

Terapia Hormonal para el manejo del Cáncer de Próstata Avanzado

Autores: Dra. Doris Sánchez S. (1), Dr. Roberto Fálquez M. (2)

(1) Jefe Servicio de Radioterapia Hospital Militar HG-1 Quito

(2) Jefe Servicio de Braquiterapia Solca Guayaquil.

Introducción:

El adenocarcinoma de próstata es el cáncer más común entre los hombres americanos. En 1999 un estimado de 179.300 hombres serán diagnosticados con cáncer de próstata y 37.000 morirán por esta enfermedad solamente en los Estados Unidos. Más de la mitad de estos casos corresponderán a tumores localmente avanzados con extensión extracapsular (T3,N0,M0), a pesar del incremento en la detección precoz dentro de la población masculina.

Es generalmente aceptado como enfermedad avanzada dentro del cáncer de próstata pacientes con: Cáncer localmente avanzado (T3a, T3b), metástasis linfática (D1), metástasis ósea (D2) así como incremento de PSA a pesar de los niveles de castración androgénica (D2) refractarios a hormonoterapia. Muchos argumentarían que esta categoría debería incluir también los pacientes con incremento de PSA después de una terapia local fallida (D1). Antes de la era del PSA, la terapia sistémica se indicaba al descubrir enfermedad metastásica, pero con el advenimiento del monitoreo bioquímico del PSA se puede estimar la progresión de la enfermedad mucho antes de que las metástasis aparezcan. Esto trae como consecuencia una mejoría en la calidad de vida al principio de los estadios avanzados de la enfermedad.

Andrógenos y glándula prostática.

La testosterona es el principal andrógeno circulante en el hombre, y su presencia es necesaria para el normal desarrollo del pene, escroto, testículos así como de los caracteres sexuales secundarios durante la pubertad. Los andrógenos testiculares son muy importantes durante la formación de la glándula prostática en el desarrollo embrionario, tanto como para su normal funcionamiento durante la adultez incluyendo la producción del antígeno prostático (PSA).

La testosterona ha sido implicada como un posible promotor del crecimiento del cáncer prostático, hecho que se manifiesta en los eunucos los cuales no desarrollan cáncer de próstata o en cualquier hombre que haya sido castrado antes de la pubertad.

Correspondencia y separatas:

Dra. Doris Sánchez S.

Servicio de Radioterapia

Hospital Militar HG - 1 Quito

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Terapia con bloqueo androgénico.

Como ya se ha señalado, el tratamiento hormonal se usa fundamentalmente en la terapéutica del carcinoma prostático diseminado o recurrente de manera sistémica.

El primer intento para tratar el cáncer de próstata en forma paliativa con manipulación hormonal fue realizado por primera vez en 1930 con radio-orquiectomía (1).

En 1941 gracias a los trabajos realizados de Huggis y Hodges por los cuales les fue concedido el Premio Nobel de Medicina, la orquiectomía quirúrgica se transformó en "el estándar de oro" (2). Ningún otro tratamiento iguala o supera la ablación hormonal en detener el crecimiento del cáncer de próstata y reducir el volumen tumoral, con respuesta objetiva y bioquímica en 80% de los pacientes. El bloqueo androgénico induce apoptosis, una forma de muerte celular programada en células benignas y malignas. Sin embargo, el proceso de muerte celular iniciado por la ablación hormonal falla en la eliminación de toda la población de células malignas, desencadenándose inevitablemente la progresión de la progresión hacia un estado de crecimiento independiente del bloqueo androgénico (andrógeno-independiente).

Esta progresión independiente del bloqueo androgénico es un complejo proceso mediado por múltiples procesos, incluyendo selección y replicación de clones pre-existentes de células andrógeno-independientes (selección clonal), una expresión adaptativa aumentada de los genes lo cual le permite a las células cancerosas sobrevivir y crecer después de la ablación androgénica (adaptación) y por último mutaciones de los receptores androgénicos o interacciones con factores de transcripción alternativos (3).

Sin importar cual sea la modalidad empleada, la terapia de supresión hormonal está encaminada a reducir la cantidad de testosterona que pueda entrar en contacto con el tejido maligno. Dicho bloqueo puede ser realizado en diferentes puntos del metabolismo hormonal, lo cual ha permitido desarrollar un número importante de medicamentos y procedimientos, como orquiectomía, o administración de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante LHRH y bloqueadores del receptor periférico de andrógenos.

