el estado actual de este tema: la recidiva bioquímica tras radioterapia radical. Se revisó la literatura científica actual y se ofreció prioridad absoluta al intercambio de experiencias, centrándose en objetivos como la determinación de recidiva bioquímica, la posible cifra de PSA que confirme la existencia de esa recidiva o todos los aspectos relacionados con el tratamiento de la misma. Para ello, los ponentes han ido intercambiando la experiencia recogida sobre tratamiento de la recidiva bioquímica después de la irradiación radical del cáncer de próstata en 12 centros hospitalarios de Valencia y Cataluña. No obstante, la experiencia comunicada por dichos ponentes no refleja obligatoriamente la política de actuación de estos hospitales, tan sólo su opinión científica personal

como especialistas en el tema. A pesar de tener un tema central, la reunión también estuvo abierta a dos comunicaciones de especial interés científico sobre el cáncer de próstata.

Dr. F. Casas Durán

A modo de introducción, el Dr. Casas, del Hospital Clínic de Barcelona, planteó varias cuestiones a responder, tales como cuándo puede hablarse de recidiva bioquímica, si existe una cifra equivalente de recidiva bioquímica, o la posibilidad de tratar esta recidiva, y si es así, cuándo y cómo.

La primera cuestión puede responderse mediante la aplicación de los criterios ASTRO, publicados en el 1997, y que dictan que 2 años tras el inicio de la RDT han de mediar tres ascensos consecutivos del PSA -con un mínimo de tres meses entre ellos- para considerar la existencia de recidiva bioquímica (Figura 1). Y la fecha de esta recidiva será establecida retrospectivamente en el punto medio entre el PSA nadir y el primer ascenso. Existen, no obstante, algunas limitaciones en estos criterios, que se establecieron para recidiva bioquímica tras radioterapia radical sin hormonas, que los ascensos han de ser consecutivos, ausencia de una cifra de PSA determinada o equivalente de recidiva bioquímica (según autores, entre 0,5-2,5 ng/ml) y que finalmente es importante saber diferenciar entre subidas del PSA que dicten la posibilidad de recidiva bioquímica y la aparición de las llamadas *bounces*, definidas como súbitos ascensos de las cifras del PSA, pero que no indican fallo bioquímico. Éstos son más frecuentes tras la braquiterapia, pero tras la RDT también pueden producirse en un 12% de los casos.

En relación a la necesidad de tratar, es preciso recordar que la recidiva bioquímica puede suponer el principio de la progresión de la enfermedad a recidiva local, metástasis o incluso a la muerte, por lo que en estos pacientes la administración precoz de tratamiento puede resultar realmente beneficiosa.

Siguiendo esta misma línea argumental, sería preciso señalar que estos pacientes deberían iniciar un tratamiento hormonal tras la determi-

Figura 1

¿Cuándo puede hablarse de RB?

- CRITERIOS ASTRO (1997): tres ascensos consecutivos del PSA al menos 2 años antes del inicio RDT.
- Se recomienda un mínimo de tres meses entre "PSAs"
- Tiempo de recidiva punto medio entre PSA nadir y primer ascenso

nación de tres elevaciones del PSA, con una separación entre ellas de tres meses, y un incremento mínimo entre éstos de 0,2 ng/ml.

En otros pacientes con características de buen pronóstico, este tratamiento precoz sería de menor importancia. En este sentido, el experto señaló principalmente dos estudios. El primero de D'Amico *et al.* (2003) se basa en la experiencia en 380 pacientes, con una media de edad de 73 años, tratados con radioterapia radical y en las que posteriormente se observó que estratificándose por factores de riesgo, el 45% de los de alto riesgo morían por cáncer de próstata en los 10 años posteriores a la irradiación, en relación a un 6% si se trataba de pacientes de riesgo intermedio ($p = 0,05$) o del 0% si el riesgo era bajo. En este estudio, como predictores de mortalidad específica, se determinaron el tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) ($p = 0,01$) y la administración diferida de tratamiento hormonal ($p < 0,002$). Así, en el caso concreto de un paciente con recidiva bioquímica, un TD-PSA menor de 3 meses sería el factor más importante de progresión metastásica y probablemente a muerte.

Como se ha comentado, no existe una cifra de PSA que sea equivalente de recurrencia de enfermedad tras la radioterapia radical. Hay autores que la sitúan desde 1, 1,5 y hasta 2 ng/ml, aunque otros señalan mayor valor predictivo con cifras cercanas al 0,5 o 1 ng/ml. En este sentido, una reciente reunión de consenso del *Prostate-Specific Antigen Working Group*, publicada en febrero de 2004, se determinó que la cifra mínima de PSA para considerar a cualquier paciente candidato a tratamiento en ensayos clínicos tras recidiva bioquímica tras de radioterapia radical debía ser mayor de 1,5 ng/ml (Figura 2).

La forma de tratar a estos pacientes debe basarse en modelos predictivos sobre factores pronósticos al diagnóstico, tales como el PSA, el estadio las cifras de Gleason, el TD-PSA, y siempre tras excluir la posibilidad de existencia de recidiva clínica, así

Figura 2

¿Cuándo debe tratarse esta recidiva?

- Determinar 3 valores PSA, separados 3 meses y con aumentos mínimos de 0,2 ng/ml, pero 1/3 pacientes tienen cinética más larga
- Recordar la tasa de recuperación de testosterona tras bloqueo
- Estudios clínicos prospectivos post-RDT a partir de PSA > 1,5 ng/ml (Consenso febrero 2004)

como de metástasis ósea. Respecto al tratamiento, la literatura orienta hacia la castración quirúrgica o médica, la orquiectomía o el bloqueo hormonal completo, y finalmente el bloqueo intermitente, tratamiento basado en el concepto de que la supresión androgénica continua puede favorecer la progresión a hormonorresistencia.

En este sentido, uno de los estudios más interesantes sobre bloqueo intermitente es el de De la Taille *et al.* (2003): 146 pacientes, tratados entre 1989 y 2001, recibieron bloqueo intermitente por cáncer de próstata localizado, avanzado, metastásico (en conjunto, 72 pacientes) o tras recidiva por tratamiento radical (74). Este bloqueo se iniciaba a los 6 meses de haber obtenido una cifra de PSA nadir mínima o de PSA indetectable y se reinstauraba con cifras de entre 4 y 10 ng/ml, según el grupo de pacientes. Con una mediana de seguimiento de 45,6 m (12-196,9), la supervivencia libre de enfermedad metastásica a los 5 años fue del 91,3% y la supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años del 68%.

