

ADENOCARCINOMA DE PROSTATA, ESTADIO D₂, 130 PACIENTES TRATADOS CON CASTRACION QUIMICA MAS FLUTAMIDA

(En el Centro Hospitalario de la Universidad Laval, Quebec, Canadá)

Dr. Turina, Enrique Guillermo

Resumen

Desde marzo de 1982 se realiza un tratamiento para el adenocarcinoma de prostata combinando la castración química -lograda con agonistas del factor de liberación de la hormona luteinizante (LHRH)- o quirúrgica, y el antiandrógeno flutamida.

Ciento treinta pacientes con más de 2 años de tratamiento, comenzando en estadio D y sin manipulación hormonal previa, son analizados.

Se observó una respuesta inicial positiva en más de 90 % de los pacientes, con una tasa de mortalidad inferior a 50 % luego de 3 años de tratamiento, pero con significativas diferencias entre los primeros 20 pacientes del grupo y los últimos 20.

El grado de diseminación de la enfermedad al inicio de la terapia sería el factor principal de esas diferencias, pero las expectativas de médicos y pacientes podrían crear también modificaciones en el tiempo y en la calidad de las respuestas objetivas logradas.

Introducción

Desde marzo de 1982, en el Centro Hospitalario de la Universidad Laval, Quebec, Canadá, un grupo de profesionales dirigidos por el Prof. Fernand Labrie realiza un tratamiento para el adenocarcinoma de próstata, que combina la castración lograda por medios químicos, mediante un análogo del factor de liberación de la hormona luteinizante (LHRH), y un antiandrógeno puro, la flutamida.

Luego del descubrimiento de la LHRH, en la década del '70, se realizaron estudios tendientes a obtener sustancias análogas con mayor vida media y potencia, dirigidas a tratar pacientes con infertilidad e hipogonadismos: se estaba estimulando la producción de una hormona (LH) que a su vez estimula la función testicular. Trabajando en esta línea, el grupo dirigido por Labrie⁽¹⁾ halló que estas nuevas hormonas producían una primera etapa de efectiva estimulación, con la consiguiente traducción de un aumento sérico de la testosterona plasmática. Pero pasadas 2 semanas, sobrevinía una segunda etapa de reducción de la producción testicular de testosterona, similar a la de un paciente orquiectomizado, en forma permanente, en tanto se siguiera inyectando la hormona análoga de LHRH.

Paralelamente, el dosaje de la LH plasmática no mostraba prácticamente cambios en relación a los basales, lo que se interpretó como una pérdida de su capacidad biológica, por mecanismos aún no bien dilucidados.

Pasando a utilizar entonces esta propiedad de los análogos de LHRH, fue comenzado el tratamiento en pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata, verificándose clínicamente una primera etapa de incremento de los signos y síntomas de la neoplasia, seguida luego de una segunda etapa en la que se observan los mismos beneficios que brinda la castración quirúrgica.⁽¹⁾

Por otra parte, la investigación del porqué de la recaída en pacientes con cáncer prostático inicialmente favorecidos con la castración (así como la progresión sin ninguna respuesta inicial favorable en cerca de 20 % de los enfermos), permitió demostrar que en tanto la caída sérica de testosterona luego de la castración es de 95 % de los valores basales, en el interior de la célula prostática, la dihidrotestosterona, que es el metabolito activo que media en el crecimiento celular, permanece en 50 % de los valores basales.⁽¹⁾

