



Artículo especial

¿Se ha de asumir el efecto de clase farmacológica entre los diferentes análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante usados en el tratamiento del carcinoma de próstata?

S. Vilar-González^{a,*}, X. Maldonado-Pijuan^b e I. Andrés-García^c

^aUnidad de Oncología Radioterápica, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias, Asturias, España

^bServicio de Oncología Radioterápica, Hospital General Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^cServicio de Oncología Radioterápica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2010

Aceptado el 24 de mayo de 2010

On-line el 16 de julio de 2010

Palabras clave:

Análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante

Carcinoma prostático

Carcinoma de próstata

Efecto de clase farmacológica

Deprivación androgénica

Medicina basada en la evidencia

RESUMEN

Introducción: La introducción de la medicina basada en la evidencia está transformando la práctica clínica habitual.

Objetivos: Con el enfoque de la medicina basada en la evidencia nos planteamos estudiar si los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante son fármacos de una misma clase farmacológica, es decir, si tienen el mismo efecto clínico.

Material y métodos: Se ha empleado PubMed como fuente principal de búsqueda. Se revisó la evidencia sobre el supuesto efecto de clase entre análogos y el respaldo bibliográfico existente para su uso en las distintas indicaciones médicas. Cada conclusión se apoya en un nivel de evidencia y grado de recomendación siguiendo las pautas de las «Scottish Intercollegiate Guidelines Network».

Resultados: No existen estudios que intenten contestar a la cuestión del efecto de clase entre los análogos o agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante. Sí existen revisiones y metaanálisis en cuestiones sobre el manejo terapéutico con análogos, solos o en combinación con la cirugía y la radioterapia. Las comparaciones directas no permiten extraer conclusiones definitivas. Se extraen evidencias indirectas de los ensayos aleatorizados en los que se compara a los diferentes análogos con otros tratamientos para obtener la deprivación androgénica. También se valoran otros factores relacionados con la farmacocinética y la farmacodinámica que puedan apoyar o rechazar la existencia del efecto de clase.

Conclusiones: En la actualidad la evidencia científica no es suficiente para respaldar un supuesto efecto de clase farmacológica entre los diferentes análogos en el tratamiento del carcinoma de próstata.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santiagov06@gmail.com (S. Vilar-González).

Does the pharmacological class effect between the different luteinizing hormone releasing hormone analogues used in the treatment of prostate cancer have to be assumed?

A B S T R A C T

Keywords:

Luteinizing hormone releasing hormone analogues
Prostate carcinoma
Carcinoma of the prostate
Drugg class effect
Androgen deprivation
Evidence-based medicine

Introduction: Evidence-based medicine is transforming clinical practice because of its progressive implantation.

Objectives: We considered studying whether LHRH analogues are agents of the same pharmacological class, i.e., whether they have the same clinical effect, using the approach to evidence-based medicine.

Material and methods: PubMed was used as the main source of search. We have reviewed the evidence on the alleged «drug class effect» between analogues and the existing bibliographic support for their use in various medical indications. An evidence level and degree of recommendation have been assigned to each conclusion based on the «Scottish Intercollegiate Guidelines Network».

Results: There are no studies designed to answer the question of a class effect between LHRH analogues or agonists. Reviews and meta-analyses have been performed on many other issues related to therapeutic management either with analogues, alone or in combination with surgery or radiation therapy. Direct comparisons do not allow for obtain definitive conclusions. Indirect evidence is obtained from randomized studies comparing the different LHRH analogues to other treatments used to obtain androgen deprivation. Other issues related to pharmacokinetics and pharmacodynamics supporting either the existence or non-existence of class effect were evaluated.

Conclusions: The current available evidence is not enough to support a presumed «drug class effect» among the various analogues in the treatment of prostate carcinoma.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Desde que en 1991 apareció el término «medicina basada en la evidencia»¹ la práctica médica ha sido notablemente influenciada por esta metodología evaluativa. Se entiende medicina basada en la evidencia como el «uso serio, explícito y sensato de las mejores evidencias disponibles en la toma de decisiones en relación con la asistencia de cada paciente».

Objetivos

Con este enfoque de medicina basada en la evidencia nos planteamos estudiar si los análogos de la *luteinizing hormone releasing hormone* (LHRH, 'hormona liberadora de la hormona luteinizante') disponibles son fármacos de una misma clase farmacológica (pertenecientes a la misma familia todos aquellos con una estructura química, un mecanismo de acción y una eficacia similar).

Material y métodos

Se ha revisado la evidencia al respecto y el respaldo existente para su uso en las distintas indicaciones médicas utilizando PubMed como fuente principal de búsqueda, obteniéndose los artículos originales sobre los que se trabajó y que fueron fuente de nuevos trabajos y referencias bibliográficas. El nivel de evidencia y el grado de recomendación han sido dados

sobre la base de las «Scottish Intercollegiate Guidelines Network»².