Desafortunadamente, no es posible considerarlo un tratamiento curativo, por cuanto existen tres poblaciones de células neoplásicas, de acuerdo a su comportamiento durante la terapia de supresión. El primer grupo es totalmente dependiente del efecto hormonal y, en ausencia de este estímulo, es eliminado. El segundo exhibe una respuesta parcial y disminuye su velocidad de crecimiento cuando pierde el contacto con los andrógenos. Por último, el tercero no depende en lo absoluto de dicho estímulo y no es afectado por la supresión hormonal.



Por este motivo, la terapia de supresión hormonal sólo esta indicada en casos de enfermedad localizada, en pacientes de edad avanzada y con expectativa de vida corta, así como en quienes no son susceptibles de recibir otras alternativas terapéuticas. Así mismo, resulta una excelente estrategia coadyuvante en sujetos sometidos a radioterapia o prostatectomía.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL:

- Disminuir la estimulación androgénica sobre el tejido prostático neoplásico.
- Paliar los síntomas generados por la actividad tumoral en hueso, pulmón o ganglios pélvicos.

Existen varias razones para instaurar la terapia hormonal antes de tales intervenciones. Al hacerlo, es posible reducir el tamaño del tumor, de modo que disminuye la morbilidad perioperatoria y la complicaciones. Así mismo, es menor la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos. Aunque la mayoría de estudios han sido realizados con períodos de tratamiento de tres meses, un estudio reciente demostró que los niveles de antígeno prostático específico disminuyen de manera consistente, al utilizar la terapia neoadyuvante por varios meses.

FORMAS DE TERAPIA HORMONAL

1.- Orquiectomía.

El uso de castración quirúrgica para el control del cancer prostático comenzó con Huggis y Hodges (2), siendo un procedimiento simple el cual puede ser llevado a cabo bajo anestesia local, sin mayores complicaciones. Después de la orquiectomía el principal productor de testosterona es abolido y los niveles de castración de la testosterona son alcanzados en plasma dentro de 3-4 horas.

Ventajas:

- Bajo costo
- Supresión definitiva de producción hormonal

Se obtiene respuestas globales ocurren en el 75% de los sujetos.

EFFECTOS INDESEABLES.

Impotencia sexual, pérdida de la libido, disminución de la masa muscular, osteoporosis, alteración de los lípidos plasmáticos, disminución de la hemoglobina y falta de la energía física y psicológica. Por otro lado el impacto psicológico de la castración quirúrgica ha sido un importante problema donde reportan que muchos prefieren castración farmacológica (4,5)

Sin embargo la orquiectomía bilateral como manipulación hormonal continúa siendo óptima para muchos pacientes con cancer de prostata.

2.- Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH):

Los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante son 50 a 100 veces más potentes que la LHRH y los más importantes son: D-Trp-6-LHRH (Decapety), H-766 (Buserelin), D - Leu - 6 LHRH, etilaminida (Leuprolide), ICI 8630 (Zoladex) nafarelina. Su modo de acción es produciendo

una disminución en la regulación de los receptores de la LHRH y una paradójica supresión de la FSH y LH. Estos análogos son polipéptidos y no pueden ser administrados oralmente sino por vía parenteral, existiendo diferentes fórmulas para 1,2 y 3 meses respectivamente. Los niveles de castración plasmática de testosterona se alcanzan dentro de dos semanas y son mantenidos por el tiempo que dure la terapia (7,8). Durante las primeras semanas del tratamiento, el efecto estimulador inicial de los análogos de la LHRH con el incremento de la testosterona transitorio, es asociado con un riesgo objetivo de manifestaciones y deterioro de los síntomas, referido como fenómeno de exacerbación. Antiandrógenos o estrógenos dados durante este período inicial contrarrestan este fenómeno, siendo necesario en todos los pacientes con metástasis extensas a columna vertebral y que pueden propiciar compresión medular u obstrucción uretral.

Los efectos indeseables más importantes son: impotencia sexual, sudaciones y fenómenos vasomotores. Se ha demostrado que estos medicamentos son tan eficaces como los estrógenos, y el caso de Leuprolide o Zoladex, igual que la orquiectomía tienen la ventaja de producir menor efectos psicológicos, pero la desventaja es su costo (6,7,8).

3.- Antiandrógenos.

