

Hormonoterapia y sobrevida en el adenocarcinoma de próstata

Dres. Turina, Enrique Guillermo; Bernstein Hahn; León I.

RESUMEN

Se presentan nueve pacientes portadores de un adenocarcinoma de próstata avanzado que se encontraban incapacitados para desenvolverse debido al estado de su neoplasia, a los cuales se les instituyó hormonoterapia de diverso tipo.

Se informa de la evolución de cada caso, discutiendo además las distintas opiniones acerca de lo que puede esperarse de esta terapéutica en términos de sobrevida y mejoría de los síntomas.

(Revista Argentina de Urología, 55: pág.98,1990)

Palabras Clave: **Próstata adenocarcinoma - Hormonoterapia.**

INTRODUCCION

En 1941, con los trabajos publicados por C. Huggins, quedó científicamente demostrado que el adenocarcinoma de próstata puede ser eficazmente tratado, en forma paliativa, mediante la deprivación de hormona masculina (10, 5, 15). Desde entonces se han logrado, con la hormonoterapia, remisiones de la neoplasia pocas veces completas, pero con frecuencia parciales, o bien se ha logrado estabilizar un tumor ya diseminado, durante varios meses, incluso algunos pocos años. Por este motivo, más allá de las diferentes modalidades terapéuticas que se han propuesto en el último medio siglo, cualquier forma de manipulación hormonal que logre descender la testosterona plasmática al nivel de la castración quirúrgica, permite obtener satisfactorias respuestas en pacientes ya incurables (7, 26, 23).

Aceptado entonces el uso de la deprivación androgénica por su alivio de cuadros obstructivos urinarios, así como en el dolor metastásico, no hay un

consenso unánime, por el contrario, en cuanto al significado sobre la sobrevida que el tratamiento logra, comparándolo con la historia natural de la enfermedad (9, 21, 27).

En 1950, Nesbit y Baum (17) publicaron un estudio realizado sobre 1818 pacientes portadores de un cáncer de próstata, comparando la sobrevida obtenida en aquellos tratados con hormonoterapia con los no tratados. La conclusión a la que arribaron fue favorable a la utilización del tratamiento hormonoprivo.

Sin embargo, este estudio fue criticado por haber tomado como grupo control a pacientes de décadas anteriores (1920 y 1930). El cambio en la sobrevida no sólo pudo haber variado por la utilización del tratamiento hormonal, sino que la introducción de los antibióticos, nacidos en los años '40, modificaron sustancialmente las expectativas de vida de la población en general. (16)

En 1967, el grupo cooperativo de investigaciones urológicas VACURG, publicó las primeras conclusiones de un gran estudio randomizado que permitió

comparar pacientes tratados con estrógenos, orquiectomizados o bien tratados sólo con placebo (2, 4). Observaron de este modo como el tratamiento hormonal demoraba la progresión de la neoplasia del estadio III al IV, pero no hallaron diferencias significativas de la supervivencia global entre pacientes tratados con placebo y los sometidos a estrogénoterapia (25).

Años más tarde, Blackard (2, 24), quien había participado en el estudio cooperativo, cuestionó tales conclusiones, por hallar que pacientes de la rama placebo habían recibido finalmente algún tratamiento hormonal, en etapas más avanzadas.

En la década del '80, Labrie y colaboradores (12, 13, 14) publicaron numerosos informes en los que muestran que sus pacientes, tratados con la combinación terapéutica de la castración química (o quirúrgica) más el agregado de antiandrógenos no hormonales, les ha permitido una supervivencia significativamente mayor que la obtenida mediante otras variantes de tratamiento, de acuerdo con la literatura consultada. Pero este estudio debe ser nuevamente criticado por no presentar un grupo randomizado, que permita comparar pacientes en el mismo Centro y bajo los mismos criterios de evaluación.

Buscando verificar los resultados del tratamiento combinado, y compararlos con las terapias tradicionales, comenzaron numerosos estudios randomizados y doble ciego. De esta manera, Brisset (3) informó en 1986 no haber hallado diferencias significativas en la supervivencia de pacientes tratados con castración más anandrón o con castración más placebo. Si halló una mejor calidad de vida en la rama tratada con el antiandrógeno. En su comentario de las conclusiones, este autor no se sorprende de la ausencia de diferencias en términos de supervivencia, pues a su criterio ninguna variante de manipulación hormonal ha prolongado la expectativa de vida de la historia natural de la enfermedad.