Resultados

Indicaciones médicas y evidencia

a) Respaldo bibliográfico

El mayor respaldo bibliográfico es sin duda para la goserelina. Azaka analiza el papel de la goserelina como adyuvante a la radioterapia (RT) y a la prostatectomía radical (PR). En este artículo se comentan los ensayos clásicos (4 con RT y 1 con PR), incluyendo un total de 3.500 pacientes³. Con una mediana de seguimiento de entre 5,5-13,2 años, estos 5 ensayos tienen el mayor seguimiento de todos los ensayos prospectivos con análogos de la LHRH (aLHRH)⁴⁻⁸. Concluye que los datos obtenidos ponen de manifiesto que la adición de la goserelina mejora la supervivencia libre de enfermedad clínica (SLEC) y reduce la mortalidad causa específica tras la RT y la PR en los pacientes con carcinoma prostático (CaP) localmente avanzado o localizado. Los datos sugieren un mayor beneficio en el tratamiento adyuvante a largo plazo frente al tratamiento neoadyuvante y concomitante con el tratamiento primario.

Otros estudios van a favor de esta línea⁹, incluido el metaanálisis de los trabajos del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)¹⁰ y el más reciente metaanálisis de la *Colaboración Cochrane*¹¹ que apunta en general al mayor peso en términos de resultado oncológico del tratamiento

adyuvante sobre el neoadyuvante en los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto tratados con aLHRH.

Otros estudios avalan el uso adyuvante de la goserelina con la RT^{12,13}. Roach et al indican que 10 de los 11 principales ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que se demuestra la mejora en los resultados al añadir privación androgénica (DA) a la RT se llevan a cabo con goserelina. Asimismo señalan que la disminución observada desde la década de 1990 en cuanto a la mortalidad por el CaP de riesgo intermedio y alto podría deberse en gran medida al uso de los análogos de la LHRH (aLHRH)¹⁴.

La leuprorelina^{15,16} y la triptorelina¹⁷ presentan menor respaldo bibliográfico, no existiendo ningún estudio similar con buserelina en combinación con RT (tabla 1).

b) Carcinoma prostático de riesgo intermedio

No existe un claro consenso sobre la definición de los grupos de riesgo. El concepto de grupo de riesgo intermedio engloba un cajón de sastre compuesto por los pacientes de diferente riesgo en función de la clasificación utilizada. Hoy por hoy, tanto la DA durante 6 meses como la escalada de dosis pueden ser una opción igualmente válida en este grupo de riesgo, ya que para el nivel de dosis de RT empleado en los estudios la DA ofrece un mayor control bioquímico y de supervivencia causa específica (SCE), pero no queda claro si las técnicas de escalada de dosis con RT minimizarán el efecto de la hormonoterapia^{12,13,15}. En el riesgo intermedio, el estudio de D'Amico et al parece haber establecido el esquema de tratamiento hormonal en este subgrupo de pacientes. La población de este trabajo son pacientes con CaP órgano confinado, tratados de forma aleatorizada con RT, incluyendo la pelvis hasta 45Gy y posterior sobreimpresión prostática hasta 70Gy, con o sin DA neoadyuvante, concomitante y adyuvante hasta 6 meses. Se demuestra el beneficio en términos de supervivencia global (SG) en el grupo de la DA con un seguimiento medio de la serie de 6,7 años. No obstante, el hecho de que una parte importante de los pacientes perteneciera al grupo de alto riesgo y que el beneficio del bloqueo hormonal quedara limitado a los pacientes sin o con mínima comorbilidad dificulta su interpretación y limita el establecer esta secuencia de tratamiento como un estándar a todos los pacientes de riesgo

intermedio¹⁵. Los otros escasos estudios al respecto presentan asimismo defectos similares en su diseño^{12,13} (nivel de evidencia 1-).

c) Carcinoma prostático de riesgo alto

Existen dos revisiones sistemáticas y dos metaanálisis que analizan la eficacia de los aLHRH como neoadyuvancia y adyuvancia en el CaP de alto riesgo, en conjunción tanto con la RT como con la PR^{11,18,19}. De ello no se obtiene una valoración del efecto de clase.

Los resultados de la DA neoadyuvante administrada por 3-6 meses muestran lo siguiente:

- Una mejora significativa en cuanto a la SLEC y la supervivencia libre de recidiva bioquímica al administrarse antes de la RT^{11,18}. En el estudio RTOG 8610 se observa además un aumento de la SCE y, analizándolo por subgrupos, un aumento de la SG en los Gleason 2-6⁵. Por otro lado, también se objetiva una mejora únicamente de la SCE en el TROG 96.01¹² (en la rama de DA de 6 meses). Asimismo, en la actualización de los datos de Crook et al con neoadyuvancia de 3 vs. 8 meses se ratifica en los pacientes de alto riesgo la mejora en cuanto a la SLEC con el uso de 8 meses de DA neoadyuvante¹³ (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).
- La neoadyuvancia previa a la PR mejora significativamente las variables patológicas asociadas a un peor pronóstico, pero no modifica la SG o la SCE^{11,18} (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).