Hay de dos clases de antiandrógenos: esteroideos y no esteroideos. Los antiandrógenos esteroideos ejercen un doble efecto el acetato de ciproterona (CPA, Androcur), acetato de megestrol (Megace), acetato de medroxiprogesterona (Provera, Farlutal) actuando a nivel de la pituitaria inhibiendo la liberación de la LH y en consecuencia la liberación de testosterona a través de un feed back negativo gestacional a nivel del hipotálamo. El segundo mecanismo el cual es predominante, es la inhibición competitiva de los andrógenos a nivel de la células blanco (9). A pesar de su doble función, estos pueden fallar en la supresión de la testosterona después de largos períodos de tratamiento (entre 6-9 meses), fenómeno denominado "escape gonadotrófico". Este escape puede ser controlado reforzando el efecto neuroendocrino del acetato de ciproterona con muy bajas dosis de dietiltilbestrol (dosis 50 mg de dietiltilbestrol día) (10). En cuanto a la incidencia de efectos colaterales más comunes, se encuentran: hipersensibilidad mamaria (16%), fatiga (10%), depresión (3%) y trombosis venosa profunda (2%).

Los antiandrógenos no esteroideos ejercen su efecto inhibitorio a nivel de la célula blanco de una manera competitiva ligando el receptor de la dihidrotestosterona y testosterona a nivel del citosol. Los antiandrógenos no esteroideos los cuales incluyen la flutamida, nilutamida y la bicalutamida, no tienen efecto gonadotrófico o progestacional, por lo tanto no inhiben la producción de la testosterona. En vista de esto muchos estudios no apoyan la idea del uso de antiandrógenos no esteroideos como monoterapia, y sugieren el uso de bicalutamida a altas dosis (150 mg al día), siendo equivalentes a la castración quirúrgica (11). La ventaja de esta última propuesta esta en el mantenimiento de los niveles séricos de la testosterona a niveles normales o por encima de estos, permitiendo la conservación de la potencia y eliminado el riesgo de los efectos colaterales por el uso prolongado de la ablación hormonal. Los efectos colaterales son hipersensibilidad mamaria, ginecomastia y sofocaciones.

4.- Inhibidores de la síntesis de las enzimas suprarrenales

El prototipo es el Ketoconazol, medicamento que a dosis altas (1200 mg día), produce castración química en menos de 24 horas, el efecto no es duradero y los valores de testosterona regresan a sus valores normales al suspender de terapéutica. Los efectos tóxicos más importantes incluyen la hepatotoxicidad.

Tratamiento de Combinación.

Al haber una serie de medicamentos que son eficaces y que actúan en diferentes sitios de la regulación hormonal y tumoral, es lógico intentar la administración simultánea de dos o tres fármacos para disminuir la producción de testosterona y otro medicamentos para bloquear al receptor del tejido blanco. Se han explorado varios planes y procedimientos varios planes y procedimientos terapéuticos simultáneos o secuenciales, tratando de obtener una mejor respuesta terapéutica que se refleje en la disminución de los síntomas y en datos objetivos de actividad tumoral. Esto se fundamenta en el hecho de que a mejor respuesta, el sujeto tendrá mejor supervivencia con mejor calidad de vida.

Estos planes son:

1. Orquiectomía seguida de acetato de goserelina, con la que se demuestra que se puede reinducir una respuesta con un tratamiento secuencial.
2. Orquiectomía y flutamida, que comparadas con orquiectomía y fosfato de estramustina no hubo diferencia estadísticamente significativa en los efectos terapéuticos. No obstante, en el subgrupo de pacientes de mal pronóstico sí hay mejoría con la orquiectomía y la estramustina.
3. Bajas dosis de acetato de ciproterona más minidozina de dietilstilbestrol, que resultan en una castración no quirúrgica con menor costo y morbilidad (autores proponen utilizarlas incluso como neoadyuvantes)
4. En un estudio en que se compararon la goserelina y la flutamida con la orquiectomía, se demostró que las primeras eran mejores que la orquiectomía en términos de periodo libre de progresión y supervivencia media.
5. Se han utilizado algunos otros agentes, incluso de quimioterapia con o sin tratamiento hormonal en sujetos con cáncer de próstata refractarios a tratamiento hormonal. Un ejemplo de estos agentes es la suramina que ha producido respuestas inconstantes.