En el análisis multivariante se establecieron como factores pronósticos negativos una cifra de Gleason igual o mayor de 8 ng/ml, un TD-PSA menor de un año, presencia de adenopatías o metástasis al diagnóstico y una edad inferior a 70 años. Se concluyó que los mejores candidatos para el bloqueo intermitente serían pacientes mayores de 70 años, con recidiva bioquímica más que presencia de metástasis ganglionares o en otras localizaciones, y un Gleason menor o igual a 7.

Antes de dar paso al segundo ponente, y centrándose en su experiencia personal, el moderador explicó que entre los años 1995-1999, en el Hospital Clínic de Barcelona, se sometía a estos pacientes a un bloqueo hormonal completo, tras la recidiva bioquímica según criterios ASTRO, observando que el paciente progresaba demasiado pronto, entre los dos y tres años, a una fase de hormonorresistencia. Cabe señalar que el 80% de estos pacientes eran de

Figura 3

¿Cómo debe tratarse esta recidiva?

- Orquiectomía: agresiva pero definitiva → indicaciones
- Agonistas LHRH: equivalente (Fase III) a orquiectomía
- Bloqueo hormonal completo (CHC): metaanálisis mejoría de supervivencia del 5% a los 5 años (antiandrógeno)

mal pronóstico (estadios T3 y/o PSA 20). Ante esta situación, el Dr. Casas optó, en los años siguientes, por el bloqueo intermitente, opción que mantiene hasta la fecha en más de cuarenta pacientes, algunos con una antigüedad de hasta cinco años de tratamiento con dicho bloqueo, consiguiendo periodos de hasta 12 meses sin tratamiento hormonal, sin que en muchos casos hayan precisado de tratamiento hormonal continuado, recuperando la libido en ocasiones y sin que presenten tantos casos de anemia (Figura 3). Actualmente, se valora el tratamiento de la recidiva bioquímica en función de factores pronósticos y ante PSA 1,5 ng/ml.

Dr. J. López Torrecilla

El Dr. J. López Torrecilla, Hospital General Universitario de Valencia, expuso su experiencia respecto a IMRT en cáncer de próstata, centrandose gran parte de sus resultados en aspectos básicos, tales como la toxicidad aguda de este tipo de tratamientos. En el plan de tratamiento, cuando el riesgo es mayor del 15% de afectación ganglio-

Figura 4

Plan de tratamiento

- Riesgo > 15% afectación ganglionar
 - 46,5 Gy en pelvis
 - 12 Gy próstata + vesículas seminales
 - 18 Gy próstata
- Riesgo < 15% afectación ganglionar
 - 50-58 Gy próstata + vesículas seminales
 - 26-18 Gy en próstata

nar, se procede a irradiar la pelvis a una dosis de 46,5 Gy, 12 Gy próstata más vesículas seminales y 18 Gy próstata, con una dosis total de 76,5 Gy; mientras que cuando el riesgo es menor del 15%, se opta por irradiar la próstata, con cifras de 50-58 Gy en próstata más vesículas seminales y posteriormente una sobreimpresión de 26-18 Gy exclusivamente en la glándula (Figura 4).

Planteados estos aspectos, se presentan los resultados de un estudio realizado en 220 pacientes tratados desde julio de 1999 a diciembre de 2003, y que aleatorizó la muestra en cinco grupos diferentes de tratamiento. En el primer grupo se incluyen 110 pacientes que reciben IMRT en próstata y vesículas seminales. El grupo dos, compuesto por 34 pacientes, recibió el mismo proceder pero sin IMRT. En el grupo 3, con sólo 17 pacientes, reciben irradiación en pelvis con IMRT, incluyendo en el campo próstata y vesículas seminales. En los grupos 4 y 5, de 25 y 34 pacientes, respectivamente, se irradian cuatro campos de la pelvis, próstata y vesículas seminales con y sin IMRT.

De las características de la muestra destaca que más de un 65% de los pacientes presenta un Gleason entre 2 y 6, que el PSA inicial era menor de 10 en el 44% de los sujetos, y que en el 49% de los casos, los pacientes se incluyeron en grupo de riesgo desfavorable al encontrarse en estadios muy avanzados de la enfermedad.

El sistema de verificación aplicado es el de Heidelberg, en el que se procede a una planificación, una evaluación del plan y una exportación del mismo a un fantomas de radiación. Si se observa concordancia entre la dosis de irradiación calculada y la observada en el acelerador, se admite el plan (Figura 5).

Figura 5

Procedimiento de verificación (método Heidelberg)

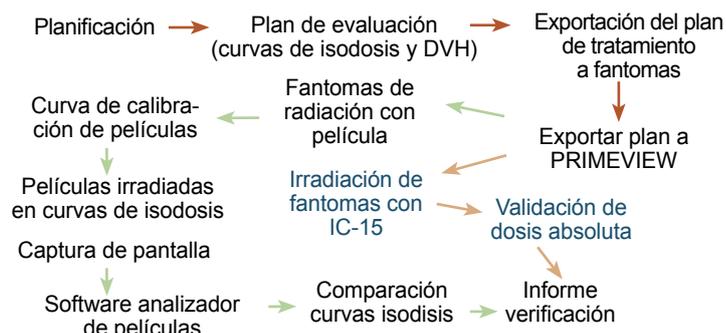


Figura 6

Cuestiones por resolver

- La prostatectomía radical, ¿constituye el mejor tratamiento en pacientes jóvenes?
 - ¿Se comportan estos tumores de forma agresiva?
 - ¿Se asocia la edad joven al diagnóstico con el riesgo familiar?

Los resultados ponen de manifiesto que, tanto en la irradiación en campo pequeño como en el área pélvica, la irradiación media que recibe el paciente, ya sea en vejiga o recto, es ligeramente inferior cuando se aplica IMRT y que, en relación a la toxicidad aguda, no se observa una reducción importante en vejiga y ano, pero sí a nivel de recto, constatándose que la IMRT supone una reducción importante de la toxicidad aguda.

Tras esta aportación, el especialista explicó su actuación ante la recidiva bioquímica. Así, y en general, a partir de una cifra de 1,5 ng/ml inicia un bloqueo androgénico completo de 6 meses, iniciando posteriormente la intermitencia. Aunque en pacientes con un PSA diagnóstico alto, ha observado que con frecuencia necesitan periodos más largos de tratamiento hormonal continuado.

Dr. S. Villà Freixa

El Dr. S. Villà, del Hospital Duran i Reynals de Barcelona, aportó su experiencia respecto al tratamiento del adenocarcinoma de próstata en hombres con edad inferior a los 55 años, incluida en un estudio colaborativo y retrospectivo realizado en 365 pacientes por el Rare Cancer Network -que incluye 14 hospitales europeos-. La importancia de este estudio radica en que la evolución de este grupo de pacientes está poco documentada y los escasos estudios incluyen series de menos de 100. Se sabe que la edad media de presentación de esta neoplasia es a los 70 años, mientras que sólo se presentaba en un 3% en pacientes menores de 55 años.

