
EL TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CANCER DE PROSTATA

Dres. Lobel, B.; Cipolla, B.; Labrador, J.

RESUMEN: La hormono-dependencia del Cáncer de próstata y de sus metástasis es bien conocida. La privación hormonal en el hombre acarrea, en el 80% de los pacientes portadores de un Cáncer de próstata metastazado, una regresión de los trastornos y del volumen tumoral. Este tratamiento es por otra parte paliativo, continuando el proceso maligno hacia el 16º mes; dentro de estas formas, la supervivencia media no sobrepasa los 3 años. El escape hormonal siempre es de mal pronóstico, puesto que la mortalidad es del 90% dentro de los 2 años.

No todos los Cánceres de próstata avanzados merecen un tratamiento hormonal, si la enfermedad es poco sintomática y su calidad de vida satisfactoria.

El tratamiento hormonal se impone dentro de las formas sintomáticas: Orquidectomía o análogos de la LHRH son propuestos. El bloqueo androgénico completo (tratamiento combinado) induce más rápidamente la sedación de los trastornos, pero sus inconvenientes y su costo particularmente elevado deben discutirse con cada paciente.

La Estramustina no es un tratamiento de primera línea.

Hoy, ningún criterio permite prever la respuesta al tratamiento.

Las formas hormono-resistentes del Cáncer de próstata, ya sean de inicio o secundarias, son tratadas en otro artículo.

(Rev. Arg. de Urol. Vol.59, Nº 2, Pág. 99, 1994)

Palabras clave: Próstata; Cáncer de próstata; Tratamiento hormonal.

INTRODUCCION

La glándula prostática está bajo la dependencia de los andrógenos testiculares y suprarrenales. La hormonodependencia del Cáncer prostático y de sus metástasis es conocida después de Huggins (4,5), pero el metabolismo celular del tejido metastásico es aún poco conocido.

La hormonoterapia es el tratamiento del Cáncer prostático, habiendo éste excedido la glándula, y más general-

mente, del Cáncer en el estadio metastásico.

La privación hormonal en el hombre determina, en el 80% de los pacientes portadores de un Cáncer de próstata, una regresión de los trastornos y del volumen tumoral. Este tratamiento es, sin embargo, paliativo, ya que el proceso recomienza generalmente al 16º mes y la supervivencia no sobrepasa los 3 años. El escape hormonal y la reanudación del proceso evolutivo son de mal pronóstico, debido a que la mortalidad alcanza el 90% dentro de los 2 años.

La hormonoterapia del Cáncer de próstata es múltiple (Cuadro 1). Concientes de su incapacidad para curar a un paciente con metástasis, los Oncólogos se esfuerzan para proponer, a igual eficacia, el método más simple

(menos efectos secundarios, poco costoso) que pueda, sino prolongar la sobrevida, mejorar la calidad.

Diferentes modalidades terapéuticas del cáncer de próstata metastizado

- Orquidectomía	
- agonistas de la LHRH	- Leuprorelin, Goserelin Triptorelin, Buserelin.
- antiandrógenos exclusivos	- Flutamida, Nilutamida.
- antiandrógenos no exclusivos	- Acetato de Ciproterona, Aminoglutetimida, Ketoconazol
- Estrógenos	- Dietilestilbestrol
- estrógenos + quimioterapia	- Estramustina

Cuadro 1

I - Bases endocrinas del tratamiento hormonal.