Por razones éticas, resulta imposible realizar estudios randomizados en donde una rama de pacientes quede sin recibir ningún tratamiento hasta el óbito. Por ese motivo, continúa pendiente la respuesta sobre los beneficios del tratamiento hormonal en términos de supervivencia.

Sin embargo, hemos creído útil investigar la respuesta de pacientes cuya terapia hormonal fue iniciada, por diversas razones, en un estado sumamente avanzado de la enfermedad, de modo que la historia

natural de la enfermedad ya los había llevado a un período final, hospitalizados, con un pronóstico grave de vida.

MATERIAL Y METODO

Se consideraron pacientes valorados en la categoría 3 de la escala de Karnofsky, definida como una situación en la que los enfermos se hallan incapaces de desenvolverse por sí mismos a causa de la enfermedad, requiriendo hospitalización, y pudiendo la enfermedad progresar rápidamente.

En esta situación, se incluyeron pacientes que nunca hubieran recibido manipulación hormonal o bien que la hubieran abandonado por diversos motivos cuando se encontraban en otra etapa de la enfermedad.

Todos los pacientes presentaron el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata histológicamente probado. En 6 pacientes el diagnóstico fue obtenido cuando ya se encontraban en su etapa más avanzada (internados con diagnóstico de "síndrome de impregnación", sin conocerse la causa hasta ese momento), en tanto otros 3 pacientes ya habían sido previamente diagnosticados.

Se realizó una completa valoración de los enfermos mediante examen físico, laboratorio, radiología simple. Se practicó una centellografía ósea de cuerpo entero en 7 pacientes, excluyéndose a 2 pacientes que iniciaron su tratamiento en forma inmediata por presentar una muy avanzada insuficiencia renal (creatinina mayor a 10 mg% para valores normales inferiores a 1,4 mg%).

Nuevas evaluaciones fueron realizadas al mes y al tercer mes mediante examen físico y laboratorio, agregando al sexto mes una nueva valoración centellográfica y radiológica, y reiterada cada semestre posteriormente. De esta forma se realizó cada 6 meses una valoración objetiva de acuerdo a los criterios del Proyecto Nacional para el Cáncer de Próstata (NPCP) (22).

En los 2 pacientes con avanzada insuficiencia renal se comenzó un tratamiento con 500 mg. diarios de difosfato de dietildioxiestilbestrol diluidos en 250cc de dextrosa al 5%, por vía endovenosa durante siete días, pasando luego a la vía oral con 75 mg.

diarios del mismo estrógeno, divididos en tres ingestas.

Otros 5 pacientes fueron sometidos a una orquidectomía bilateral bajo anestesia local, con la adición del antiandrógeno flutamida en dosis de 750 mg divididos en tres tomas, a partir del día quirúrgico en 4 de ellos y luego de 10 meses de la operación en el quinto paciente.

2 pacientes comenzaron una terapia con agonistas LHRH de depósito, recibiendo 3.6 mg. inyectados por vía subcutánea cada 28 días, más el antiandrógeno flutamida por vía oral, comenzando junto con la primer inyección, en dosis diaria de 750 mg. divididos en tres tomas.

RESULTADOS

Estudiadas 162 historias clínicas de pacientes portadores de un adenocarcinoma de próstata, hallamos 9 pacientes (5.5%) encuadrados en los elementos descritos anteriormente (Categoría Karnofsky 3, sin estar tratados con alguna variante de hormonoterapia, anatomía patológica disponible previo al inicio del tratamiento).

Paciente 1: E. C., 71 años. Internado en febrero de 1986 con talla vesical efectuada por retención urinaria e imposibilidad de cateterizar la uretra, avanzada anemia (hemoglobina inferior a 10gr.) y dolores óseos generalizados. Efectuada la biopsia, se demostró adenocarcinoma de próstata medianamente diferenciado. Practicada la orquidectomía bilateral, logró micción espontánea antes del tercer mes. Al décimo mes se agregó flutamida oral, 250mg tres veces por día. La mejor respuesta fue regresión parcial hasta el mes 30, cuando se detectó progresión a nivel óseo y posteriormente a nivel local. Inició radioterapia pelviana. Continúa vivo, en progresión, luego del mes 36 de la orquidectomía.