El estudio pretende, básicamente, confirmar la posibilidad de que este tipo de patología y este tipo de pacientes responden a características específicas. Así, se persigue dilucidar si la prostatectomía radical supone el mejor tratamiento en estos pacientes, valorando además si estos tumo-

res pueden actuar de forma más agresiva al tratarse de pacientes jóvenes, o si bien el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en el paciente joven está directamente relacionado con el riesgo familiar (Figura 6).

El estudio incluyó pacientes con adenocarcinoma diagnosticado en base a biopsia, con edades en el momento del diagnóstico menor o igual a 55 años. Únicamente el 5% de los pacientes presentaban historia familiar de adenocarcinoma de próstata, dato, por otra parte, poco representativo al tratarse de un estudio retrospectivo. Entre las características de la muestra, destacar que el 76% de los sujetos incluidos en el estudio presentaba un PSA superior a 10, o que más de un centenar de los pacientes estudiados se presentaba en el centro hospitalario con una metástasis confirmada. Los pacientes fueron sometidos a diferentes tipos de tratamiento, un 24% recibió tratamiento hormonal solo, un 43% radioterapia externa más tratamiento hormonal, y en porcentajes menos llamativos prostatectomía radical y hormonoterapia en el 10%, radioterapia externa más prostatectomía radical y hormonoterapia en el 12%, y sólo tratamiento paliativo en el 11% de los casos.

El estudio mostró una supervivencia similar a la registrada en pacientes ancianos, con una media de 60 meses y un 25% de supervivencia tras 9 años, sin olvidar que el pronóstico de estos pacientes dependerá de las características del tumor.

También se ha podido comprobar que la cirugía radical en pacientes jóvenes ofrece la misma efectividad que en pacientes ancianos, y que la radioterapia externa se presenta como una alternativa aceptable en los pacientes jóvenes.

En cualquier caso, el trabajo pone de manifiesto que la presentación clínica del adenocarcinoma de próstata en hombres jóvenes es similar a la población más anciana, que el tratamiento debe ser subjetivo y siempre en función del pronóstico y las características del paciente, o que las curvas de curación y supervivencia son similares a las observables en el paciente anciano.

De igual forma, puede observarse que la gran mayoría de los pacientes jóvenes con adenocarcinoma de próstata pertenecen al grupo de cáncer de próstata hereditario, y que el principal factor de riesgo de adenocarcinoma de próstata en el paciente joven es presentar historia familiar de éste. Asimismo, se recomienda utilizar los niveles de PSA como herramienta óptima de screening (Figuras 7 y 8).

En relación al tema de la reunión, el Dr. Villà también comentó que hasta hace unos 5 años era

Figura 7

Conclusiones (I)

- La presentación clínica del cáncer de próstata en la población joven es similar a la observada en la población de mayor edad
- El tratamiento se debe personalizar en función de los parámetros del diagnóstico y la decisión del propio paciente
- Las ratios de curación son comparables

Figura 8

Conclusiones (II)

- Los pacientes que sean parientes en primer grado de afectados de cáncer de próstata pertenecen al grupo de HPC (*Hereditary Prostate Cancer*)
- HPC es el factor de riesgo más importante para sufrir cáncer de próstata
- Se recomienda realizar cribado mediante PSA
- La detección de cáncer de próstata se relaciona con el número y la edad de inicio del mismo

partidario de un bloqueo completo precoz tras la recidiva por los criterios ASTRO, pero ahora en pacientes ancianos con próstata plana al tacto rectal prefiere esperar a una subida mayor o a la aparición de síntomas. En pacientes jóvenes, es partidario de la intermitencia con un periodo de tratamiento de 6 meses; no obstante, en pacientes con mal pronóstico en el diagnóstico, se inclina por un bloqueo completo continuado precoz.

Dr. A. Arellano Tolivar

El Dr. A. Arellano Tolivar, del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, centró su charla en la experiencia referente al análisis del fallo bioquímico tras tratamiento radical del cáncer de próstata. Comenzó con la reflexión de la utilidad de los criterios de ASTRO, pero que en los casos que la RDT se había administrado con hormonas, los ascensos consecutivos tendrían cierta magnitud y, probablemente, sería necesario llegar a valores entre 1-2 ng/ml para hablar de auténtica recidiva bioquímica.

El experto recordó que la probabilidad de sufrir fallo bioquímico es muy variable, oscilando desde un 10 a un 90% si el especialista recibe al paciente con un Gleason superior a 10 o un PSA de 100, pero parece obvio señalar que este fallo bioquímico dependerá, en gran parte, del nivel de bloqueo androgénico y de las dosis de radioterapia administradas. Para él son muy orientativos al respecto los grupos de riesgo, incluyendo además los modelos predictivos de Katan y Partin que recogen también la probabilidad de recidiva.

La experiencia dicta que en los pacientes tratados con radioterapia, la edad y el nivel de Gleason son las principales herramientas para valorar el impacto de la enfermedad en la supervivencia. Así, un paciente joven con un Gleason superior o igual a 7 presentará un mal pronós-

tico, y probablemente muera por causa de su enfermedad.

Es importante constatar que solamente un 30% de los pacientes que presentan fallo bioquímico desarrollarán metástasis en los siguientes siete años, y el tiempo de esta evolución desfavorable se correlacionará con tres aspectos básicos, el tiempo de duplicación, un Gleason superior a 7 o un PSA alto. La actitud a tomar por el especialista en estos casos será, en primer lugar, descartar la progresión ganglionar o a distancia, para lo cual se demanda gammagrafía ósea, resonancia y PET con colina si es posible. Una opción a valorar en pacientes con buen pronóstico con exclusiva recidiva bioquímica sería la cirugía de rescate.

Las opciones posibles son: tratar a todos los pacientes con bloqueo androgénico, o seleccionar aquellos que presenten una expectativa de vida de más de cinco años, con tiempo de duplicación corto y un Gleason mayor de siete. El tipo de bloqueo a practicar será, de forma mayoritaria, el completo, y se puede aplicar de forma secuencial, intermitente -opción que resulta más barata, menos tóxica y posiblemente con menor aparición de resistencias-, o continua, opción que algunos autores le suponen una mayor efectividad. Él aconseja actualmente un bloqueo de 12 meses con posterior intermitencia XX XX reinstauración posterior.

Además de la cirugía y la hormonoterapia, algunos pacientes pueden beneficiarse de otros tipos de tratamiento como irradiación con radiación esterotóxica; en metástasis óseas pueden administrarse bisfosfonatos, y en los pacientes que presenten con recidiva bioquímica y enfermedad metastásica definida cabe la posibilidad de administrar quimioterapia con taxanos o mitomicina C, que están ofreciendo buenas respuestas. En definitiva, el plan a seguir ante un posible fallo bioquímico será observación o prostatectomía o bloqueo y quimioterapia, si a pesar del tratamiento hay progresión.