Los resultados de la DA adyuvante muestran lo siguiente:

- Solo existe un estudio que valora la adyuvancia con los aLHRH tras la PR con linfadenectomía donde se observan ganglios afectos, beneficiando la SG, la SCE y la SLEC⁸, dato que se ratifica con lo observado a largo plazo en el estudio RTOG 8531⁷ con el subgrupo de pacientes con ganglios positivos expuestos al brazo de RT más DA (nivel de evidencia 1-).
- Sin embargo, la adyuvancia hormonal a la RT reduce de manera significativa las recurrencias y la mortalidad en el

Tabla 1 – Comparativa entre los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante

Nombre	Procrin [®]	Eligard [®]	Decapeptyl [®]	Suprefact [®]	Zoladex [®]
Molécula	Leuprorelina (microesferas)	Leuprorelina (Atrigel)	Triptorelina (Depot)	Buserelina (Depot)	Goserelina (Depot)
Laboratorio	ABBOTT	ASTELLAS	IPSEN PHARMA	SANOFI-AVENTIS	ASTRA-ZENECA
Fecha de lanzamiento	Diciembre de 1999	Diciembre de 2005	Septiembre de 1997	Mayo de 2000	Junio de 1997
Conservación	<25 °C	2-8 °C	<25 °C	2-8 °C	<25 °C
Formas de administración	im	sc	im	sc	sc
Presentaciones	Mensual: 7,5 mg Trimestral: 22,5 mg	Mensual: 7,5 mg Trimestral: 22,5 mg Semestral: 45 mg	Mensual: 3,75 mg Trimestral: 11,25 mg	Bimensual: 6,6 mg Trimestral: 9,45 mg	Mensual: 3,6 mg Trimestral: 10,8 mg

im: intramuscular; sc: subcutánea.

CaP localmente avanzado o de alto riesgo, siendo su terapia estándar^{14,19}. Mejora significativamente la SG y la SLEC más allá de los 10 años. La supervivencia libre de recidiva bioquímica también se ve mejorada y la SCE a los 5 años de seguimiento¹¹. Se demuestran unas diferencias en la SCE y en la SG de un 5,5 y de un 4,9%, de las tasas de recidiva local del 36% y a distancia del 28%, respectivamente (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).

- Está por perfilar el tiempo óptimo de la DA que aporte el máximo beneficio en el control tumoral sin añadir una toxicidad excesiva y un impacto negativo en la calidad de vida. Un estudio en esta línea aporta cierta luz al respecto, indicando que la adyuvancia a la RT con 3 años de DA es superior a 6 meses (EORTC 22961)¹⁷ (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B).

d) Carcinoma prostático avanzado o metastásico

- El papel de la DA también se ha revisado en el CaP avanzado^{20,21}. En un metaanálisis del año 2000 con 24 estudios randomizados se demuestra que la DA con dietilstilbestrol (DES) y aLHRH no muestran diferencias frente a la orquidectomía en cuanto a la supervivencia observada (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).
- En cuanto al inicio de la DA de manera inmediata o diferida en estos pacientes existe un metaanálisis de 4 ECA existentes, empleándose un análogo únicamente en dos de ellos (goserelina)²². La evidencia es limitada precisamente por la gran variabilidad en el diseño de los estudios. A pesar de ello, la información disponible sugiere que el uso inmediato o precoz en el tratamiento del CaP avanzado reduce la progresión de la enfermedad y las complicaciones de su progresión. Puede existir una pequeña pero significativa mejora de la SG a los 10 años. No existen diferencias significativas en la SCE. Estos hallazgos deben balancearse con la toxicidad secundaria y con el coste económico ocasionado (nivel de evidencia 1-).

e) Uso conjunto de antiandrógenos

- El uso conjunto de aLHRH con antiandrógenos (AA) en adyuvancia con la RT en el CaP de alto riesgo no ha sido testado en los ECA, pero un análisis de los datos retrospectivos sugiere cierto beneficio en su combinación²³ (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B).
- En cuanto al uso conjunto de AA en combinación a los aLHRH en el CaP avanzado o metastásico, 5 importantes revisiones y metaanálisis²⁴⁻²⁸ confirman que el bloqueo androgénico máximo (BAM) en este tipo de pacientes puede ser beneficioso. La más reciente de ellas corresponde a la *Colaboración Cochrane*, observando que el BAM mejora la SCE y la SG a los 5 años. Por el contrario, más del 10% de los pacientes del grupo de BAM frente al 4% del grupo de monoterapia con aLHRH abandonaron el tratamiento por efectos secundarios, por lo que el beneficio neto es discutible en el contexto de la práctica médica diaria²⁴. No se observan diferencias entre los AA

esteroides utilizados (nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A).

