

TITULO: ALTERACIONES EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA EN ESTADIO AVANZADO.

Sosa, R.^{1*}; Tulián, C.²; Werbin, R.³

1. Bioquímica. Hospital Oncológico Provincial de Córdoba. Córdoba. Argentina.

2. Bioquímica especialista en hematología. Tutora de la especialidad de Hematología de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC.Córdoba. Argentina

3. Bioquímica. Jefa del servicio de laboratorio. Hospital Oncológico Provincial de Córdoba. Córdoba. Argentina

Romina Verónica Sosa. Hospital Oncológico Provincial de Córdoba. Ferroviario y Bajada Pucará. Córdoba. Argentina. Mail:romina_sosa@ymail.com

ALTERACIONES EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA EN ESTADIO AVANZADO.

RESUMEN

Introducción. Los pacientes con cáncer de próstata en estadio avanzado presentan diseminación de la enfermedad, siendo la metástasis ósea la más frecuente. La depresión medular, por la infiltración del tumor, y el tratamiento (bloqueo androgénico) son las causas más importantes del desarrollo de anemia y leuco-trombocitopenia. El objetivo principal es determinar si los antiandrógenos utilizados en el tratamiento influyen en los cambios del hemograma.

Materiales y Métodos. Se estudiaron pacientes con cáncer de próstata en estadio avanzado, tratados en el Hospital Oncológico Provincial de Córdoba entre 2004-2010. Se dividió a la población en cuatro grupos, tres dependiendo del antiandrógeno empleado y un cuarto grupo en el que se evaluó el cambio de tratamiento a Docetaxel. Se realizó estudio hematológico previo y posterior al tratamiento.

Resultados. Se observó cambios significativos en el hemograma sólo en pacientes tratados con Flutamida y quimioterapia. No se detectó leucopenia ni trombocitopenia pero si anemia leve. Los pacientes con niveles de hemoglobina inferior de 10 g/dl antes del inicio del tratamiento presentaron progresión de la enfermedad.

Conclusiones. La alteración más relevante es la disminución de la hemoglobina en pacientes en tratamiento con Flutamida, por lo que es importante realizar monitoreo y seguimiento hematológico de estos pacientes para evitar el desarrollo de una anemia más severa.

Palabras claves: cáncer de próstata, anemia, leucopenia, trombocitopenia, bloqueo androgénico

HEMOGRAM ABNORMALITIES OF PROSTATE CANCER PATIENTS WITH ADVANCED STAGE.

ABSTRACT

Introduccion. The prostate cancer patients with advanced stage disease dissemination present, being the most common bone metastasis. Depression medullary, infiltration by tumor, and treatment (androgen deprivation) are the most important causes of the development of anemia and leuco-thrombocytopenia. The main objective is to determine if the treatment used antiandrogens influence blood cell changes.

Materials and Methods. We studied patients with prostate cancer advanced stage, treated in Córdoba Provincial Cancer Hospital between 2004-2010. It divided the population into four groups, depending on the antiandrogen three and a fourth employee was evaluated for change Docetaxel treatment. Hematological study was performed before and after the treatment.

Results. Significant changes were observed only in the hemogram Flutamide patients and chemotherapy. Not detected leukopenia or thrombocytopenia but mild anemia. Patients with hemoglobin levels less than 10 g / dl before the start of the treatment had disease progression.

Conclusiones. The most relevant change is a decrease of hemoglobin in patients with Flutamide, so it is important to perform hematological monitoring and tracking of these patients to prevent the development of a more severe anemia.

Keywords: prostate cancer, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, androgen deprivation.

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es el tumor más común en hombres¹. Los pacientes en estadio avanzado (estadio IV) presentan diseminación de la enfermedad a nódulos linfáticos y otros órganos del cuerpo, siendo la metástasis ósea la complicación más frecuente^{2, 3, 4,5}. Dicha complicación compromete la hematopoyesis medular normal, por lo que la anemia y leucotrombocitopenia son eventos frecuentes en estos pacientes³.