Tiempo de iniciar la terapia hormonal

La pregunta acerca del momento ideal para comenzar la ablación hormonal fue respondida por Isaacs(22), en su modelo experimental de cáncer prostático. El cual evidenció, que la ablación hormonal es más efectiva cuando se inicia temprano en el tratamiento. Durante estudios clínicos llevados a cabo por VACURG (Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies) (23), utilizando estrógenos orales en pacientes con cáncer localmente invasivos, se demostró que la aparición de metástasis usualmente desarrollada dentro de cinco años, disminuyó del 50% a 20% con la terapia. En el estudio 036 del NCI (National Cancer Institute), (12) determinó que las diferencias en sobrevida fueron más marcadas en el grupo de

pacientes con un buen desempeño y mínimas metástasis, esto quiere decir, en estados tempranos de la enfermedad.

Otro importante estudio que randomizó pacientes con enfermedad localmente avanzada comparando radioterapia más 3 años de hormo-noterapia adyuvante con radioterapia sola seguida de hormo-noterapia iniciada al reportarse recurrencia de la enfermedad demostró una diferencia significativa en la sobrevida general a 5 años a favor del grupo que recibió ambas modalidades de tratamiento simultáneamente. (78% vs 56%) (24). Un estudio reciente randomizó pacientes comparando hormonoterapia inmediata vs. Observación en pacientes con ganglios linfáticos positivos a los cuales se les había practicado prostatectomía radical, se evidenció una recurrencia (por cualquier parámetro) de 18.8% en el grupo de tratamiento hormonal inmediato vs. 75% en el grupo que se mantuvo en observación (25).

Si se toma en cuenta toda la evidencia acumulada, esta apoya La iniciación de tratamiento al momento del diagnóstico de una enfermedad localmente avanzada, recurrente o metastásica. Bloqueo hormonal continuo o intermitente?

La dependencia androgénica de las células prostáticas malignas, necesaria para su proliferación puede ser perdida durante el curso de La enfermedad complicando su manejo. Ha sido hipotetizado que la células malignas que sobreviven a una privación androgénica son forzadas a una vía normal de diferenciación mediante el reemplazo andro-génico(26), recuperándose igualmente su capacidad apoptótica. Esto prepararía el escenario para otra respuesta a La supresión androgénica (27).

La capacidad para recuperarse completamente de La terapia hace posible alternar un paciente entre períodos de tratamiento y no tratamiento. Cuando el paciente no está en tratamiento, La función testicular así como La concentración de testosterona retornan lentamente a La normalidad en un periodo de 8-14 semanas. La calidad de vida se mejora con recuperación de La función sexual y el sentido de bienestar. En respuesta a este incremento del estímulo androgénica, las células atroficas son reclutadas hacia una vía de diferenciación normal donde el riesgo de progresión es pequeño. Con el transcurrir del ciclo de división la célula se transforma otra vez apoptótica haciendo posible repetir la terapia de nuevo.

La supresión androgénica intermitente ofrece a los médicos una oportunidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata, balanceando los beneficios de una inmediata ablación hormonal (retardando progresión y prolongando sobrevida), mientras se reducen los efectos indeseados relacionados con el tratamiento hormonal así como los costos que estos implican.

Estudios randomizados fase III han sido iniciados en Canadá, USA y Europa para evaluar la eficacia de La supresión androgénica intermitente. Hata tanto no se obtenga información relacionada con La sobrevida, la supresión androgénica intermitente debe ser considerada una forma de terapia en proceso de investigación.

Conclusión

La mayoría de los urólogos en los actuales momentos consideran que la terapia endocrina debería iniciarse al momento del diagnóstico del cáncer de próstata metastásico, excepto en aquellos pacientes asintomáticos que desean mantenerse activos



sexualmente. La orquiectomía es la más costo-efectiva terapia para el cáncer de próstata con metástasis y no ha sido desplazada por ninguna forma de castración médica o bloqueo androgénico combinado. Sin embargo, terapias reversibles de ablación hormonal basadas en el uso de los análogos de La LHRH y antiandrogénos demuestran ser equivalentes a la orquiectomía, ofreciendo flexibilidad y mejoras en la calidad de vida. El mayor obstáculo para mejorar sobrevida y calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata avanzado es la progresión hacia el estado hormono-independiente. La expectativa de mejorar la eficacia de la ablación hormonal podrá ser alcanzada a través de futuras investigaciones relativas a nuevas estrategias terapéuticas teniendo como objetivo retardar el tiempo de aparición del estado hormono-independiente.