Figura 9

Experiencias y dudas

- Bloqueo androgénico ¿completo o parcial?
- Metanálisis 200-2001 > 8.000 pacientes > calidad de vida (diarrea y trastornos emocionales) = ANALOGOS LHRH
- Bloqueo androgénico ¿mantenido o intermitente?

Figura 10

Evidencias y dudas

Bloqueo intermitente

- Modelos animales
 - Evidencia de retraso en la hormona independencia
- Periodos de cifras de testosterona normales:
 - Menores efectos secundarios
 - Menor costo directo e indirecto
- Poca experiencia clínica: faltan ensayos randomizados

Dr. C. Ferrer Albiach

El Dr. Carlos Ferrer Albiach, del Hospital Provincial de Castellón, aportó su experiencia en el tratamiento del cáncer de próstata desde diciembre de 2002 hasta el momento presente.

Los criterios de recidiva bioquímica seguidos en Castellón son los de ASTRO, hasta alcanzar un nivel de PSA de 1,5. Algún subgrupo de pacientes se beneficia de cirugía de rescate, pero mayoritariamente se opta por el bloqueo androgénico, optándose fundamentalmente por el bloqueo precoz, al demostrarse una ligera mejora de los índices de supervivencia, a pesar de que estudios realizados por Schelhamer en 69 pacientes tratados con radioterapia no constatan diferencias en los resultados de aplicar bloqueo androgénico precoz o tardío (Figura 9).

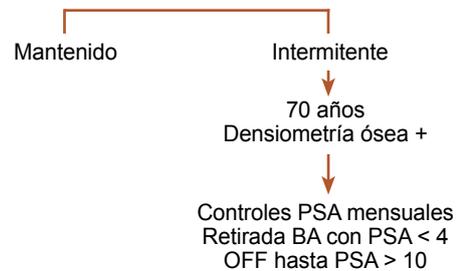
En cuanto a la dicotomía entre bloqueo androgénico completo o parcial, la literatura dicta que lo que se gana en supervivencia puede perderse en calidad de vida, un aspecto que debe tenerse muy en cuenta. En el Hospital Provincial de Castellón se opta por bloquear con análogos con dos meses de antiandrógenos.

Otro campo de discusión abierto es el que se refiere a la necesidad de bloquear de forma mantenida o intermitente. El bloqueo androgénico intermitente ha ofrecido aspectos muy interesantes en modelos animales, observándose un retraso en la hormona-independencia, la consecución de cifras basales de testosterona en periodos libres de tratamiento, menores efectos secundarios y un menor costo directo e indirecto. El problema que presenta el bloqueo androgénico intermitente es que existe poca experiencia clínica con él, lo que ha impedido que se convierta en un estándar en el tratamiento de este tipo de pacientes (Figura 10).

En definitiva, la pauta de actuación en el Hospital Provincial de Castellón es la siguiente: ante un paciente joven, con un tiempo de doblamiento rápido y tres elevaciones consecutivas de la PSA se procede

Figura 11

Bloqueo androgénico con análogos



a un estudio de extensión, para eliminar la posibilidad de que exista una metástasis. Si ese estudio es negativo se remite el paciente al urólogo, quien de forma mayoritaria optará por someter al paciente a bloqueo androgénico con análogos de la LHRH antes que a cirugía.

Si el tiempo de doblamiento es mayor, y dependiendo de las características y la esperanza de vida del paciente, se optará directamente por el bloqueo androgénico con análogos de la LHRH combinado con antiandrógeno, siempre que ese paciente no sea susceptible de cirugía (Figura 11).

Ante la dicotomía de si ese bloqueo tiene que ser mantenido o intermitente, señalar que el bloqueo intermitente parece ofrecer buenos resultados en sujetos mayores de 70 años, a los que se les ha practicado una densitometría y en los que se practican controles mensuales de PSA, retirándose el bloqueo con cifras de PSA inferior a 4 y reinstaurando el bloqueo con PSA superior a 10. El resto de pacientes se somete a bloqueo androgénico con análogos de forma mantenida.

Dr. I. Henríquez López

El Dr. Iván Henríquez, del Hospital Universitario Sant Joan de Reus, aportó a la mesa la experiencia

recogida sobre la recidiva bioquímica, y muy en concreto, desde sus aspectos clínicos y aquellos que se refieren puramente a la enfermedad en sí.

A partir de las directrices dictadas por ASTRO, una vez se determina la recidiva bioquímica, se valoran los factores del pretratamiento, aspectos como la T, el Gleason y el PSA, que permite estratificar a los pacientes en grupos de riesgo en relación a la efectividad del tratamiento (bajo, medio, y alto riesgo), así como la posibilidad de que el paciente presente alguna comorbilidad, situación que dictaminaría optar por un tratamiento más o menos radical.

El especialista hizo hincapié en que los pacientes que han recibido radioterapia más hormonas, para asegurar que los ascensos son debidos a una recidiva bioquímica real, habría que determinar que los niveles de testosterona han alcanzado la cifra de normalidad previa al bloqueo.

De esta forma, en pacientes jóvenes, con una expectativa de vida superior a los diez años y un riesgo previo a la irradiación favorable, posiblemente sean pacientes susceptibles de practicar un rescate quirúrgico. Así, el paciente joven con un estadio T2 antes de irradiación, Gleason igual o menor a 7, y que en la recidiva bioquímica presente un Gleason menor de 8, PSA menor de 10 y sin comorbilidad, posiblemente sea el sujeto ideal para realizar un rescate quirúrgico. El resto de pacientes se someterá a bloqueo hormonal completo durante dos años.

Posiblemente haya más razones para creer en los beneficios del bloqueo completo que en la monoterapia en base a análogos de la LHRH. La monoterapia ha demostrado capacidad de bloquear la testosterona en cifras que rondan el 90%, pero parece indudable que existe un 10% restante de testosterona periférica, controlada por las glándulas suprarrenales, que los análogos son incapaces de bloquear y que puede estimular las células tumorales. Ese porcentaje de testosterona periférica puede bloquearse con antiandrógenos.

Dr. F. Ferrer González

La comunicación por el Dr. Ferran Ferrer, del Hospital de l'Esperança de Barcelona, se centró en una breve revisión de la literatura existente. En general, ante una recidiva bioquímica el especialista debe plantearse la posibilidad de aplicar distintas opciones terapéuticas, tales como hormonoterapia, braquiterapia, prostatectomía radical, criocirugía, observación o radioterapia. Concretamente, la recidiva bioquímica tras la radioterapia tendrá diferente

definición si el tratamiento ha sido con irradiación exclusiva o en combinación con hormonas.