Las causas de anemia en estos pacientes son múltiples, no sólo la depresión de la médula ósea por la infiltración del tumor, sino que el bloqueo androgénico completo (BAC.) al que son sometidos es una causa también importante. Esto es debido a que el BAC. reduce los niveles de testosterona y al participar dicha hormona en la regulación de la eritropoyesis trae aparejado disminución de la concentración de hemoglobina (Hb.). Los mecanismos por los que la testosterona regula la eritropoyesis son: por un lado estimula la célula madre pluripotente de médula ósea, favoreciendo la diferenciación al linaje eritroide y por otro lado aumenta la biosíntesis endógena de eritropoyetina en riñón^{4, 5,6}.

Diferentes autores han estudiado la anemia que se desarrolla por la deprivación androgénica en el paciente con cáncer de próstata en estadios tempranos, en los que observaron que este tipo de tratamiento produce disminución significativa de la concentración de Hb.^{4, 7, 8, 9,10} Pero poco se conoce respecto al cambio de los diferentes parámetros del hemograma, en pacientes que inician BAC. en estadios avanzados^{7, 8}.

Objetivos:

- Determinar si los diferentes antiandrógenos y la quimioterapia (Docetaxel), utilizados en el tratamiento, y la edad de los pacientes influyen en los cambios del hemograma.
- Determinar, si la disminución de la concentración de Hb. es significativa en estos pacientes después del inicio de la terapia BAC.
- Determinar si los pacientes con cáncer de próstata estadio IV y Hb. inferior a 10 g/dl antes de iniciar BAC., presentan progresión de la enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

Estudio retrospectivo no experimental, que incluye los pacientes con cáncer de próstata estadio IV tratados en el Hospital Oncológico Provincial de Córdoba durante los años 2004-2010. Se excluyeron los pacientes cuyas historias clínicas no contaban con la información pertinente.

Para el estudio se formaron 4 grupos de pacientes, tres teniendo en cuenta el tratamiento BAC (asociación de antiandrógeno con el análogo del factor liberador de gonadotropina: Bicatulamida+Leuprolide, Flutamida+Leuprolide y Ciproterona+ Leuprolide) . Y en un cuarto grupo, en el que se evaluó el cambio de tratamiento a Docetaxel en los pacientes que fueron refractarios o resistentes al BAC.; donde se incluyeron aquellos pacientes que ingresaron al hospital a realizar dicha droga.

El estudio hematológico consistió en determinar recuento de glóbulos blancos (GB.), glóbulos rojos (GR.), plaquetas, determinación de la concentración de Hb., hematocrito (Hto.), volumen corpuscular medio (VCM.) antes de iniciar tratamiento y se repitió entre el tercer-sexto ciclo y después del décimo ciclo de tratamiento.

Los parámetros hematológicos se determinaron en sangre anticoagulada, con EDTA disódico, empleando autoanализador Coulter AC-TDiff, al que se le realizó diariamente control de calidad interno, con controles comerciales Coulter.

Se tuvo en cuenta como valores de referencia, los utilizados en el laboratorio de la institución: GR.: $4,40 - 6,00 \times 10^6 / \mu\text{L}$, GB.: $5,00 - 10,00 \times 10^3 / \mu\text{L}$, Hto.: 40 - 54 %, Hb.: 13,0 - 17,0 g/dl, VCM: 80 – 99 fl y plaquetas: $150,00 - 450,00 \times 10^3 / \mu\text{L}$.¹¹

También se analizó la edad de los pacientes.

El estudio estadístico de los datos se realizó mediante test student para datos pareados.

Considerando como valor significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 53 pacientes con diagnóstico de cáncer próstata estadio IV. Un paciente fue evaluado tanto para el tratamiento con Bicatulamida como para Flutamida ya que a mitad del BAC le cambiaron el antiandrógeno, por lo que el número total de pacientes en estudio fue 54.

Al evaluar los diferentes parámetros del hemograma previo y posterior al BAC.; no se obtuvieron cambios significativos de los valores medios de GR., Hto., Hb., VCM., ni plaquetas en el grupo de 26 pacientes (media de edad de $64,5 \pm 8,9$ años) tratados con Bicatulamida + Leuprolide después de los primeros ciclos de tratamiento. Pero si se observó una disminución no estadísticamente significativa de los parámetros mencionados anteriormente (Tabla I). En sólo 18 de los 26 pacientes con este tratamiento, se obtuvo información después del 10^{mo} ciclo, en los que no se observaron descensos significativos de los *test*, a excepción del recuento de plaquetas que presentó un ligero incremento. (Tabla I).