- El estudio del Prostate Cancer trialists' Collaborative Group (PCTCG)²⁵ señala la mejora de la supervivencia con la utilización de AA no esteroideos (flutamida y nilutamida) frente al acetato de ciproterona, cuestión ratificada por Caubet et al²⁷ y Bennett et al²⁹ (nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A).
- Es importante señalar que la bicalutamida, un AA no esteroideo, no se analiza en estos metaanálisis ni en los estudios iniciales de la RTOG dada su posterior aparición. Sí existe un metaanálisis de Klotz et al, donde comparan los ensayos del PCTCG que utilizan flutamida frente a aquellos con bicalutamida, concluyendo que la evidencia sugiere que es muy posible que la bicalutamida, como parte de la terapia combinada, consiga una ventaja en supervivencia sobre castración³⁰ (nivel de evidencia 1-).
- En un análisis de Sarodsy et al se observan los resultados del BAM usando bicalutamida vs. flutamida como AA, así como goserelina o leuprorelina. Cuando se comparaba por el aLHRH utilizado no mostró ventajas para la goserelina frente a la leuprorelina, siendo la conjunción leuprorelina-flutamida la que obtenía los peores resultados³¹. Ello pone en tela de juicio el supuesto efecto de clase. Esta duda se afianza ante el probable efecto agonista parcial intuido en la flutamida³¹.

f) Uso en adyuvancia a la braquiterapia

- El uso de la DA en la braquiterapia se extrapola de la indicación citorreductora, no existiendo hoy por hoy evidencia alguna que respalde su utilización para la mejora de otros parámetros³² (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

g) Intermitencia hormonal

Finalmente, en relación con el papel de la intermitencia hormonal, no existen metaanálisis al respecto, pero sí ECA en marcha con resultados preliminares³³⁻³⁵. Si la supervivencia no se ve modificada, se prevé un posible efecto beneficioso a la hora de retrasar el inicio de la hormonoinsensibilidad, y una mejoría en la calidad de vida, la función sexual, el estado anímico y los trastornos cognitivos asociados a esta medicación. La evidencia del uso de aLHRH en intermitencia se está estudiando con la goserelina y la leuprorelina. Quedaría por definir a los pacientes candidatos a la deprivación intermitente además de otros puntos del máximo interés en su manejo, ya que hasta la fecha los principales estudios se han llevado a cabo en la enfermedad avanzada y tras la recaída bioquímica^{33,34}.

h) Temas por definir

Son temas aún por clarificar en el uso de la DA el papel por jugar en la recidiva bioquímica, la conjunción con la RT adyuvante o de rescate, la braquiterapia y en la monoterapia de los pacientes con CaP localmente avanzado de inicio. En este último punto se ha puesto en evidencia en los ancianos que la supervivencia no se ve incrementada³⁶.

Análisis comparativo directo entre los diferentes análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante

Heyns et al³⁷ en un estudio randomizado en CaP avanzado compararon la triptorelina (3,75 mg) con la leuprorelina (7,5 mg) por un total de 9 meses (ambas mensuales e intramusculares [im]). En este estudio dos puntos fueron significativamente diferentes. El nivel de castración de la testosterona (Tes) (<0,5 ng/ml) a los 29 días mostraba unas tasas del 91,2% para la triptorelina y del 99,3% para la leuprorelina. El porcentaje acumulado de mantenimiento de la castración fue del 96,4 y del 91,2%, respectivamente. La tasa de SG a los 9 meses también presentó diferencias significativas, siendo del 97 vs. el 90,5% ($p=0,033$). Concluyeron que la triptorelina reduce los niveles de Tes más lentamente, pero los mantiene mejor a lo largo del tiempo y presenta una mejor supervivencia a los 9 meses de seguimiento. Cabe reseñar que el objetivo primario del estudio no fue comparar las supervivencias, no mostrando suficiente potencia para observar diferencias significativas. Hechos conocidos, como la relación entre el sobrepeso y la obesidad sobre el riesgo de escape de la Tes³⁸⁻⁴⁰ y la diferente formulación de la leuprorelina de nuestro entorno y Norteamérica frente a la empleada en Japón o países europeos como Noruega^{39,40}, hacen que se deba tener en cuenta las diferencias entre las distintas poblaciones estudiadas de cara a la interpretación de los resultados. Por otro lado, este estudio sugiere que niveles similares de supresión de Tes no indican necesariamente niveles similares de eficacia clínica, por lo cual el uso del nivel de castración, hoy por hoy, no puede utilizarse como un parámetro sustitutivo de la supervivencia. Asimismo, no se observa efecto deletéreo alguno por la menor tasa de supresión androgénica observada con la triptorelina durante el primer mes. Se desconoce la repercusión que pueda tener sobre la supervivencia y otros parámetros clínicos el obtener niveles mayores de castración (nivel de evidencia 1-).

Cabe señalar aquí un reciente estudio prospectivo de Morote et al en el CaP avanzado tratado con DA donde se observa por primera vez que cifras de Tes menores presentan un significado en cuanto a la supervivencia libre de progresión andrógeno independiente. La media de la supervivencia libre de progresión andrógeno independiente con escapes mayores a 0,32 ng/ml fue de 88 meses frente a aquellos sin escapes, en los que fue de 137 meses ($p<0,03$). Asimismo, el BAM con bicalutamida podría beneficiar a aquellos pacientes con escapes por encima de 0,5 ng/ml⁴¹. Otro trabajo por destacar es el de Perachino et al que de manera retrospectiva analizaron a 129 pacientes con CaP en progresión ósea. Observaron en el análisis multivariable la relación entre el nadir de Tes con el aumento de la SCE, siendo el primer trabajo en esta línea publicado hasta la fecha⁴². Por último, con relación a los niveles de Tes y su correlación con la supervivencia, podemos extraer datos indirectos del estudio VAGURG II en el que se observa que las dosis empleadas de DES para la DA de 0,2 y de 1 mg no consiguen niveles adecuados de castración frente a los 5 mg, pero sí se observa una diferencia significativa en cuanto a la SG entre el brazo de 0,2 vs. 5 mg⁴³.