GRAFICO 1

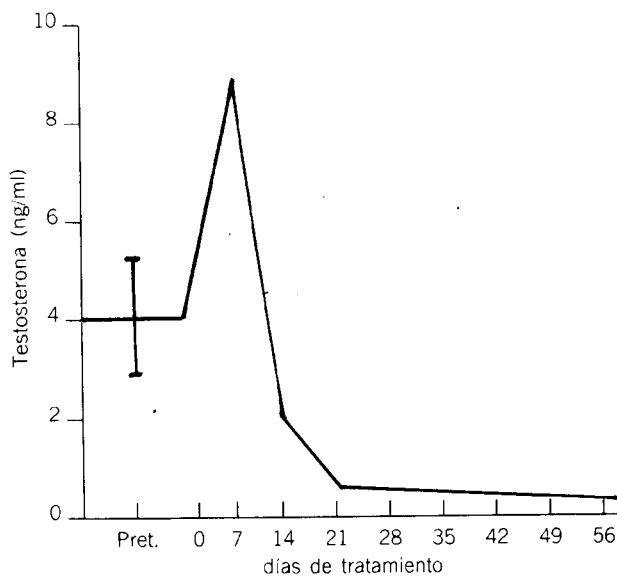
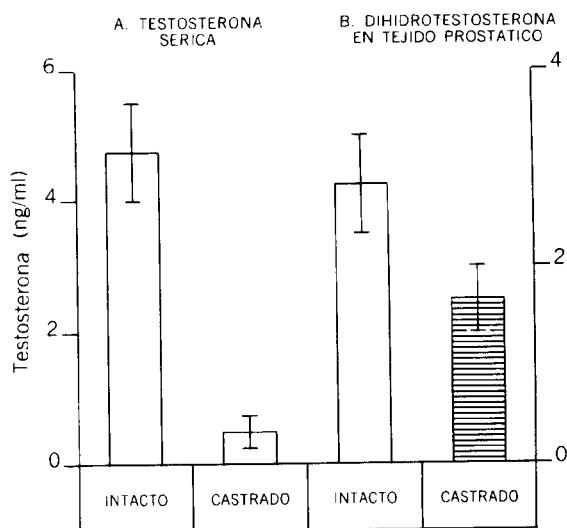


GRAFICO 2

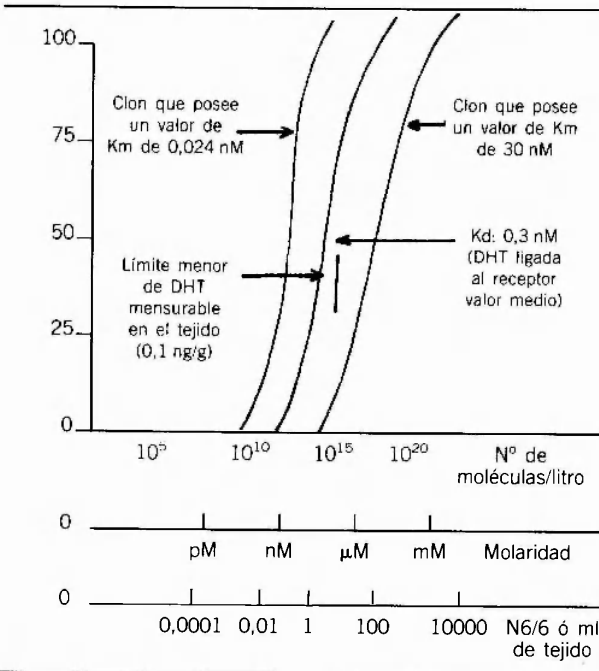


Comentador: Dr. Scorticati.
Leído en la Reunión Científica del 26 de mayo de 1988

Este hallazgo sugirió que la persistencia de andrógenos de origen suprarrenal, capaces de ser transformados en DHT por el metabolismo de la célula prostática, podían jugar un rol significativo en la falta de respuesta o en la recaída luego de la castración.

La utilización de los antiandrógenos puros, no hormonales, al bloquear los receptores celulares de la célula prostática permite una reducción de la DHT en su interior a valores aproximados a 10 % del basal.⁽⁴⁾ La importancia de esta reducción en la cantidad de DHT en la célula tumoral se muestra en el siguiente gráfico:

GRAFICO 3



Curvas de dosis-respuesta de dos clones de células androgenosensitivas en carcinoma mamario de ratón SC 15. Se compara a la afinidad media habitual de ligadura de DHT al receptor androgénico.

Distintos clones celulares varían en su afinidad a la DHT, para lograr su media de crecimiento, evidenciándose que niveles hormonales menores a los límites de detección para los análisis corrientes (0,1 ng/ml o g de tejido) dejan un importante número de moléculas de DHT con capacidad de estimulación en células hipersensibles (curva de la izquierda).⁽⁴⁾

Por todo lo expuesto, la combinación de la castración (química o quirúrgica) con un antiandrógeno puro no hormonal, ofrece en teoría una reducción significativa de la estimulación de DHT sobre el crecimiento de la célula tumoral, comparado al efecto que logramos con la castración sola.

Los resultados que pude hallar en la práctica en pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadio D₂ sin tratamiento hormonal previo son los que examinaremos a continuación.