Tablal. Cambios hematológicos observados en pacientes en tratamiento con Bicatulamida+Leuprolide.

	N: 26 pacientes			N: 18 pacientes		
	Valor medio antes del BAC	Valor después del 3 ^{er} -6 ^{to} Ciclo de BAC	p	Valor medio antes del BAC	Valor medio después del 10 ^{mo} Ciclo de BAC	p
Hb.(g/dl)	13,06 ± 1,95	12,77 ± 2,11	0,2400	12,96 ± 2,14	12,65 ± 1,16	0,4598
Hto. %	39,30 ± 5,27	38,55 ± 5,84	0,2890	39,29 ± 5,96	37,60 ± 3,40	0,2269
GR.(x10 ⁶ /uL)	4,42 ± 0,57	4,30 ± 0,63	0,1396	4,35 ± 0,60	4,21 ± 0,43	0,3307
GB.(X10 ³ /uL) ¹	7,37 ± 2,67	7,91 ± 3,11	0,4856	7,38 ± 2,97	7,14 ± 3,04	0,6051
Plaquetas (x10 ³ /uL)	236,04 ± 59,19	234,30 ± 61,36	0,9265	248,37 ± 60,64	252,53 ± 96,33	0,4385
VCM (fl)	89,48 ± 4,92	89,37 ± 6,34	0,5408	89,71 ± 4,63	89,36 ± 5,08	0,6028

BAC (Tratamiento con Bicatulamida + Leuprolide). Hb. (hemoglobina). Hto. (Hematocrito).

GR. (Glóbulos rojos), GB. (Glóbulos blancos), VCM (volumen corpuscular medio).

Estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

En el grupo de pacientes tratados con Ciproterona + Leuprolide (n: 7), cuya media de edad fue de $66,9 \pm 4,0$ años, tampoco se observaron alteraciones significativas de los valores del hemograma, en ninguno de los ciclos estudiados. Estos pacientes presentaron una anemia leve normocítica (Hb. $11,24 \pm 2,55$ g/dl y VCM $90,5 \pm 7,50$ fl) antes de iniciar el BAC., y se conservó durante el tratamiento (Hb. $10,71 \pm 1,95$ g/dl y VCM $89,76 \pm 8,22$). El recuento de plaquetas después del décimo ciclo aumentó, en relación a los valores previos al tratamiento, aunque dicho ascenso no fue significativo. (Tabla II)

Tabla II. Cambios hematológicos observados en pacientes en tratamiento con Ciproterona + Leuprolide

N: 7 pacientes				N: 7 pacientes		
	Valor medio antes del BAC	Valor después del 3 ^{er} -6 ^{to} Ciclo de BAC	p	Valor medio antes del BAC	Valor medio después del 10 ^{mo} Ciclo de BAC	p
Hb.(g/dl)	$11,24 \pm 2,55$	$11,46 \pm 2,96$	0,4946	$11,24 \pm 2,55$	$10,71 \pm 1,95$	0,4908
Hto. %	$33,77 \pm 7,08$	$34,89 \pm 8,73$	0,3835	$33,77 \pm 7,08$	$32,96 \pm 5,62$	0,6694
GR.(x10 ⁶ / μ L)	$3,75 \pm 0,66$	$3,83 \pm 0,86$	0,5207	$3,75 \pm 0,66$	$3,67 \pm 0,50$	0,6029
GB.(X10 ³ / μ L)	$7,71 \pm 2,31$	$6,16 \pm 1,27$	0,1853	$7,71 \pm 2,31$	$6,84 \pm 1,58$	0,8318
Plaquetas (x10 ³ / μ L)	$230,40 \pm 46,98$	$213,00 \pm 36,98$	0,2567	$230,40 \pm 46,98$	$276,00 \pm 82,27$	0,0880
VCM (fl)	$90,50 \pm 7,50$	$92,66 \pm 8,45$	0,2238	$90,50 \pm 7,50$	$89,76 \pm 8,22$	0,4828