Yri et al en un estudio retrospectivo, cruzado, no randomizado compararon 40 pacientes tratados con leuprorelina im

(11,25 mg) y con flutamida por vía oral (750 mg/día) de manera continuada frente a 25 pacientes tratados con goserelina subcutánea (sc) (10,8 mg) y con bicalutamida por vía oral (50 mg) durante un mes. Ambos análogos fueron trimestrales. Realizaron las mediciones del nivel de Tes en el primer grupo a los 3 meses de la administración y en el segundo a los 6 meses. El nivel de castración de Tes utilizado fue de 0,81 ng/ml (límite superior de la concentración de Tes en las mujeres). Los valores de Tes entre los 2 grupos no demostraron diferencias significativas, pero un 10% de los pacientes del grupo de la leuprorelina presentaba escape terapéutico⁴⁴ (nivel de evidencia 3).

Fujii et al realizaron un estudio retrospectivo no randomizado en 232 pacientes japoneses, un 30% metastáticos y el resto muy heterogéneos en cuanto a su tratamiento y situación oncológica. Asimismo, 192 pacientes recibieron AA esteroideos o no esteroideos conjuntamente al uso del aLHRH. Se utilizaron formulaciones mensuales y trimestrales de leuprorelina y de goserelina. Las dosis de leuprorelina eran de 3,75 y de 11,25 mg, respectivamente, la mitad que las utilizadas en nuestro país. Los niveles de castración no mostraron diferencias significativas y únicamente existieron 4 escapes durante el tratamiento, 2 con leuprorelina mensual, 1 con la trimestral y otro con la goserelina trimestral³⁸ (nivel de evidencia 3).

En el estudio de Abbou et al se comparó en 68 pacientes con CaP metastático el uso de la triptorelina (3,75 mg im mensual) frente a la leuprorelina (3,75 mg sc mensual) durante un período de 6 meses. No hubo diferencias significativas respecto al nivel de castración obtenido al mes, a los tres meses y a los seis meses. Las tasas para la leuprorelina frente a la triptorelina fueron del 100 vs. el 90%, el 97 vs. el 100% y el 100 vs. el 96%; observando una vez más la mayor lentitud de la triptorelina en relación con el inicio de su acción. Dicho hallazgo se pone mejor en evidencia si el nivel de castración lo rebajamos de 0,50 a 0,30 ng/ml, con tasas de castración al mes del 86 vs. el 60%, respectivamente ($p=0,02$). Asimismo, la media de Tes al mes era del $0,16 \pm 0,10$ vs. $0,33 \pm 0,44$ ng/ml ($p=0,02$). Concluyeron que ambos tratamientos son iguales de efectivos, aunque el descenso de Tes es más rápido con la leuprorelina⁴⁵ (nivel de evidencia 3).

Kuhn et al compararon en un estudio randomizado a 67 pacientes afectos de CaP no tributarios de cirugía, tratados con 3,75 mg im de triptorelina frente a 3,75 mg de leuprorelina sc, ambas mensuales. El tiempo de tratamiento fue de 3 meses. A diferencia de los estudios previos, el nivel de castración de Tes era mayor al segundo mes con triptorelina: <1,0 nmol/l en el 77 y el 48% de los pacientes tratados con triptorelina y con leuprorelina ($p=0,02$). A las 24 y a las 72 h postinyección el 77 y el 56% de los pacientes presentaban cifras de Tes <1,0 nmol/l ($p<0,05$). Concluyeron que la triptorelina induce mayores descensos que la leuprorelina⁴⁶ (nivel de evidencia 1-).

Finalizamos con el trabajo de Tanaka et al, en el que compararon en un estudio randomizado a 22 pacientes con CaP T2-4 Nx Mx, por recibir leuprorelina (3,75 mg) microesferas de administración sc o im frente a goserelina (3,6 mg sc) en una única inyección mensual. Valoraron las diferencias en la respuesta en las primeras 4 semanas. Al tercer día el incremento en la Tes total fue mayor para la leuprorelina

significativamente. La Tes libre fue también más elevada en los días 3 y 7 del tratamiento para la leuprorelina. Por otro lado, fue igualmente significativo el mayor descenso de la Tes total a los 28 días a favor de la goserelina, con un paciente en escape terapéutico en el grupo de la leuprorelina. La farmacocinética de la LH no mostró diferencias significativas, exceptuando a los 28 días donde la supresión era mayor a favor de la goserelina. Por otro lado, no hubo diferencias en cuanto al nivel del PSA a los 28 días. Todo ello sugiere que su farmacodinámica puede ser diferente, mientras que la diferente formulación podría repercutir en su cinética⁴⁷ (nivel de evidencia 1-).