En lo referente a las maniobras terapéuticas, señalar que la prostatectomía sería una opción a tener en cuenta cuando se trata de patología local, algo muy discutido en algunos centros catalanes. La criocirugía es otra opción terapéutica poco desarrollada en Cataluña, pero no como tratamiento de rescate, y sobre braquiterapia, la experiencia recogida es realmente insuficiente como para extraer una conclusión. El problema radica en el bloqueo hormonal. Tal y como sucede en otros centros hospitalarios, el Hospital l'Esperança se enfrenta ante la misma dicotomía: ¿bloqueo completo o monoterapia con análogos de la LHRH?

Otro problema se centra en aquellos pacientes que reciben radioterapia con bloqueo neoadyuvante concomitante, o bloqueo adyuvante de dos o tres años. En los dos primeros se alcanza el nadir de forma rápida y, posteriormente, será normal que el PSA ascienda progresivamente produciendo una sobrevaloración de éstas si se siguen los criterios de ASTRO. En el bloqueo adyuvante prodigado puede aparecer un problema añadido grave, como es la hormonoresistencia. En estos sujetos puede tenerse en cuenta la posibilidad de realizar quimioterapia con taxanos, opción que en patología con metástasis parece haber aportado algún beneficio.

Otro aspecto fundamental es definir correctamente la recidiva bioquímica como predictora de patología clínica. En la reunión de la ASTRO de 2003, Horwitz presentó un estudio con 1.800 pacientes analizando la sensibilidad y la especificidad de 112 definiciones de recidiva bioquímica; se constató que el PSA nadir absoluto y el PSA nadir reciente más bajo, sumando dos puntos en cada caso, han resultado buenos predictores de la progresión de la enfermedad clínica. Otro estudio presentado en la misma ASTRO se constató que en pacientes que han recibido hormonas e irradiación, en casi un 30% de los casos se producen 3 ascensos consecutivos significativos previos a la estabilización del PSA, por lo que si se siguieran los criterios ASTRO se sobrevalorarán en ese tanto por ciento los fallos bioquímicos. Finalmente, en 2003, Zietman publicó un interesante e importante estudio en el que se demostraba que en pacientes con irradiación exclusiva y con escaso seguimiento, se subvaloraba el porcentaje real de recidivas bioquímicas dado que este criterio de fallo bioquímico se aplica retrospectivamente. El especialista señalaba que probablemente se necesitaría un mínimo de seguimiento de 3 a 5 años

para conocer el número exacto de recidivas y no subestimar las recidivas tardías.

En definitiva, parece lógico concluir que es preciso valorar todos los pros y contras de los tratamientos que se le brindan al especialista, y tan importante como esto sería valorar la necesidad real de iniciar un tratamiento en el preciso instante en que el paciente desarrolla recidiva bioquímica. El especialista deberá plantearse la puesta en marcha inmediata de un tratamiento o la recopilación de más información para valorar otras opciones terapéuticas.

De igual forma, la dicotomía entre tratamiento hormonal mantenido e intermitente sigue suponiendo un problema para el especialista. El fiel de la balanza parece decantarse hacia el tratamiento intermitente, que consigue bajadas importantes de PSA y testosterona, pero ¿cuántos ciclos podrán mantenerse? La experiencia recogida en este sentido dicta que de 340 pacientes que fueron sometidos durante 30 meses a bloqueo hormonal intermitente, prácticamente un 75% estaban libres de enfermedad a los cinco años de seguimiento, el resto de pacientes fue sometido a un bloqueo completo-intermitente ente 6 y 9 meses, con resultados que se espera sean satisfactorios.

Dra. V. García **Dr. R. Fuentes Rapall**

La Dra. Virginia García, del Hospital Josep Trueta de Girona, presentó como experiencia de recidiva bioquímica un caso clínico. Se trata de un paciente de 79 años al que se diagnostica un adenocarcinoma de próstata con Gleason 9 (4+5) bilateral y un PSA de 25,7, sin metástasis y estadio T2B. Se decide tratarlo con bloqueo hormonal completo durante un año, tras lo cual se practica radioterapia radical.

Tras el bloqueo se realiza un seguimiento cada tres meses y se constata un aumento progresivo del PSA. Ante la recidiva bioquímica, se decide iniciar un tratamiento con análogos más un antiandrógeno, que se administra durante un mes. Al detectarse un descenso del PSA se retira el antiandrógeno.

Las decisiones terapéuticas alrededor de este paciente pusieron de manifiesto que el tratamiento del cáncer de próstata y sus herramientas pronósticas están viviendo una evolución importante. Los desacuerdos observados a nivel de protocolos de tratamiento, aplicación de nomogramas, bloqueo hormonal mantenido o intermitente, lecturas diferentes en función de la esperanza de vida

y características del paciente, ponen de manifiesto que éste es un campo en franca evolución, y en el que posiblemente, en unos pocos años, con la inclusión de estudios moleculares, lo más actual quede obsoleto.

Dr. J. Solé Munné

El Dr. J. Solé, del Hospital General de Catalunya, inició su exposición recordando que la gran mayoría de pacientes con recidiva bioquímica presentan una edad que supera los 75 años, y que en estos pacientes, cuya PSA ronda el 2,5 o 3 y que se encuentran en franca recidiva bioquímica, se opta por realizar un estudio de extensión con TAC abdominopélvico, gammagrafía ósea y placa de tórax, cuyo resultado suele ser negativo. Tras esta actuación se analiza el tiempo de doblaje y la cifra de PSA. Ésta suele ser inferior a 10 y el tiempo de doblaje suele superar los diez meses, por lo que la conclusión lógica es valorar la existencia de recidiva bioquímica de buen pronóstico. Ante esta situación, en un principio, el Dr. Solé se decantaba por la administración de análogos de la LHRH de forma inmediata. Desde hace relativamente poco tiempo, prefiere observar al paciente en base a controles periódicos y actuar más tarde en consecuencia.

En este nuevo contexto, prefiere dedicar más tiempo a la entrevista con el paciente, con una exploración física que incluya el tacto rectal y explicarle que aunque el PSA vaya subiendo un poco, esto no indica obligatoriamente que su proceso está empeorando. Comenta que actuando así, la mayoría de los pacientes de bajo riesgo **XXX** cierto tiempo de observación.