Bibliografía

- Walsh, P., Retik A., Campbell Urología, Sexta Edición. Editorial Panamericana. Pág 1208-1212
- Schally, A.V., Kastin, A.J., and Coy, D.H.: LH-releasing hormone and its analogues: Recent basic and clinical investigations. *Int.J.Fertil.*, 1:1, 1997
Siddall, J.K., Hetherington, J.W., Cooper, E.H., Newling, D.W.W., Robinson, M.R.G., Richards, B., and Denis, L.: Biomechanical monitoring of carcinoma of prostate treated with an LH-RH analogue (Zoladex). *Br.J.Urol.*, 58:676-682, 1996 Vol. 17 N° 1 Abril 2001
- Coffey DS. The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughn, eds: *Cambell's Urology*, 6a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 221-6.
- Lin BJT, Chen K-K, Chen M-T, Chang LS. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology* 1994; 43: 834-7.
- Mackler MA, Liberti JP, Smith MJV. The effect of orchiectomy and various doses of stilbestrol on plasma testosterone levels in patients with carcinoma of the prostate. *Invest Urol* 1972; 9: 423-5.
- Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF. Plasma testosterone an accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Br J Urol* 1973; 45: 668-77.
- Goldenberg SL, Bruchovsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 111-22.
- Akaza H, Usami M, Kotake T, Koiso K, Aso Y. A randomized phase II trial of flutamide vs. chlormadinone in previously untreated prostatic cancer. The Japan Flutamide Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 23: 178-85.
- Fiet J, Dore J-C, le Go A. Multivariate analysis of plasma hormones in patients with metastatic prostate cancer receiving combined LHRH-analog and antiandrogen therapy. *Prostate* 1993; 23: 291-313.
- Trafford HS. The place of Honvan ® (Diethylstilbestrol diphosphate) in the treatment of prostatic cancer. *Br J Urol* 1965; 37: 317.
- Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's study of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32: 1126-30.
- Byar DP, Corle DK. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: VACURG randomized trial of radical prostatectomy for stages I and II prostate cancer. *Urology* 1981; 17 (Suppl. 4): 7-11.
- De Voogt HJ, Smith PhH, Pavone-Macaluso M. Cardiovascular medroxyprogesterone acetate, and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: Results from the European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol*; 1986; 135: 303-7.
- Ascoli M, Segaloff DL. Adenohypophyseal Hormones and their Hypothalamic Releasing Factors. In: Goodman A, Goodman L, Rall TW, Murad F. *Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9ª ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 1363-82.
- Sharifi R, Soloway M. Leuprolide Study Group. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 68-71.
- Gerhards E, Gutsche H, Riemann J. Biodynamics of 1,2 alpha -methyl -6-chloro-pregn-4-6-diene-17 alpha-acetoxy-3,20-dione (cyproterone acetate) after oral administration in man: on alkyl-substituted steroids. *Arzneimittelforschung* 1973; 23: 1550-5.
- Goldenberg SL, Bruchovsky N, Rennie PS, Begman B, Damber JE, Tomic R. The combination of cyproterone acetate and low dose diethylstilbestrol in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *J Urol* 1988; 140: 1460-5.
- Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Bertagna C, De Gery A, Hucher M, et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostate cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986; 136: 624-31.
- Blake JC, Sawyer AM, Dooley JS. Severe hepatitis caused by cyproterone acetate. *Gut* 1990; 31: 556-7.
- Levesque H, Manchon ND, Moore N, Blanckard CE, Byar DP, Jordan WP. Fulminant hepatitis due to cyproterone acetate. *Lancet* 1989; 1: 215-6.
- Katchen B, Buxbaum S. Disposition of a new, nonsteroidal, antiandrogen, a,a,a-trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propio-noluidide (flutamide) in men following a single oral 200 mg dose. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 373-9.
- Kassem NY, Neri RO, Munroe JS. Effect of flutamide, an antiandrogen, on stage D cancer of the prostate. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 256.
- Airhart RA, Barnett TF, Sullivan JW, Brinkman AO, Jenster G, Ris-Stalpers C. Flutamide therapy for carcinoma of the prostate. *South Med J* 1978; 71: 798-801.
- McLeod DG. Antiandrogen drugs. *Cancer* 1993; 71: 1046-9.
- Mogilewsky M, Fiet J, Tournemine C. Pharmacology of an antiandrogen, anandron, used as an adjuvant therapy in the treatment of prostate cancer. *J Steroid Biochem* 1986; 24: 139-46.
- Dawson L, Chow E, Morton G. Fulminant hepatic failure associated with bicalutamide. *Urology* 1997; 49: 283-4.
- Kaisay AV. Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex: Prostate 1994; (Suppl 5:27-33).