Por tanto, concluimos que las pocas comparaciones directas entre los aLHRH no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el efecto de clase.

Evidencias indirectas obtenidas de los ensayos clínicos aleatorizados

Ante la incapacidad de responder a la pregunta planteada mediante los estudios comparativos directos se extraen evidencias indirectas de los ECA en los que se compara a los aLHRH con otros tratamientos. Se considera un efecto de clase entre los fármacos con similar mecanismo de acción cuando generan reducciones de riesgo relativo con similar dirección y magnitud. Históricamente la orquidectomía era el «gold standard» para la obtención de la DA. A ella se le sumaron otras opciones, como el DES y el acetato de ciproterona. Los aLHRH han sido comparados contra las 3 opciones sin demostrarse diferencias significativas en cuanto a la supervivencia en los diferentes estudios.

El metaanálisis de Seidenfeld et al incluye 12 ensayos con aLHRH comparados frente a orquidectomía y DES. Ninguno de estos ensayos confronta directamente los 3 análogos incluidos, la comparación indirecta de los 7 estudios con goserelina (1.137 pacientes), 4 estudios con buserelina (308) y 1 estudio con leuprorelina (94) muestra que los hazard ratios para la supervivencia de los análogos por separado frente a la orquidectomía son similares²⁰. Aunque estos datos indirectos pueden sugerir el efecto de clase, los probables sesgos nos hacen ser cautos a la hora de asumir dicho efecto de clase.

Para finalizar, mencionaremos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos que puedan influir en la absorción, el efecto y la eficacia de las sustancias y, por lo tanto, desvirtuar el supuesto efecto de clase.

Los medicamentos que a priori por similitud en su estructura y mecanismo de acción podrían considerarse de la misma familia pueden presentar diferente efecto farmacológico. Por ejemplo, la dihidrotestosterona difiere únicamente de la Tes en un átomo de hidrógeno, lo cual le confiere una afinidad 10 veces mayor por el receptor (Rc) androgénico intracelular, resultando todo ello en un diferente efecto sobre la expresión genética⁴⁸. Sin ir más lejos, los diferentes aLHRH son decapeptidos derivados de la hormona liberadora de gonadotropinas que varían entre ellos por la sustitución y la modificación del residuo de un aminoácido en la posición seis (fig. 1). Por dicho motivo sus vidas medias y potencias se ven modificadas²¹. Por ejemplo, la potencia relativa de la triptorelina es 100 veces superior a la de la hormona liberadora de gonadotropinas, mientras que la de la goserelina y la leuprorelina únicamente es 50 veces superior.

Por otro lado, el tipo de presentación y la localización del implante a nivel im o sc podrían tener importancia en su absorción y eficacia. Aunque a priori se podría pensar que los compuestos im se absorben mejor que los implantes sc, no existe evidencia hasta la actualidad que lo corrobore²¹. En un reciente trabajo se describe un granuloma tras administrar leuprorelina sc⁴⁹. Este se desarrolla tras una reacción de cuerpo extraño ocasionada por las microesferas y por el efecto lipolítico descrito en los aLHRH de administración sc⁵⁰. Asimismo, la dosis administrada también estaría relacionada con su incidencia⁴⁹. La diferencia en cuanto al método de inyección del acetato de leuprorelina puede determinar la frecuencia del desarrollo de los granulomas^{49,51-53}. De todas maneras se han referido casos de relación entre los nódulos inflamatorios, los granulomas o los pseudoquistes en la zona de administración y la existencia de escapes con el uso de diferentes análogos y vías de administración^{38,51-59}. La reacción puede deberse al propio análogo o al excipiente utilizado.

La obesidad y el sobrepeso se han visto relacionados con tasas más elevadas de escape terapéutico, en especial con el uso de la leuprorelina acetato, aunque no se descarta que la interacción medicamentosa con otras drogas pudiera ser la

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	Gly-	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH2
Leuprorelina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	D-Leu-	Leu-	Arg-	Pro-	<i>Ethylamide</i>
Goserelina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	D-Ser(Bu)	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH2
Triptorelina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	D-Try	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH2
Buserelina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	D-Ser(Bu)	Leu-	Arg-	Pro-	<i>Ethylamide</i>

Figura 1 – Estructura de los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante.

causa⁵¹⁻⁵³. Smith observó que los pacientes obesos presentan niveles mayores de Tes libre y total durante la DA respecto a los hombres con un correcto índice de masa corporal, a pesar de sus niveles inferiores antes del inicio del tratamiento⁴⁰. Asimismo, los factores raciales podrían determinar la eficacia en cuanto a la castración tras la DA, siendo mayor el efecto de los análogos sobre los asiáticos que sobre los caucásicos o los africanos³⁸.

Otras situaciones relacionadas con la ineficacia de los análogos podrían deberse a la existencia de los adenomas pituitarios, las alteraciones en sus Rc, la existencia de anticuerpos contra estos, la rápida metabolización o las alteraciones en la absorción^{60,61}.