BAC (Tratamiento con Ciproterona + Leuprolide). Hb. (hemoglobina). Hto. (Hematocrito). GR. (Glóbulos rojos), GB. (Glóbulos blancos), VCM (volumen corpuscular medio). Estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

En el tercer grupo, constituido por 14 pacientes tratados con Flutamida+Leuprolide (edad media de $66,2 \pm 10,21$ años), no se observaron variaciones significativas en el hemograma en los primeros ciclos de tratamiento. Si se observó descenso significativo posterior al 10^{mo} ciclo de tratamiento, en los niveles de Hb., Hto. y recuento de GR., GB., y plaquetas. (Tabla

III). Se apreció una anemia leve normocítica, y a pesar del descenso de GB. y del recuento de plaquetas, no se observó leucopenia ni trombocitopenia. El número de pacientes al finalizar el 10^{mo} ciclo fue 13, ya que un paciente no presentaba información en dicho ciclo.

Tabla III- Cambios hematológicos observados en pacientes en tratamiento con Flutamida+Leuprolide.

N: 14 pacientes				N: 13 pacientes		
	Valor medio antes del BAC	Valor después del 3 ^{er} -6 ^{to} Ciclo de BAC	p	Valor medio antes del BAC	Valor medio después del 10 ^{mo} Ciclo de BAC	p
Hb.(g/dl)	13,44 ± 1,60	13,14 ± 0,98	0,3330	13,64 ± 1,44	12,48 ± 0,83	0,0105
Hto. %	39,90 ± 5,26	39,40 ± 3,13	0,4104	40,71 ± 4,59	37,21 ± 2,69	0,0101
GR.(x10 ⁶ /uL)	4,27 ± 0,54	4,18 ± 0,34	0,5443	4,26 ± 0,54	3,93 ± 0,42	0,0412
GB.(X10 ³ /uL)	6,85 ± 1,20	6,88 ± 2,15	0,9607	7,35 ± 2,13	6,12 ± 1,70	0,0321
Plaquetas (x10 ³ /uL)	277,46 ± 69,64	250,15 ± 78,84	0,2317	297,00 ± 69,64	223,54 ± 53,75	0,0321
VCM (fl)	95,99 ± 5,72	94,68 ± 4,86	0,4977	95,59 ± 4,11	95,01 ± 4,11	0,5802

BAC (Tratamiento con Flutamida+ Leuprolide). Hb. (hemoglobina). Hto. (Hematocrito). GR. (Glóbulos rojos), GB. (Glóbulos blancos), VCM (volumen corpuscular medio). Estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

En el cuarto grupo, se incluyeron los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad con aumento de antígeno prostático o PSA y que fueron refractarios a la hormonoterapia o BAC. En este grupo aparte de los 17 pacientes que luego de realizar el BAC presentaron resistencia al mismo, se incluyeron 7 pacientes derivados de otras instituciones para realizar sólo los ciclos de Docetaxel. Estos pacientes, presentaron en

promedio una anemia leve normocítica antes de iniciar el tratamiento (Tabla IV) y se observó disminución significativa de los valores de Hb., Hto., GR. después del 1^{er}-2^{do} ciclo. El recuento de GB., al contrario de lo esperado, sufrió un ligero incremento no significativo (Tabla IV).

Después del 6^{to} ciclo de Docetaxel, se analizaron sólo 22 pacientes, ya que dos de ellos no tenían los datos del hemograma después de dicho ciclo. En estos 22 pacientes, también se observó descenso significativo de Hb., Hto., GR y una disminución no significativa en el recuento de GB. y VCM. (Tabla IV).

Tabla IV- Cambios hematológicos observados en pacientes en tratamiento con Docetaxel.