El especialista comentó que sería interesante la realización de un ensayo fase III cuyo principal objetivo sea conocer el mejor tratamiento de la recidiva bioquímica tras radioterapia. En este posible ensayo, los pacientes incluidos deben presentar recidiva bioquímica postradioterapia, edad superior a los 75 años, con lo que se desestimarían tratamientos como la prostatectomía radical, quizás la rebiopsia de próstata positiva y en el que sería necesario un estudio de extensión negativo. Estos pacientes podrían aleatorizarse a dos grupos, uno en el que no se reciba ningún tratamiento, y otro al que se administren análogos de la LHRH. Existe la posibilidad de añadir otro brazo terapéutico al ensayo, en base a la administración de bisfosfonatos preventivos en pacientes de riesgo alto que no han desarrollado metástasis.

Los participantes en la reunión de consenso patrocinada por Ipsen y organizada por Aula Clí-

nic sugirieron la posibilidad de sustituir el brazo de análogos LHRH por otro genérico dedicado a hormonoterapia, y se propuso igualmente no incluir el tercer brazo en el que se administren bisfosfonatos preventivos. Los expertos también recomendaron, en caso de que el ensayo en fase III se realice, que no se aleatorice de forma centralizada si no por centros o que sea el propio paciente quien decida si desea recibir tratamiento o no. Por su parte, el Dr. Casas adujo la necesidad de dedicar más tiempo a analizar los efectos secundarios que este tipo de tratamiento provoca en el paciente, algo que todavía no se ha cuantificado y que podría ser el tema a tratar en la reunión del próximo año.

Dr. J. Casals Ferran

El Dr. J. Casals planteó una falta de casuística de seguimiento en la Clínica Quirón de Barcelona. El experto afirma que el bloqueo intermitente todavía no ha tenido la oportunidad de ponerlo en práctica y que la actitud a seguir ante la aparición de recidiva bioquímica es similar a la expuesta por el resto de especialistas. Es decir, según el riesgo de los pacientes, valorar iniciar tratamiento cuando las diferentes subidas del PSA alcanzan una cifra entre 1-1,5 ng/ml.

El bloqueo hormonal, en pacientes con coadyuvancia y si no existen factores de riesgo a nivel de compresión, se inicia con análogos de la LHRH, se realiza una determinación de testosterona mensual y se varía la intensidad del bloqueo hormonal en función del resultado de este análisis, añadiendo en consecuencia antiandrógenos periféricos. En casos de recidiva bioquímica, el bloqueo hormonal será siempre completo.

Dra. A. Pérez Ochoa

Una situación similar señaló la Dra. Pérez Ochoa, de la Clínica Teknon de Barcelona, quien señaló que la poca experiencia recogida por el centro en este campo obligaba a presentar una serie de casos en los que se practica reirradiación local en pacientes con recidiva. Se comenta que en este centro se siguen los valores de Houston que precisan de una cifra equivalente de PSA del nadir más 2 para considerar recidivas bioquímicas.

Ante la sospecha de recidiva bioquímica, se opta por la realización de un TAC y una gammagrafía ósea. La positividad de estas pruebas señalan la posibilidad de que exista metástasis y, por tanto, la necesidad de iniciar un tratamiento hormonal.

En el caso de que las pruebas sean negativas, se solicita un PET con colina, que de ser positivo indicaría de nuevo metástasis y el inicio de un tratamiento hormonal, o puede indicar una recidiva local. La negatividad de esta prueba señalará la necesidad de realizar controles de este paciente. También se realizan resonancias con bobina endorrectal. Si esta prueba es positiva, se realiza una biopsia para asegurar la recidiva clínica.

Las opciones terapéuticas pueden ser la cirugía de rescate, crioterapia, hipertermia o valorar la posibilidad de realizar una reirradiación con intensidad modulada (IMRT) con braquiterapia. Sobre la toxicidad aguda de los tratamientos, expresar que, a pesar del poco tiempo de seguimiento, se detecta una mayor frecuencia miccional diaria, aumento de la nicturia y molestias locales concretas, equivalentes a las que se encuentran en una irradiación normal.

A modo de conclusión, señalar que se desconoce cuál es el tratamiento estándar y que se pueden probar distintas técnicas, por lo que será preciso valorar las características y estado de cada paciente, para en función de ello, aplicar el mejor tratamiento posible. En cualquier caso, el objetivo fundamental es intentar retirar lo antes posible la hormonoterapia para evitar sus efectos secundarios.

En este centro se considera que la IMRT puede ser equivalente en el rescate de la cirugía. El coloquio posterior a esta intervención señala que en un futuro será científicamente muy interesante ver la evolución de estos casos y poder comparar los efectos secundarios de esta irradiación *versus* los más conocidos de la hormonoterapia.

Dr. X. Maldonado Pijoan

Por su parte, el Dr. X. Maldonado, del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, analizó las estrategias existentes para evitar la recidiva bioquímica, así como cuáles son los factores de riesgo y, en consecuencia, cuáles las estrategias terapéuticas a seguir en estos pacientes.

Entre las definiciones de recidiva bioquímica en cáncer de próstata, posiblemente la más célebre es la incluida en los criterios independientes de D'Amico. Se observa una falta de unificación de criterios entre los diferentes grupos de riesgo, posiblemente debido a una evolución de las herramientas terapéuticas. Así, los pacientes de riesgo intermedio se trataban de forma muy diferente a como se tratan en la actualidad, y en los de alto riesgo se observa cómo, de forma progresiva, se

opta por un escalado de la dosis. Parece lógico pensar que el objetivo fundamental es estratificar de entrada para poder ahorrar recidivas en los grupos de riesgo.

Respecto a la falta de unificación de criterios sobre los grupos de riesgo, el Dr. Maldonado mostró una página web del National Cancer Institute (NCI) con todos los ensayos clínicos en marcha en pacientes de alto riesgo, objetivando que los factores de estratificación eran distintos para cada grupo investigador. Por ejemplo, Swpg consideraba de alto riesgo a los pacientes con Gleason > 8, estadios T3b, o Gleason 7 con ganglios positivos o PSA > 15. La RTOG, por su parte, consideraba en este grupo de riesgo a pacientes con Gleason \geq 7 y PSA entre 10 y 40. Además, algunos estudios daban mucha importancia al tiempo de privación androgénica.

Otro aspecto interesante es que, en muchas ocasiones, tras prostatectomía radical, se desconoce el momento en el que estos pacientes pueden desarrollar metástasis a distancia, y los datos estadísticos confirman que ésta es una situación que se observa en aproximadamente la mitad de estos pacientes, cifra que ascenderá a un 75% tras diez años de seguimiento, que el tiempo medio de fallecimiento de estos pacientes, tras la aparición de recidiva bioquímica, es de cinco años.