Material y métodos

Ciento treinta pacientes con adenocarcinoma de próstata histológicamente probado, en estadio D₂, que no habían recibido tratamiento hormonal previo, habían comenzado el tratamiento en junio de 1985, por lo que esta evaluación se realiza en pacientes con al menos 2 años de tratamiento.

Luego de firmar una fórmula de consentimiento, los pacientes comenzaron un tratamiento combinando un agonista LHRH -(D-trp⁶, des-gly-NH₂10) LHRH etilamida-, con el antiandrógeno flutamida.

Diez pacientes fueron tratados con castración quirúrgica en lugar del agonista LHRH, en tanto algunos recibieron otro an-

tiandrógeno no hormonal, RU 23908, reemplazado desde junio de 1983 por haberse encontrado numerosos casos de efectos secundarios visuales.

El agonista LHRH fue inyectado subcutáneamente en la dosis de 500 µg diarios, durante el primer mes de tratamiento, con reducción de la dosis a 250 µg luego. La flutamida fue suministrada oralmente 3 veces al día en dosis de 250 mg por comprimido, comenzando un día antes de la primera inyección del agonista LHRH.

Una completa evaluación clínica, urológica, bioquímica y radiológica de los pacientes fue realizada antes de comenzar el tratamiento descrito. La evaluación inicial incluyó la historia clínica, examen físico, laboratorio, centellografía ósea total, ecografía abdominal, radiología simple de tórax, pelvis y columna lumbosacra, y en algunos pacientes se efectuó urograma excretor, ecografía prostática y tomografía computada abdominopélvica.

Se realizaron evaluaciones similares en los meses 3, 6, 12 y luego en cada semestre.

Se utilizaron los criterios de U. S. National Prostatic Cancer Project para calificar la respuesta objetiva al tratamiento.

Resultados

La evaluación histológica efectuada entre los 130 pacientes mostró 19 con tejido bien diferenciado (15 %), 64 moderadamente diferenciado (49 %), y 44 pobremente diferenciado (34 %). En 3 pacientes no se informó el grado histológico del adenocarcinoma prostático.

CUADRO 1
Histología

Bien diferenciados	19 (15 %)
Moderadamente diferenciados	64 (49 %)
Pobremente diferenciados	44 (34 %)
Sin informar grado	3

Las mejores respuestas obtenidas fueron:

- regresión completa en 38 pacientes (29 %);
- regresión parcial en 42 pacientes (32 %);
- estabilización en 40 pacientes (31 %);
- progresión en 10 pacientes (7,7 %).

Entre los 10 pacientes en los que se observó progresión, la histología era pobremente diferenciada en 8 y moderada en los otros 2.

De todas formas, pacientes con respuesta inicial favorable, presentaron recaída en controles posteriores (mes 6, 12 ó posteriormente).

Por eso el siguiente parámetro a evaluar es la tasa de mortalidad:

- durante el primer año fallecieron 12 enfermos (9,2 %);
- durante el segundo año fallecieron 37 enfermos (28,4 %);
- durante el tercer año, con 70 pacientes evaluables, fallecieron 30 (43 %);
- durante el cuarto año, con 29 pacientes evaluables, fallecieron 16 (55 %).

Entre los 13 pacientes que llevaban más de 4 años de tratamiento y vivos, 7 presentaban recaída de la neoplasia; 6 pacientes (20,7 %) continuaban con una respuesta continuada favorable con más de 4 años de tratamiento.

Entre los 10 pacientes que presentaron progresión, se verificó de todos modos alguna respuesta en parámetros subjetivos (dolor, performance) y objetivos (fosfatasa prostática) en 7 de ellos. Dos pacientes sobrevivieron períodos extensos (29 y 31 meses, respectivamente) en tanto el resto había fallecido en pocos meses.

Un hallazgo significativo en la respuesta de los 130 pacientes analizados, lo constituye el comparar los primeros 20 pacientes del grupo, que comenzaron la terapia entre marzo de 1982 y febrero de 1983 (esto es, más de 52 meses cuando efectuó mi evaluación de las historias clínicas en junio de 1987), y el subgrupo de los últimos 20 pacientes, que comenzaron el tratamiento entre febrero y junio de 1985, esto es, entre 24 y 28 meses de evolución en junio de 1987.