N: 24 pacientes				N: 23 pacientes		
	Valor medio antes del Tto	Valor después del 1 ^{er} -2 ^{do} ciclo.	p	Valor medio antes del Tto	Valor medio después del 6 ^{to} ciclo.	p
Hb.(g/dl)	11,63 ± 1,50	10,93 ± 2,01	0,0191	11,70 ± 1,47	11,17 ± 1,61	0,0254
Hto. %	34,98 ± 4,41	32,99 ± 6,01	0,0252	35,54 ± 4,47	32,59 ± 4,58	0,0447
GR.(x10 ⁹ / uL)	3,95 ± 0,52	3,69 ± 0,62	0,0138	4,01 ± 0,48	3,74 ± 0,43	0,0055
GB.(X10 ³ /uL)	7,52 ± 2,36	8,80 ± 2,84	0,0682	7,60 ± 5,95	6,66 ± 1,65	0,0813
Plaquetas (x10 ³ /uL)	267,21 ± 107,87	248,58 ± 89,22	0,4099	271,05 ± 92,56	236,14 ± 109,39	0,1458
VCM (fl)	89,62 ± 7,99	89,80 ± 7,67	0,7836	89,26 ± 8,05	89,82 ± 5,69	0,7091

Hb. (hemoglobina). Hto. (Hematocrito). GR. (Glóbulos rojos), GB. (Glóbulos blancos), VCM (volumen corpuscular medio), Tto. (Tratamiento).

Al observar que las variaciones más relevantes correspondían a la concentración de Hb. Hto. y GR. se estudió a los pacientes dependiendo de la concentración de Hb. previo al tratamiento. Por un lado, se tuvo en cuenta los pacientes con Hb. menor a 12 g/dl, y por otro lado aquellos con Hb. mayor a 12g/dl. En estos pacientes se evaluaron los cambios en los valores de Hb., Hto. y GR., antes del BAC y posterior a los ciclos del tratamiento. Se observó que los pacientes con Hb. menor a 12g/dl antes del tratamiento (con

Bicatulamida), presentaron aumento no significativo de la concentración de Hb. ($10,61 \pm 0,52$ g/dl a $11,20 \pm 1,55$ g/dl), Hto. ($33,06 \pm 2,00$ % a $34,26 \pm 3,63$ %) y GR. ($3,82 \pm 0,38 \times 10^6/\mu\text{L}$ a $3,92 \pm 0,50 \times 10^6/\mu\text{L}$) después de los primeros ciclos del BAC. Y se observaron aumentos significativos de Hb., y del Hto. después del décimo ciclo de BAC. (Tabla V) En cambio, cuando los niveles de Hb fueron > 12 g/dl antes de iniciar BAC, (con Bicatulamida y Flutamida) se observó descenso significativo ($p < 0,05$) de la concentración de Hb., recuento de GR. y el Hto., después del décimo ciclo de BAC (Tabla V y VI). No se llegó a la misma conclusión con el tratamiento con Ciproterona debido al escaso número de pacientes en este grupo (Tabla IV-V).

Tabla V. Cambios observados en pacientes en tratamiento con Bicatulamida+Leuprolide dependiendo del nivel basal de hemoglobina.

Hb. < 12 g/dl. (N: 7 pacientes)			Hb > 12 g/dl (N: 11pacientes)	
	Valor medio antes del BAC	Valor medio después del 10 ^{mo} BAC	Valor medio antes del BAC	Valor medio después del 10 ^{mo} BAC
Hb(g/dl)	$10,64 \pm 0,55$	$12,16 \pm 1,43$ (p: 0,0238)	$14,14 \pm 1,28$	$13,34 \pm 1,14$ (p: 0,0024)
GR($\times 10^6/\mu\text{L}$)	$3,84 \pm 0,40$	$4,08 \pm 0,60$ (p: 0,3100)	$4,70 \pm 0,44$	$4,30 \pm 0,27$ (p: 0,0074)
Hto (%)	$32,96 \pm 2,14$	$36,49 \pm 4,04$ (p: 0,0610)	$43,33 \pm 3,42$	$38,31 \pm 2,90$ (p:0,0015)

BAC (Tratamiento con Bicatulamida + Leuprolide). Hb. (hemoglobina). Hto. (Hematocrito), GR. (Glóbulos rojos), GB. (Glóbulos blancos)

Tabla VI. Cambios observados en pacientes en tratamiento con Flutamida+Leuprolide dependiendo del nivel basal de hemoglobina

Hb < 12 g/dl (N: 2 pacientes)			Hb > 12 g/dl (N: 12 pacientes)	
	Valor medio antes del BAC	Valor medio después del 10 ^{mo} BAC	Valor medio antes del BAC	Valor medio después del 10 ^{mo} BAC
Hb(g/dl)			$13,84 \pm 1,22$	$12,69 \pm 0,87$ (p:0,0116)
GR($\times 10^6/\mu\text{L}$)			$4,35 \pm 0,47$	$4,00 \pm 0,45$ (p:0,1248)
Hto (%)			$41,33 \pm 4,18$	$37,73 \pm 2,77$ (p:0,1248)

BAC (Tratamiento con Flutamida+ leuprolide). Hb (hemoglobina). Hto (Hematocrito). GR (Glóbulos rojos), GB (Glóbulos blancos).