Respecto a los factores pronósticos que deben barajarse, señalar el papel que pueden jugar los marcadores moleculares, capaces de dictaminar ante qué tipo de progresión del tumor se encuentra el paciente. Especialmente interesante es la clasificación de factores pronósticos realizada sobre tumores localizados **XXXX**. Esta clasificación divide los factores pronósticos en tres grandes grupos. El primero engloba aquellos claramente reconocidos por su poder predictivo, tales como el TNM, el grado histológico, los márgenes quirúrgicos o la PSA preoperatorio. El segundo grupo reúne los factores no reconocidos, aunque recomendados, tales como el volumen de cáncer en biopsia o el subgrupo histológico. El tercer grupo enmarca los factores que están en estudio, tales como la invasión perineural, el RNA mensajero o los factores de crecimiento.

En cuanto a las herramientas de predicción de riesgo, destacar las tablas de D'Amico, los nomogramas o las tablas de Partin, sin olvidar que el factor predictivo del PSA para la progresión de la enfermedad ha sido cuestionado recientemente,

porque no es lo mismo tratar el PSA que tratar la enfermedad del paciente. No obstante, el PSA supone la principal guía del especialista a la hora de establecer las decisiones ante un paciente con recidiva.

Actualmente, están elaborando una serie de nomogramas con técnicas bioestadísticas muy complejas y que combinan factores clínicos y moleculares.

A pesar de existir consensos más recientes, también es preciso recordar las conclusiones que alcanzó ASTRO en el año 1996 respecto al papel del PSA en el seguimiento de los pacientes tras radioterapia, consenso que dictó que el fallo bioquímico por sí no justifica el iniciar un tratamiento adicional, porque no es equivalente al fallo clínico. El consenso sí dictaba que, sin embargo, es un objetivo adecuado para ensayos clínicos. Asimismo, determinaba que tres aumentos consecutivos del PSA es una definición razonable para fallo tras radioterapia y que para ensayos clínicos, la fecha del fallo debiera ser la intermedia entre el nadir del PSA y la primera de las elevaciones. Asimismo, subrayaba que ninguna definición de fallo de PSA debe ser indicativa de fallo local o supervivencia, y que el nadir del PSA es un factor pronóstico importante, pero que su valor absoluto no discrimina el éxito o fracaso de un tratamiento. Por ello, el nadir de PSA tiene un valor pronóstico similar a las variables pronósticas pretratamiento.

En lo que se refiere al protocolo de actuación frente a recidiva bioquímica tras radioterapia desarrollada en el Vall d'Hebron, el Dr. Maldonado afirmó que se adopta la descripción más simple de recidiva bioquímica, valorando tres aumentos consecutivos del PSA por encima del nadir o un único valor incrementado más de 1 ng/ml, o una única elevación superior al 50% del valor previo. Se requiere un estatus T1 o T2 previa a radioterapia, una expectativa de vida mayor de 10 años, PSA menor de 20 ng/ml, y un tiempo de doblaje > 12 meses para considerar al paciente como subsidiario de tratamiento quirúrgico de rescate, aunque hasta el momento no se ha realizado ninguna. Ante la sospecha de recidiva, se realiza un CT/MRI abdominopélvico, gammagrafía ósea y biopsia prostática, placa de tórax y analítica general. Este cuadro requerirá el inicio de un tratamiento hormonal, por lo general completo, y en ocasiones intermitente, cuando las características del paciente y su evolución lo permitan.

CONCLUSIONES

Los expertos concluyen que los factores de riesgo (bajo, intermedio y alto) antes del tratamiento radioterápico y el TD-PSA observado en la recidiva bioquímica orientan hacia la necesidad de iniciar un tratamiento hormonal de rescate precoz o no. Opinan también que en una progresión significativa de casos, el bloqueo intermitente puede ser de utilidad, aunque se deben esperar los resultados randomizados al respecto. Con limitaciones, se continúa considerando de utilidad los criterios ASTRO de recidiva bioquímica tras radioterapia radical y, aunque están emergiendo nuevos criterios de recidiva bioquímica para decidir tratamiento de rescate (PSA nadir + 2), en la práctica clínica y según una reciente reunión de expertos, la cifra mínima recomendable para tratar con hormonas este tipo de pacientes e incluso para incluirlos en ensayos clínicos es el 1,5 ng/ml (Scher HI, et al., 2004).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Critz FA et al. Prostate-specific antigen nadir: the optimal level after irradiation for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-900.

D'Amico A et al. Determinants of prostate cancer specific survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2003; 170: 542-7.

De la Taille et al. Intermitent androgen suppression in patients with prostate cancer. *BJU* 2003; 91: 18-22.

Moul JW et al. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1632-42.

Panel ASTRO: Consensus statement: guidelines for PSA following reaction therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-41.

Pound CR et al. Natural history of progression to metastases in a death from prostate cancer in men with PSA recurrence following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-9.