Subgrupo 1

Nº	Comenzó	Histología	Nº de lesiones	Mejor respuesta	Progresión mes	Fallecidos mes
1	3/82	Pobre	5	RC	30	39
2	7/82	Mod.	1	Est.	18	49
3	8/82	Bien	4	Est.	—	Vivo
4	9/82	Mod.	Disem.	RC	—	Vivo
5	9/82	Pobre	Disem.	RP	28	43
6	9/82	Bien	5	RC	—	Vivo
7	9/82	Mod.	Disem.	RP	30	34
8	10/82	Mod.	1	RC	—	Vivo
9	10/82	Mod.	Disem.	RC	22	41
10	10/82	Mod.	12	RC	30	Vivo
11	11/82	Bien	1	RC	—	Aband. mes 48
12	11/82	Pobre	8	RC	24	37
13	11/82	Pobre	Disem.	RP	18	21
14	11/82	Mod.	3	RP	36	Vivo
15	11/82	Mod.	13	Est.	21	25
16	11/82	Pobre	Disem.	Prog.	—	8
17	12/82	?	10	Est.	30	32
18	12/82	Mod.	3	RC	—	Vivo
19	12/82	Pobre	1	RP	18	33
20	1/83	Pobre	1	RC	48	Vivo

En el subgrupo 1 había aún 9 sobrevivientes. Entre los 11 fallecidos, solamente 2 no habían superado los 24 meses de sobrevida. En el subgrupo 2, restaban sólo 7 pacientes con vida. Doce de los 13 pacientes fallecidos no habían superado los 24 meses de tratamiento.

La búsqueda de diferencias que permiten explicar esta diferencia, permite comprobar que 7 pacientes del primer grupo (35 %) tenían histología pobremente diferenciada contra 8 del segundo (40 %).

Se observó progresión en 1 paciente del primer subgrupo (5 %) contra 2 del otro subgrupo (10 %).

Pero el estudio de las lesiones en el mes 0, mostró franca diseminación ósea (más de 15 lesiones) en 6 pacientes del subgrupo 1 (30 %) contra 11 pacientes del subgrupo 2 (55 %).

Discusión

El tratamiento combinado brinda, desde el punto de vista teórico, una terapéutica más completa destinada a combatir en forma paliativa el adenocarcinoma de próstata. Es vastamente aceptado que la recaída de esta enfermedad, en un paciente ya sometido a una castración, puede ser tratada, aunque con éxito dispar y sólo temporario, con otras terapias basadas en un efecto hormonal, buscándose así contrarrestar la influencia de andrógenos suprarrenales sobre el crecimiento tumoral. Cuando esta conducta es aceptada por la mayoría de nuestros urólogos, la idea es que la progresión no implica necesariamente una absoluta hormonoin sensibilidad.

Si consideramos que ésta es una conducta correcta, la discusión se traslada a demostrar cuáles son las drogas más eficaces para añadir a la castración, y en qué momento debe ser iniciada esta terapia complementaria.

La utilización de análogos de LHRH ha demostrado cumplir eficazmente el efecto castración; pero el temporal aumento que se produce en la testosterona sérica, empeorando la enfermedad, obliga indiscutiblemente, al menos durante las primeras semanas, a combinar una medicación antiandrogénica. Los análogos LHRH presentan ventajas de orden psicológico sobre la orquiectomía, pero el inconveniente actual de un alto costo y la necesidad de una inyección diaria, problema este último que podrá ser superado con el desarrollo de drogas de depósito que ya se hallan en fase III de experimentación.

Los estrógenos presentan el inconveniente de sus efectos secundarios de sobrecarga hídrica. Tal vez el más importante argumento que ha llevado a la escuela norteamericana a retra-

Subgrupo 2

Nº	Comenzó	Histología	Nº de lesiones	Mejor respuesta	Progresión mes	Fallecidos mes
1	2/85	Pobre	6	RP	v 18	Vivo
2	2/85	Bien	3	RP	10	13
3	2/85	Pobre	Disem.	RP	12	27
4	2/85	Pobre	Disem.	RP	12	14
5	3/85	Mod.	Disem.	Est.	12	21
6	3/85	Bien	7	RP	9	14
7	3/85	Mod.	Disem.	RP	24	Vivo
8	3/85	Pobre	Disem.	RP	12	23
9	4/85	Bien	4	RP	—	Vivo
10	4/85	Bien	5	Prog	—	21
11	4/85	Mod.	Disem.	RP	15	18
12	4/85	Mod.	Disem.	Est.	—	11 (IAM)
13	4/85	Bien	3	RC	—	Vivo
14	4/85	Mod.	Disem.	Est.	12	18
15	4/85	Pobre	Disem.	Est.	15	Vivo
16	4/85	Mod.	3	RC	—	Vivo
17	5/85	Mod.	1	Est.	15	Vivo
18	5/85	Pobre	Disem.	Prog.	—	10
19	5/85	Pobre	9	Est.	6	15
20	6/85	Pobre	Disem.	RP	8	12