Sólo 5 pacientes presentaron niveles de Hb. < 10 g/dl antes de iniciar el BAC, y en los 5 se observó progresión de la enfermedad. En cambio ,12 pacientes presentaron una concentración de Hb. > 10 g/dl e inferior o igual a 11g/dl y solo 8 de ellos tuvieron progresión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata produce varios efectos adversos como anemia, osteoporosis, disfunción sexual y en consecuencia deterioro en la calidad de vida^{6, 12}.

Es un hecho conocido que los niveles de Hb., Hto., GR., decrecen en paralelo a los valores de testosterona tras la deprivación androgénica en los pacientes con cáncer de próstata en estadios tempranos^{3, 7, 8, 13, 14}. Sin embargo, existen pocos estudios que permitan comparar la anemia y otras alteraciones hematológicas en las diferentes modalidades terapéuticas en el cáncer de próstata estadio IV^{3, 6, 7, 10}.

En nuestro estudio se observa descenso significativo de Hb. (de $13,64 \pm 1,44$ g/dl a $12,48 \pm 0,83$ g/dl), Hto. (de $40,71 \pm 4,59$ % a $37,21 \pm 2,69$ %), GR. (de $4,26 \times 10^6 \pm 0,54$ / μ L a $3,93 \times 10^6 \pm 0,42$ / μ L), GB. (de $7,35 \times 10^3 \pm 2,13$ / μ L a $6,12 \times 10^3 \pm 1,70$ / μ L) y plaquetas (de $297,00 \times 10^3 \pm 69,64$ / μ L a $223,54 \pm 53,75 \times 10^3$ / μ L) en pacientes tratados con Flutamida+Leuprolide después del décimo ciclo. Tomasz M. y col. observan un descenso de Hb. similar al presente estudio pero a los tres meses de tratamiento con Flutamida+Leuprolide (Hb. de 13,7 g/dl a 12,8 g/dl)⁸.

Aunque con Bicatulamida se observa que los valores de las distintas determinaciones del hemograma también descienden, este descenso no es significativo

El grupo de pacientes en tratamiento con Ciproterona, es pequeño por lo que no se puede sacar conclusiones contundentes.

La edad media de los pacientes fue semejante en los tres grupos, por lo tanto no influye en los cambios del hemograma.

El mecanismo de acción de los antiandrógenos, es bloquear los receptores androgénicos, disminuyendo la síntesis de testosterona por el testículo, lo que provoca disminución de Hto., GR. y Hb. Estos resultados también se observan en trabajos de pacientes con cáncer de próstata en estadio temprano: Arango y col. demuestran que pacientes en tratamiento BAC con Leuprolide más Flutamida padecen más anemia que con otro tratamiento^{4, 6}, ya que la concentración de Hb. desciende de 14 g/dl a valores inferiores a 12 g/dl. Strum y col., encuentran que la anemia es leve cuando se utiliza Bicatulamida¹⁵. Sin embargo, en el trabajo de Golfam y col., observan un descenso significativo en la concentración de Hb.

luego de los 3 meses de iniciar tratamiento con Bicatulamida. (Inicial 15,3 g/dl y posterior al tratamiento 13,7 g/dl)¹⁶.

Los pacientes hormono refractarios cambian de tratamiento a Docetaxel, que es la droga más utilizada en cáncer de próstata metastásico¹⁷. Estos pacientes presentaron una anemia leve normocítica (Hb. $11,63 \pm 1,50$ g/dl VCM $89,62 \pm 7,99$ fl.) antes de iniciar la droga, y después del tratamiento la concentración de Hb. desciende significativamente, aumentando el nivel de anemia en éstos.