Aunque se obtengan resultados positivos en los ECA en cuanto a similar eficacia de dos compuestos, debemos también ponderar, de cara a aceptar el efecto de clase, las diferentes tolerancias. Ello podría ser debido a la diferente farmacocinética y selectividad sobre el Rc que contradirían el concepto del efecto de clase tal y como se ha puesto de manifiesto con los alfabloqueantes⁶².

Ante la existencia de escapes por todos los mecanismos anteriormente expuestos, como mandatario en nuestra práctica clínica es la comprobación periódica de los niveles de Tes de cara a observar la eficacia de acción de los análogos. Asimismo, previo al diagnóstico de castración resistente siempre debe existir una comprobación del nivel de Tes.

Conclusión

La clase médica se ve enfrentada a nuevos retos ante la necesidad de adaptar la medicina basada en la evidencia a su quehacer diario. Hoy por hoy, en ausencia de evidencia, no se debe asumir de entrada el efecto de clase farmacológica entre diferentes fármacos o formulaciones de estos. La gran oferta farmacológica en cuanto a los productos, las presentaciones, las posologías, las vías de administración, el coste económico, los hábitos locales de prescripción, la experiencia personal, la presión comercial, etc., hace muy difícil la elección del fármaco a prescribir. Todo ello se facilita con la nueva praxis. A la incertidumbre en cuanto al pronóstico oncológico no debemos sumarle la incertidumbre de la evidencia y la eficacia de los nuevos fármacos.

Para responder realmente si unos compuestos presentan efecto de clase serían necesarios ECA con comparaciones directas entre ellos.

Si asumimos la supervivencia como el ítem principal en los estudios entre análogos, pequeñas diferencias en los resultados pueden ser de máxima importancia clínica en una enfermedad tan prevalente como el CaP. Para observar estas pequeñas diferencias se requieren ensayos con un elevado número de participantes y bien ponderados. Por todo ello, se reafirma la necesidad de que cada molécula por separado asegure sus méritos individualmente en las diferentes situaciones clínicas. Hasta que el nuevo paradigma de la medicina basada en pruebas se implante en la clase médica, y ante la ausencia de respaldo en temas determinados, cada profesional deberá decidir en su práctica habitual qué nivel de evidencia acepta a la hora de la prescripción farmacológica.

En caso de comprobarse el efecto de clase entre los diferentes fármacos por consideraciones económicas simplemente, tan de actualidad, debería elegirse el de menor coste. Cuestiones relacionadas con las mejoras en la presentación que puedan suponer o no ventajas adicionales para el paciente deberán ser valoradas en segundo término. Por todo ello, debemos ser muy cautos a la hora de asumir sin revisión crítica todo lo que se nos presenta como novedoso.

En la actualidad la evidencia existente no es suficiente para respaldar un supuesto efecto de clase farmacológica entre los diferentes análogos en el tratamiento del carcinoma de próstata en sus diferentes situaciones clínicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-based medicine working group. Evidence-based medicine: A new approach to teaching of medicine. *JAMA*. 1992;268:2420-5.
2. Marzo Castillejo M, Viana Zulaica C. Síntesis de la evidencia. *Guías Clínicas*. 2005;5(Supl 1):6.
3. Akaza H. Adjuvant goserelin improves clinical disease-free survival and reduces disease-related mortality in patients with locally advanced or localized prostate cancer. *BJU Int*. 2004;93:42-6.
4. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1-8.
5. Roach III M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-Term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008;26:585-91.
6. Bolla M, Collette L, Blank L, Padraig WJ, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomized trial. *Lancet*. 2002;360:103-8.
7. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61:1285-90.
8. Messing EM, Manola J, Yoo J, Kierman M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7:472-9.
9. Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:947-56.
10. Roach 3rd M, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohuiden M, Terry R, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: A meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:617-27.

11. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Terapia hormonal adyuvante y neoadyuvante para el cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:841-50.
13. Crook J, Ludgate C, Malone S, Perry G, Eapen L, Bowen J, et al. Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:327-33.
14. Roach III M, Izaguirre A. Goserelin acetate in combination with radiotherapy for prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:257-64.
15. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Della Croce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs. radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:821-7.
16. Lawton CA, DeSilvio M, Roach III M, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvis to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: Update analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:646-55.
17. Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh ACM, Oddens J, Poortmans PMP, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:2516-27.
18. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and metaanalysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009;35:9-17.
19. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? *Cancer.* 2009;115:3446-56.
20. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132:566-77.
21. Herbert L. Comparison of single-agent androgen suppression for advanced prostate cancer. *Rev Urol.* 2005;7:S3-12.
22. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Supresión androgénica temprana versus diferida para el tratamiento del cáncer prostático avanzado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
23. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo B, Kantoff PW. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:2979-83.
24. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Bloqueo máximo de andrógenos para el cáncer de próstata avanzado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
25. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000;355:1491-8.
26. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer.* 2002;95:361-76.
27. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff GW, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: A meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology.* 1997;49:71-8.
28. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1731-9.
29. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1999;2:4-8.
30. Klotz L, Schellhammer P. Combined androgen blockade: The case for bicalutamide. *Clin Prostate Cancer.* 2005;3:215-9.
31. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, et al. Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. *Urology.* 1998;52:82-8.
32. Jani AB, Shoushtari A, Feinsten JM. Role of androgen ablation with low-dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Drug Invest.* 2006;26:723-31.
33. Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Queimadelos AM, Portillo Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: Results from a randomised phase 3 study of the south European urooncological group. *Epub ahead Eur Urol.* 2009.
34. Wright JL, Higano CS, Lin DW. Intermittent androgen deprivation: Clinical experience and practical applications. *Urol Clin N Am.* 2006;33:167-79.
35. Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbacher S, Mottet N, Prayer-Galeti T, Tunns U. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100:738-43.
36. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Di Paola RS, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA.* 2008;300:173-81.
37. Heyns CF, Simonin MP, Groscurin P, Schall R, Porchet HC. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003;92:226-31.
38. Fujii Y, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, Okubo Y, Fukui I. Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;101:1096-100.
39. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: The case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol.* 2000;164:726-9.
40. Smith MR. Obesity and sex steroids during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:241-5.
41. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in

- patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007;178:1290-5.
42. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: Prognostic significance? *BJU Int*. 2009;1-4.
 43. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: Results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Studies. *NCI Monogr*. 1988;7:165-70.
 44. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;49:54-8.
 45. Abbou CC, Lucas C, Leblanc V. Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of treatment with 1-month sustained release LHRH agonists leuprorelin and triptorelin in patients with metastatic prostate cancer. *Prog Urol*. 1997;7:984-95.
 46. Kuhn JM, Abourachid H, Brucher P, Doutre JC, Fretin J, Jaupitre A, et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 1997;32:397-403.
 47. Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y, Shimizu K, Tsujimoto S, Samma S. Endocrine response to a single injection of goserelin 3.6 mg or leuprolide 3.75 mg in men with prostate cancer. *Arch Androl*. 2007;53:87-90.
 48. Askew B, Gampe Jr RT, Stanley TB, Faggart JL, Wilson EM. Modulation of androgen receptor activation function 2 by testosterone and dihydrotestosterone. *J Biol Chem*. 2007;282:25801-16.
 49. Watanabe T, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O. A morphological study of granulomas induced by subcutaneous injection of leuprorelin acetate. *J Cutan Pathol*. 2009. Mar 11, Epub ahead of print.
 50. Murthy GG, Modesto RR. Effects of luteinizing hormone releasing hormone and thyrotrophin releasing hormone on rabbit adipose tissue. *J Endocrinol*. 1974;62:639.
 51. Yasukawa K, Sawamura D, Sugawara H, Kato N. Leuprorelin acetate granulomas: Case reports and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2005;152:1045-7.
 52. Shiota M, Tokuda N, Kanou T, Yamasaki H. Injection-site granulomas due to the administration of leuprorelin acetate for the treatment of prostatic cancer. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2007;98:301-4.
 53. Ouchi T, Koyama T, Miyata N, Sugiura M. Granuloma caused by subcutaneous injection of leuprorelin acetate product: Case report and histopathological findings. *J Dermatol*. 2006;33:719-21.
 54. Koupparis AJ. Re: Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;49:54-8; Koupparis AJ. Re: Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;50:626-7.
 55. Vieu C, Arnault JP, Petitpain N, Cuny JF, Barbaud A, Plenat F, et al. Granuloma at the injection site of leuprorelin acetate: Foreign body reaction to polylactic acid. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:771-3.
 56. Shiota M, Tokuda N, Kanou T, Yamasaki H. Injection-site granulomas resulting from the administration of both leuprorelin acetate and goserelin acetate for the treatment of prostatic cancer. *J Nippon Med Sch*. 2007;74:306-8.
 57. Daskivich TJ, Oh WK. Failure of gonadotropin-releasing hormone agonists with and without sterile abscess formation at depot sites: Insight into mechanisms? *Urology*. 2006;67:1084e15-1084.e 17.
 58. Kerle D, Williams G, Ware H, Bloom SR. Failure of long term luteinising hormone releasing hormone treatment for prostatic cancer to suppress luteinising hormone and testosterone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:468-9.
 59. Ferran M, Giménez-Arnau A, Toll A, Yébenes M, Baena V, Lloreta J, et al. Depot leuprorelin acetate-induced granulomas manifested as persistent suppurative nodules. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:453-5.
 60. Ogan K, Berger M, Ball R. Gonadotropin releasing hormone analogue antiandrogen failure secondary to a pituitary adenoma. *J Urol*. 1998;160:497-8.
 61. Matsuda T, Hiura Y, Oguchi N, Muguruma K, Murota T, Kawakita M. Failure of a gonadotropin-releasing hormone analogue to lower serum testosterone in patients with prostate cancer. *Urology*. 2002;59:296X-296XII.
 62. Dajavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 1999;36:1-13.