Scher HI et al. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen: recommendations from the prostate-specific antigen working group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 537-56.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Decapeptyl® Trimestral 11,25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Por vial liofilizado: **Principio activo:** triptorelina (D.O.E.) (en forma de pamoato) 11,25 mg* *Por las especiales características de la forma farmacéutica, cada vial contiene una cantidad de triptorelina equivalente a 15 mg, en forma de pamoato. **Ampolla de disolvente para la reconstitución de la suspensión.** Para los excipientes, ver apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y disolvente para suspensión inyectable (vial liofilizado más ampolla disolvente sin principio activo). El medicamento está formulado para ejercer su acción durante tres meses. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento del cáncer de próstata con metástasis. El efecto favorable del medicamento resulta más claro y frecuente en aquellos pacientes que no han estado sometidos previamente a otros tratamientos hormonales. **4.2. Posología y forma de administración.** Una inyección intramuscular profunda de DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg cada tres meses. Administración exclusiva por vía intramuscular. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo y excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Advertencias durante el inicio del tratamiento:** Durante el inicio del tratamiento se han comunicado algunos casos aislados de acentuación, generalmente transitoria, de los síntomas clínicos (dolores óseos en particular). Ello exige una vigilancia estricta durante las primeras semanas del tratamiento, especialmente en pacientes con obstrucción de las vías excretoras y/o metástasis vertebrales (ver REACCIONES ADVERSAS). Por las mismas razones, debe evaluarse el riesgo de iniciar este tratamiento en pacientes con signos premonitores de compresión medular (ver REACCIONES ADVERSAS). **Precauciones de empleo:** Puede ser de utilidad comprobar periódicamente la testosteronemia, que nunca debe ser superior a 1 nanogramo/ml. La respuesta terapéutica puede ser evaluada a nivel óseo por examen escintigráfico y/o tomografía; a nivel prostático, además del examen clínico y el tacto rectal, deberá recurrirse a ecografía y/o tomografía. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han observado con los medicamentos de uso más frecuente. **4.6. Embarazo y lactancia.** No procede. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** No se ha detectado que el producto afecte a la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. **4.8. Reacciones adversas.** Los efectos indeseables observados con mayor frecuencia son las sofocaciones (del orden de un 35%) y la disminución de la libido e impotencia (del orden del 6 %) y se deben a la disminución de los niveles plasmáticos de la testosterona, que es consecuencia de la acción farmacológica del medicamento. Estos efectos se han observado también con otros análogos de la GnRH. En algunos pacientes es posible que al instaurar el tratamiento, el aumento inicial y transitorio de las tasas plasmáticas de testosterona, pueda provocar la exacerbación de los síntomas urinarios, los dolores óseos de origen metastásico o los síntomas relacionados con una compresión medular por metástasis vertebral. Se han observado también reacciones alérgicas como rash o prurito (del orden del 3-4%), crisis de hipertensión arterial que se normaliza espontáneamente (menos de un 3%), dolor en el punto de la inyección (del orden del 2%) así como casos aislados de alteraciones gastrointestinales y ginecomastia. **4.9. Sobredosificación.** No se ha descrito ningún caso de sobredosificación. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farma-codinámicas.** La triptorelina es un decapéptido de síntesis análogo de la GnRH natural (hormona liberadora de gonadotropinas). Los estudios realizados tanto con el hombre como en el animal han mostrado que después de una estimulación inicial, la administración prolongada de triptorelina inhibe la secreción gonadotropa, suprimiendo en consecuencia las funciones testiculares y ováricas. En el **cáncer de próstata**, la administración de DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg puede provocar un incremento inicial de los niveles sanguíneos de LH y de FSH, que es consecuencia del incremento inicial de la tasa de testosterona ("flare-up"). El mantenimiento del tratamiento provoca la disminución de los niveles de LH y de FSH lo que conduce a la testosterona a niveles de castración en un plazo de 20 días, y durante todo el período en que se administre el producto. Un estudio con enfermos de cáncer de próstata en el que se comparó DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg de administración trimestral con DECAPEPTYL 3,75 mg administrado una vez al mes durante tres meses sucesivos demostró la bioequivalencia farmacodinámica entre los dos productos. Después de la administración de DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg o de DECAPEPTYL 3,75 mg la castración se alcanzó los días 19,98 ± 6,19 ó 19,02 ± 3,94, respectivamente. Los niveles de testosterona los días de reinyección de DECAPEPTYL 3,75 mg, días 28, 56 y 84, fueron idénticos a los presentados por los pacientes que recibieron DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg:

Testosteronemia⁽¹⁾ (ng/ml) y número de pacientes castrados tras la administración única de DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg o de DECAPEPTYL 3,75 mg una vez al mes durante tres meses sucesivos.-

	DÍA 28	DÍA 56	DÍA 84
DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg	0,25 ± 0,06 (36/37) ⁽²⁾	0,24 ± 0,02 (36/36)	0,23 ± 0,01 (38/38)
DECAPEPTYL 3,75 mg	0,27 ± 0,08 (20/20)	0,25 ± 0,05 (20/20)	0,24 ± 0,03 (20/20)

(1): Media ± desviación estándar

(2): (Número pacientes castrados/total pacientes) Umbral de castración: 0,50 ng/ml

5.2. Propiedades farmacocinéticas. Después de la inyección intramuscular de DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg en pacientes con cáncer de próstata, se observa un pico plasmático de Triptorelina hacia las tres horas después de la administración. Posteriormente, tras una fase de progresiva disminución durante el primer mes, las concentraciones de Triptorelina circulante se mantienen constantes al menos hasta el día 90. La testosterona alcanza el nivel de castración unos 20 días después de la inyección y se mantiene por debajo de este nivel durante todo el período de liberación del principio activo que se corresponde con los niveles sanguíneos constantes de principio activo. **5.3. Datos preclínicos de seguridad.** Los estudios de toxicología animal no han mostrado toxicidad específica de la molécula. Los efectos observados están relacionados con las propiedades farmacológicas del producto sobre el sistema endocrino. Los estudios de tolerancia local en el perro, tras la administración i.m. por separado del principio activo y del excipiente, han puesto de manifiesto cambios macroscópicos como la induración o la despigmentación zonal y, a nivel histopatológico, una reacción inflamatoria granulomatosa. Después de 4 meses no ha habido evidencias histológicas de reacción local a la presencia de un cuerpo extraño. Sin embargo, en el hombre no se produjo ninguno de estos cambios, reduciéndose las manifestaciones más frecuentes a dolor en el punto de inyección y a prurito. La resorción de las micropartículas se completa en 120 días. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Polímeros DL lactido-glicólico, Manitol, Carboximetilcelulosa de sodio, Polisorbato 80. Por ampolla de disolvente para la reconstitución de la suspensión: Manitol. Agua para inyección. c.s.p. 2ml. **6.2. Incompatibilidades.** No presenta. **6.3. Período de validez.** Período de validez del producto envasado para la venta: 2 años. **6.4. Precauciones particulares de conservación.** Conservar a temperatura inferior a 25 °C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Cada envase contiene: 1.- Un vial de vidrio: vidrio neutro de tipo I, incoloro y transparente, de 4 ml de capacidad, conteniendo las micropartículas liofilizadas y estériles, cerrado herméticamente con tapón elastómero y cápsula de aluminio. 2.- Una ampolla de vidrio: vidrio neutro de tipo I, incoloro y transparente, que contiene el disolvente para la reconstitución de la suspensión. 3.- Una jeringuilla vacía: 3 ml Luer-Lock en polipropileno. 4.- Una aguja hipodérmica de color rosa (1,20 x 40 mm) para aspirar la solución para la reconstitución de la suspensión. 5.- Una aguja hipodérmica de color verde (0,80 x 40 mm) para administrar la inyección. **6.6. Instrucciones de uso/manipulación.** La resuspensión de las micropartículas con el disolvente específico debe realizarse inmediatamente antes de la inyección agitando suavemente el vial hasta la obtención de una suspensión de aspecto lechoso. **7. NOMBRE Y DOMICILIO PERMANENTE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** IPSEN PHARMA, S.A. Ctra. Laureà Miró, 395 - 08980 Sant Felu de Llobregat - Barcelona, España. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Registrado en la AEM con el nº 61.665. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 30 Julio 1997. **10. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2002. **Versión:** junio 2004. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Decapeptyl® trimestral 11,25 mg. Envase con todos los elementos necesarios para una inyección. PVP (IVA): 347,67 €. Reembolsable por el SNS. Aportación reducida.



La elección lógica

 *trimestral*
Decapeptyl[®]
triptorelina 11,25 mg

Cáncer de Próstata

El análogo de la GnRH
de menor coste
tratamiento/año.

1 inyección I.M. cada
3 meses.

Aguja de 0,8 mm de
diámetro.

 **IPSEN**
Innovation for patient care