sar el comienzo de la terapia hormonal, esperando la aparición del dolor metastásico, ha sido la morbimortalidad de una medicación que, usada en largos períodos, puede incluso reducir la expectativa de vida respecto de los pacientes no tratados hasta los estadios más avanzados.

En relación a las drogas denominadas antiandrogénicas, es preferible el uso de las sustancias no hormonales (antiandrógenos puros), para cumplir más estrictamente el bloqueo celular que reduzca con la mayor eficacia la dihidrotestosterona intracelular. Los efectos secundarios provocados son generalmente bien tolerados o contrarrestables, de orden digestivo.

En la práctica, con la terapia antiandrogénica combinada, en el Centro Hospitalario de la Universidad Laval, en Quebec, Canadá, se han logrado los mejores resultados publicados a la fecha en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata en estadio D₂.

He hecho referencia al hallazgo de diferencias significativas entre los resultados obtenidos en los primeros pacientes, comparados con los últimos 20, del total de enfermos entre los que realicé mi estudio. Hay varias razones que pueden explicar estas diferencias en pacientes tratados de la misma forma y en el mismo centro, y que puede explicar entonces estadísticas dispares que han sido publicadas en otros centros mundiales. En primer lugar, hay un cambio en la población en estudio: el ingreso al protocolo de enfermos con enfermedad más avanzada (atraídos por la difusión pública de los primeros excelentes resultados), redujo el tiempo de eficacia de la terapia, a pesar de no haber diferencias significativas en la primera evaluación, que siguió siendo positiva en 90 % de los pacientes. Este es un argumento a considerar cuando se debe elegir el inicio de la terapia (tratamiento en todo paciente con enfermedad avanzada versus tratamiento en etapa dolorosa del estadio D₂).

En segundo lugar, es probable que se haya producido un cambio en la expectativa en el tratamiento, cuando comparamos los dos subgrupos: entre los primeros pacientes, efectuar una terapia que en el plano teórico cubre en forma casi absoluta la influencia hormonal sobre el crecimiento tumoral, les brindaba una confianza superior de verse libres de progresión por muchos años. El segundo subgrupo inició su terapia en conocimiento de la recaída producida en algunos pacientes, lo cual reducía su esperanza de vida.

Cuando aún no tenemos respuesta a la influencia de diversos factores psicológicos (estrés, esperanza de vida, etc.), sobre el crecimiento tumoral, podemos de todas formas esperar diferentes resultados en un mismo tratamiento si se utilizan distintos métodos para suministrarlo. El grupo de pacientes analizados comenzó su terapia luego de una completa explicación teórica

de los fundamentos de la misma, existiendo entre los médicos y los propios enfermos la creencia de estar realizando la mejor terapia posible. Resulta lógico obtener superiores resultados bajo estas condiciones, que cuando se sigue una medicación randomizada y con método doble ciego.

La valoración objetiva de una nueva droga exige su comparación con las preexistentes mediante esas técnicas. Pero los mejores resultados son logrados cuando se utilizan todos los recursos terapéuticos, y la mejor expectativa del profesional y del paciente no puede ser dejada de lado.

Bibliografía

1. Labrie, F.; Dupont, A., y Bélanger, A.: "Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer". *Important Advances in Oncology*, 1:193-217, 1985.
2. Faure, N.; Labrie, F.; Lemay, A.; Bélanger, A.; Gourdeau, Y.; Laroche, B.; Robert, G.: "Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormonereleasing hormone (LHRH) agonist in adult men". *Fertil. Steril.*, 37:416-424, 1982.
3. Geller, J.; Albert, J.; Yen, S. C. C.: "Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate". *Urology*, 12:537-541, 1978.
4. Labrie, F., y Veilleux, R. (1986): "The Prostate", en prensa.