Paciente 2: F. F., 74 años. Internado en marzo de 1986 con avanzada anemia (Hb menor 10g.), intensos dolores óseos, presentó retención completa de orina por lo que fue cateterizado, obteniéndose el diagnóstico mediante biopsia: tumor bien diferenciado. Comenzó simultáneamente flutamida oral 750

mg. diarios, con la realización de orquidectomía bilateral. Recuperó la micción espontánea, en tanto los dolores se redujeron hasta permitirle la normal deambulacion con analgésicos no narcóticos. Mejor respuesta: estable. Progresión al año, falleciendo antes del mes 18.

Paciente 3: G. I., 78 años. Internado con fractura patológica de fémur izquierdo en agosto de 1986, paraparesia, avanzada anemia, intensos dolores óseos. Biopsiado, se halló un tumor bien diferenciado. Se practicó orquidectomía bilateral, comenzando con ingesta oral de flutamida 750mg. diarios. Recuperó la deambulacion, con reducción del dolor, controlado con analgésicos no narcóticos, y disminución sin normalización de las fosfatasas. Con respuesta estable, se perdió su seguimiento luego del mes 8.

Paciente 4: M. R., 61 años. Paciente al que se le halló trozos de adenocarcinoma de próstata medianamente diferenciado en el estudio de adenomectomía prostática por resección transuretral cinco años antes. Internado en setiembre de 1987 con avanzada insuficiencia renal (mayor de 10mg. de creatinina), desorientado en tiempo y espacio, sin reversión de la IR con sonda vesical. Comenzó 500mg. diarios de difosfato de dietildioxiestilbestrol (DES) endovenosos, con reducción de las cifras de insuficiencia renal, recuperando el estado de conciencia. Continuó al séptimo día con 750mg. diarios de fosfato de DES orales. Luego del mes 12, presentaba regresión parcial del tumor local (no se valora centellograffa por no haberse practicado antes de iniciar la terapia), insuficiencia renal leve crónica (creatinina inferior a 2mg%) y deambulacion normal.

Paciente 5: H. C., 78 años. En 1981 se le practicó adenomectomía prostática, hallándose un sector con adenocarcinoma de próstata bien diferenciado. No inició terapia alguna. En noviembre de 1987, a los 78 años de edad, es internado con retención urinaria que requirió talla vesical por no lograr franquearse la uretra, anemia avanzada y moderada insuficiencia renal (creatinina mayor a 2mg.%). Intensos dolores óseos con pobre respuesta a analgésicos opiáceos. Se practicó orquidectomía bilateral comenzando la ingesta de antiandrógenos simultáneamente. Recu-

peró la micción espontánea antes del segundo mes, con normalización de la función renal y reducción del dolor, controlable con analgésicos no narcóticos. Con mejor respuesta objetiva: regresión parcial, luego del mes 18 presentó progresión por lo que comenzó radioterapia sobre focos óseos.

Paciente 6: E. R., 60 años. Internado en diciembre de 1987 por intenso dolor óseo, avanzada anemia, retención urinaria. Por biopsia se diagnosticó tumor medianamente diferenciado de próstata. Previo a la orquiectomía, presentó paraplejía. Inició flutamida 750mg. diarios desde el día de la castración quirúrgica. Se colocó al tercer mes corsé de yeso dorsolumbar, dejando una ventana a nivel de primera vértebra lumbar para practicar radioterapia.

Al sexto mes presentaba regresión parcial, sin dolor, normalización de fosfatasas. Al octavo mes recuperó la micción espontánea, y al mes siguiente deambulaba sólo, sin muletas. Luego del año continuaba en regresión parcial.

Paciente 7: N. K., 81 años. Hospitalizado con intensos dolores óseos, paraparesia, retención urinaria y avanzada anemia. Se diagnosticó por biopsia tumor medianamente diferenciado. Comenzó terapia con agonistas LHRH de depósito, 3.6mg subcutáneos cada 28 días, en marzo de 1988, más el antiandrógeno flutamida, 750mg. diarios.

Recuperó la micción espontánea al segundo mes, con normalización de fosfatasas, reducción del dolor controlable con analgésicos no narcóticos. La mejor respuesta objetiva fue regresión parcial.

Luego del mes 12 presentó evidencias de progresión, aún controlable con analgésicos narcóticos.

Paciente 8: D. B., 90 años. Internado con avanzada insuficiencia renal (creatinina mayor a 10mg. sin mejoría con sonda permanente), un mes más tarde de diagnosticarse por biopsia un tumor bien diferenciado de próstata, en mayo de 1988 (se encontraba completando estudios de estadificación). Comenzó 500mg. diarios endovenosos de DES, sin recuperar la lucidez, manteniendo valores de avanzada insuficiencia renal y escasa respuesta diurética. Al quinto día de tratamiento falleció.