Son escasos los trabajos que mencionan las alteraciones observadas en el recuento de plaquetas y GB.³. En el presente trabajo, tanto la disminución en el recuento de plaquetas y de GB., sólo es significativo en el grupo de pacientes tratados con Flutamida después del 10^{mo} ciclo. Esto es importante, ya que se conoce que los pacientes con metástasis ósea suelen presentar depresión medular, por la infiltración del tumor, lo que provoca disminución de GB. y plaquetas.

En nuestro estudio, no observamos leucopenia ni trombocitopenia en ninguno de los grupos estudiados. Es decir, que la población estudiada no presenta fallo medular, y el tratamiento BAC no provoca leucopenia ni trombocitopenia.

Las alteraciones observadas en el recuento de GB. y plaquetas, en los pacientes en tratamiento con Docetaxel no son significativas. Observándose disminución de GB y plaquetas después del sexto ciclo. Aunque la quimioterapia, suele producir leucopenia por la depresión medular, en estos pacientes se observó un ligero incremento no esperado de GB. después de los primeros ciclos de Docetaxel.

Esto indica que los cambios más importantes en el hemograma a tener en cuenta en los pacientes con cáncer de próstata estadio IV son: Hto., Hb. y recuento de GR.

Hay que destacar también, que se observa en pacientes con niveles de hemoglobina mayores de 12 g/dl antes del tratamiento, una disminución significativa de Hb., Hto. y GR. después del décimo ciclo de BAC. (Flutamida + Leuprolide y Bicatulamida +Leuprolide). Lo que también fue observado por Tomasz Beer y col.⁸

En cambio, en pacientes con Hb. menor a 12 g/dl antes del BAC., la concentración de Hb. aumenta significativamente ($p < 0,02$) después del tratamiento. Podemos decir que los niveles de Hb aumentan en pacientes con anemia basal y disminuyen en pacientes sin anemia. Se desconoce el mecanismo por el que ocurre esto, pero podría decirse que al actuar el antiandrógeno, disminuye la concentración de testosterona. La reducción de esta hormona ejercería menor efecto sobre la eritropoyesis de pacientes sin anemia,

produciendo una disminución de la concentración de Hb. Esta hipótesis, podría emplearse para explicar también porqué el grupo de pacientes en tratamiento con Flutamida presenta disminución significativa de GR., Hto. y Hb. Ya que en dicho grupo, el valor hallado de Hb. antes de iniciar tratamiento fue superior al valor encontrado en los otros grupos.

Surge de esta investigación, la importancia de conocer la concentración de Hb. antes de iniciar el tratamiento ya que 5 pacientes con niveles de Hb. inferior a 10 g/dl antes de iniciar tratamiento presentan progresión de la enfermedad, resistencia a la hormonoterapia y cambio de tratamiento.

Conclusiones. Las alteraciones más relevantes observadas, en pacientes con cáncer de próstata estadio IV, son la disminución de la concentración de Hb., Hto. y GR. como consecuencia de la acción de los antiandrógenos sobre los receptores androgénicos que provoca disminución de testosterona. Además, se conoce que en los pacientes con metástasis ósea, la infiltración medular por el tumor es una complicación. En este estudio, los pacientes no presentan fallo medular, ya que no manifiestan leucopenia ni trombocitopenia. En este trabajo, los descensos de Hb., GR., y Hto. son significativos en el grupo de pacientes tratados con Flutamida. Una hipótesis es que el valor hallado de Hb. en este grupo es superior a 13 g/dl. Y también surge de esta investigación que la concentración de Hb. aumenta en pacientes con anemia basal y disminuye en pacientes sin anemia. También se concluye que los pacientes que presentan Hb. inferior o igual a 10 g/dl antes de iniciar tratamiento presentan progresión de la enfermedad. Por lo que es importante realizar monitoreo y seguimiento hematológico de estos pacientes a los fines de evitar el desarrollo de una anemia más severa, que suele ser signo clínico de mayor agresividad de la enfermedad y contribuir a la resistencia al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Philip J.Saylor, MD, Nancy L.Keating, MD, MPH and Mathew R. Smith, MD, PhD. Prostate Cancer Survivorship: prevention an treatment of the adverse effets of androgen deprivation therapy. J.Gen Intern Med. 2009; 24(suppl):389-394.
- 2- Perez R, Lopez Martinez A. Cancer prostático: una puesta al día. Revisiones SEMG. 2005; Nov.:716-720.
- 3- Carsten Nieder, Elinor Haukland, Adam Pawinski, Astrid Dalhaug. Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cáncer and bone metastases. BMC cáncer .2010; 10:284-289.
- 4- O. Arango Toro, J.A Lorente Garín, O. Bielsa Gali, J.Griño Garreta, A.Gelabert Mas. Anemia y hormonoterapia neoadyuvante en la cirugía radical del cáncer de próstata localizado. Actas Urológicas Españolas. 2001; 25 (2):105-109.
- 5- Carrie A.Thompson, Tait D.Shanafelt, Charles L. Loprinzi. Andropause: Syntom management for prostate cáncer patients treated with horminal ablation. The Oncologist. 2003; 8:474-487.
- 6- José A.Queipo Zaragoza, Francisco Chicote Perez, Juan F Beltrán Meseguer, Alberto Borrell Palace, Vicente Giner Marco, Jesús Esteve Claramunt y Francisco Pastor Sempere. Mejora de la anemia y calidad de vida de pacientes con cáncer de prostata mediante la administración de eritropoyetina humana recombinante. Arch Esp. Urol. 2004; 57:35-40.
- 7- Curtis KK., Adam TJ, Chen SC, Pruthi RK, Gornet MK. Anaemia following initiation of androgen deprivation therapy for metastatic prostate cáncer: a retrospective chart review. Aging Male. 2008; 11(4):157-161.
- 8- Tomasz M.Beer, Catherine M.Tangen, Lisa B.Bland, Maha Hussain, Bryan H.Goldman, Thomas G.Deloughery, E.David Crawford. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metaatatic prostate cáncer. Cancer. 2006; 107(3):489-496.
- 9- Pai, H. H.; Ludgate, C.; Pickles, T, Paltiel C., Agranovich A., Berthelet E., Duncan G., Kim-Sing C., Kwan W., Lim J., Liu M., Tyldesley S... Hemoglobin levels do not

Predict biochemical outcome for localized prostate cancer treated with Neoadjuvant androgen-suppression therapy and external-beam Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.2006; 15; 65(4):990-998.

10-Qian LX, Hua LX, Wu HF, Sui YG, Cheng SG, Zhang W, Li J, Wang XR. Anemia in patients on combined androgen block therapy for prostate cancer. *Asian J.Androl*. 2004; 6(4):383-384.

11- International Committee for Stand. In Hematology. Recommendations for use of SI units in clinical laboratory measurements. *Br.J.Haematology*. 1972; 23:787.

12- Luigi Ferrucci, MD, PhD, Marcello Maggio, MD, Stefania Bandinelli MD, Shehzad Basaria MD, Giorgio Valenti MD., William B. Ershler MD., Jack M. Guralnik MD., PhD, Dan L. Longo MD., Fulvio Lauretani, MD.; Alessandro Ble MD. . Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women *Arch Intern Med*. 2006; 166:1380- 1388.

13- Boustany R, Zaerbib M. Anaemia and prostatic cancer. *Prog. Urol*. 2005; 15(4):604-610.

14- Choo R., Chander S. How are haemoglobin levels affected by androgen deprivation in non-metastatic prostate cancer patients? *Can J. Urol*. 2005; 12(1):2547-2552.

15-.Strum sb, McDermed Je, Scholz MC, Johanson H. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br. J Urol*. 1997; 79:933-941.

16- M. Golfam MD, R Samant MD, L. Eapen MD, and S. Malone MD. Effects of radiation and total androgen blockade on serum hemoglobin, Testosterone and erythropoietin in patients with localized prostate cancer. *Current oncology*. 2012; 19(4):e258-263.

17- Jingli Hao, Michele C. Madigan, Aparajita Khatri, Carl A. Power, Tzong-Tyng Hung
Julia Beretov, Lei Chang, Weiwei Xrao, Paul J. Cozzi, Peter H. GrAham,
John H. Kearsley, Yong Li. In vitro and in vivo Prostate cancer metástasis and can be
Modulated by expression of CD44 or CD147. Plos One. 2012; 7: 1-14.