Paciente 9: H. G., 70 años. Hospitalizado en junio de 1988 con avanzada anemia, intensos dolores

óseos y pelvis congelada. Se diagnosticó por biopsia neoplasia bien diferenciada de próstata. Comenzó agonistas LHRH de depósito, 3.6mg. subcutáneos cada 28 días, más flutamida oral 750mg. diarios. Al año se encontraba en regresión parcial, libre de dolor con total normalización al examen prostático.

DISCUSION

El cáncer de próstata ocupa en Estados Unidos la segunda causa de mortalidad por neoplasias (1). Sin embargo, pocos cambios ha habido en las últimas décadas tendientes a lograr el diagnóstico en etapas curables, ya mediante cirugía radical o radioterapia. Superado el estadio B1, gran número de pacientes verán avanzar su tumor hasta su completa diseminación, independientemente de la terapia utilizada (1, 6, 8, 11, 18).

Por este motivo, numerosos autores proponen posponer la hormonoterapia a una etapa avanzada y sintomática, para utilizar sus beneficios paliativos, conscientes de que la demora no significará una menor sobrevida para el paciente (18, 19, 20, 28).

Pero una vez iniciada la hormonoterapia, poco se conoce su real efecto sobre la sobrevida de los pacientes, aunque se supone que es muy poco el aporte brindado por la misma. Se considera así que la utilidad del tratamiento es sólo una posibilidad de paliar el dolor, e incluso de desobstruir al paciente, durante algunos meses o, en el mejor de los casos, pocos años.

Nosotros no podemos disentir con esta pequeña serie sobre cuál es el momento más apropiado para comenzar la deprivación hormonal.

Pero creemos haber seleccionado un grupo de pacientes cuya falta de tratamiento los hubiera conducido en muy pocos días o semanas al óbito. Habiendo comenzado en tal momento una terapia, independientemente de las distintas variantes utilizadas, que parecen ser igualmente efectivas, 7 de 9 pacientes han superado el año de sobrevida y aún no se ha alcanzado la media.

Pensamos que esta serie presentada puese obrar como un estímulo para que otros colegas revean sus estadísticas, con el fin de encontrar pacientes con iguales características (categoría Karnofsky 3 provocada por la neoplasia, sin haber sido aún tratados mediante algún método de deprivación hormonal, o incluso cuando hubieran hecho abandono de la tera-

pia antes de su progresión). El hallazgo de un 5.5% de nuestros pacientes en esta etapa evolutiva sugiere que en nuestro medio, no es infrecuente que un paciente llegue a un período terminal sin que se haya efectuado el diagnóstico etiológico de su "síndrome de impregnación".

De esta forma, si los resultados son acordes con nuestra experiencia, se podrá contar con una importante estadística que aclare un punto aún oscuro entre los urólogos desde hace medio siglo, esto es, cuál es el aporte en términos de sobrevida, que la hormonoterapia brinda al paciente portador de un adenocarcinoma de próstata avanzado.

BIBLIOGRAFIA

1. Bagshaw, Malcolm; Ray, G. and Cox, R.: "Long-term results in radiotherapy of prostatic cancer". Khoury-Murphy (eds). Progress in Clinical and Biological Research 243 B:107; 1987.
2. Blackard, C. E.: "The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of carcinoma of the prostate. A review". Cancer Chemoth 59: 225; 1975.
3. Brisset, Jean M.; Boccon Gibod, L.; Botto, H. and al.: "Anandron (RU 23908) associated to surgical castration in previously untreated stage D2 prostate cancer: a multicenter comparative study of two doses of the drug and of a placebo". PR CLIN BIOL RES 243 A: 411; 1987.
4. Byar, D. P.: "The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate". Cancer 32: 1126; 1973.
5. Catalona, W. J. and Scott, W. W.: "Carcinoma of the prostate". In Harrison J. H., Gittes, R. F., Perlmutter A. D., Stamey, T.A., Walsh, P. C. (eds). Campbell's Urology 1085; 1979.
6. Elder, J.S.; Jewett, H. J. and Walsh, P. C.: "Radical perineal prostatectomy for clinical stage B2 carcinoma of the prostate". J. Urol 127: 704; 1982.
7. Fair, Williams R.: "Hormonal therapy of advanced prostatic cancer". J. Urol 136: 653; 1986.
8. Hall, R. R.: "Deferred hormone treatment in prostatic cancer". PR CLIN BIOL RES 243 B: 439; 1987.
9. Hanash Kamal A.: "Natural history of prostatic cancer". PR CLIN BIOL RES 243 B: 289; 1987.
10. Huggins Charles and Hodges C. V.: "Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate". Cancer Res 1: 293; 1941.
11. Jardin, A.: "Primary treatment of stage C and D prostatic cancer: conclusions". PR CLIN BIOL RES 243 B: 455; 1987.
12. Labrie, F.; Dupont, A.; Bélanger, A.: "Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer". In De Vita, Hellman, Rosenberg (eds). Important advances in oncology: 1933; 1985.
13. Labrie, F.; Luthy, I.; Veilleux, R. and al.: "New concepts on the androgen sensitivity of prostate cancer". PR CLIN BIOL RES 243 A: 145; 1987.
14. Labrie, F.; Dupont, A.; Cusan, L.; Manhes, G.; Emond, J.; Monfette, G.; Turina, E.: "Combination therapy with Flutamide: six year clinical experience". Abstract 855, XXI Congress of the International Society of Urology, Buenos Aires; 1988.
15. Murphy, G. P.; Slack, N. H.; Karr, J. P.: "National history, staging and grading of prostatic cancer". In. Janadpourn (ed). Principles and management of urologic cancer. 355; 1983.
16. Muzio, Alberto: "Tesis de Doctorado. Cáncer de la próstata". Tomo V Universidad Nacional de Buenos Aires, Facultad de Medicina; 1986.
17. Nesbit, R. and Baum, W.: "Endocrine control of prostatic carcinoma" JAMA, 143: 1317; 1950.
18. Paulson, D. F.; Hodge, G.; Hin Shaw, W. and the Uro-oncology research group: "Radiation therapy versus delayed androgen deprivation for stage C carcinoma of the prostate". J. Urol 131: 901; 1984.
19. Resnick, M. I. and al.: "Treatment of stage IV carcinoma of the prostate". Urol Clin N Am 2: 141; 1978.
20. Robinson, M. R.: "Complete androgen blockade: the EORTC experience comparing orchidectomy versus orchidectomy plus cyproterone acetate versus low dose stilbestrol in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate". PR CLIN BIOL RES 243 A: 383; 1987.
21. Schröder, Fritz: "Aspects of epidemiology, pathogenesis and natural history of prostatic cancer".

ANANDRON[®]

NILUTAMIDA

La promesa de un nuevo horizonte
para el paciente con
cáncer de próstata avanzado



Se administra 2,5 mg una vez al día
química o quirúrgica.

ROUSSEL





UROSEPTAL

Norfloxacin Bagó

Antiséptico
urinario



*Acción selectiva sobre la
vía urinaria.*



*Presentación por 10
comprimidos para cistitis.*

Fórmula:
Cada comprimido contiene
NORFLOXACINA 400 mg

Presentaciones:
Envases por 10 y 20 comprimidos



ANTIBIOTICOS
Bagó

Si es de Bagó, es mejor.

- cer". In *The Medical Management of Prostatic Cancer*, L. Denis (ed), Springer Verlag: 3; 1988.
22. Slack, N. H.; Murphy, G. P. and NPCP participants: "Criteria for evaluating patient responses to treatment modalities for prostatic cancer". *Urol Clin N Am* 11: 337; 1984.
23. Smith, Joseph A. Jr.: "New methods of endocrine management of prostatic cancer". *J Urol* 137: 1; 1987.
24. Steg, Adolphe: "Is there still place for estrogens in the treatment of advanced prostatic carcinoma?". *PR CLIN BIOL RES* 243 B: 429; 1987.
25. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG): "Factors in the prognosis of carcinoma of the prostate" a cooperative study". *J. Urol* 100: 59; 1968.
26. Walsh, P. C.: "Base fisiológica de la hormonoterapia en el carcinoma de próstata". *Clínicas Urológicas de Norteamérica, Próstata*. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1975,
27. Whitmore, Willet F.: "The natural history of prostatic cancer". *Cancer* 32: 1104; 1973.
28. Zungri, Eduardo; Salvador, J.; Chóchile, G.; Diaz, J.; and Martínez, E.: "Delayed hormonal therapy in advanced prostatic cancer". *PR CLIN BIOL RES* 243 B: 441; 1987.