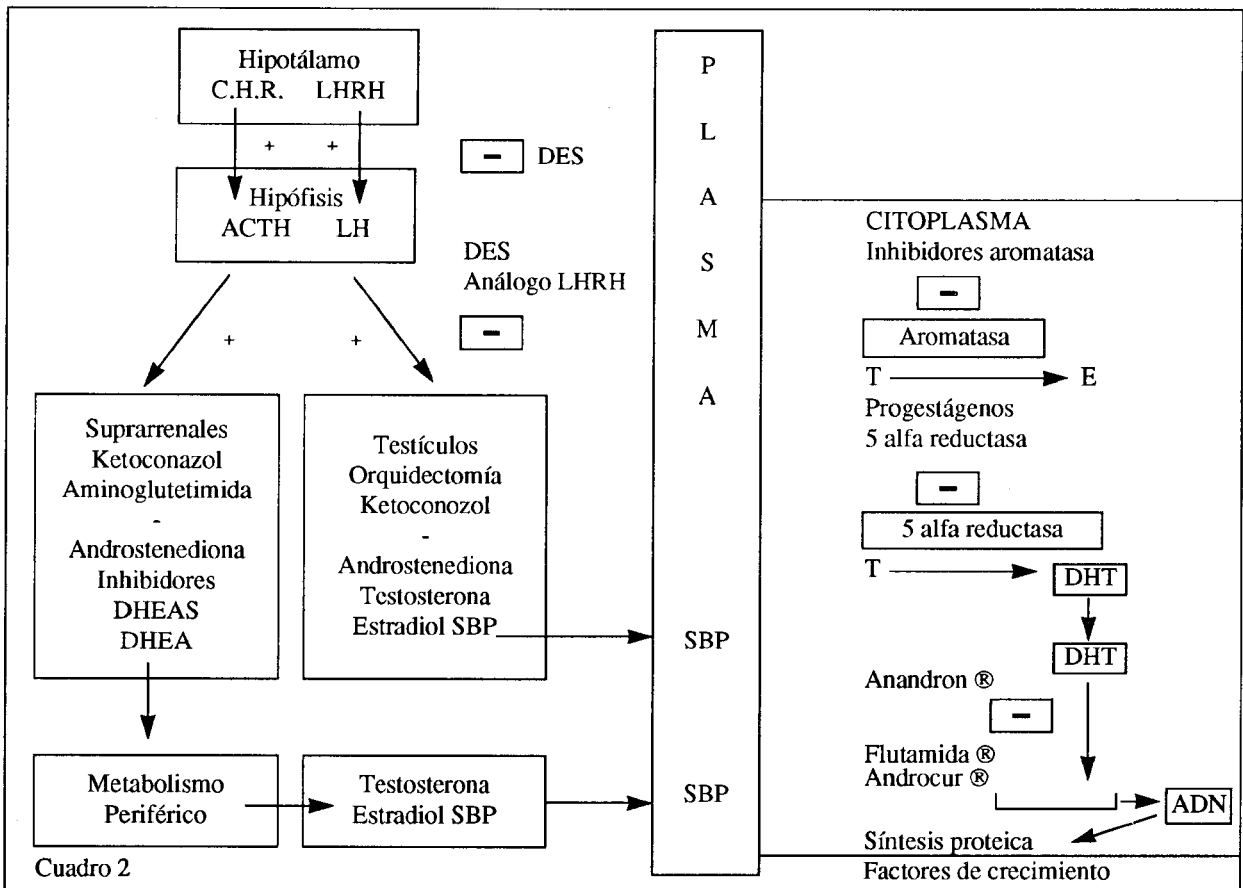
Ellas reposan sobre la Andrógeno-dependencia de la glándula prostática y la regulación de la secreción testicular y suprarrenal estimulada por la LH hipofisaria; esta misma, bajo la dependencia de la secreción hipotalámica de LHRH (Cuadro 2). La secreción periférica de Andrógenos frena, por Biofeedback, la estimulación hipotalámica.

1 - Regulación endocrina de la Próstata

A - Los Andrógenos

Los Andrógenos circulantes estimulan el crecimiento del tejido prostático: 90% provienen de los testículos y 10% de la glándula suprarrenal. La testosterona sérica está ligada en un 97%: 57% con la Testosterona-Estrógeno, Binding-Globulin (TEBG) y 40% con la Albúmina; al estado libre se encuentra en un 3%. Esta fracción libre atraviesa la membrana de la célula prostática para ser transformada por la 5 alfa-reductasa en Dihidro-testosterona (DHT).

La DHT se fija a un receptor citoplasmático esteroideo para penetrar el núcleo de la célula y participar de la síntesis de ARN y de la replicación celular. La DHT es el agente hormonal responsable de la patología prostática tumoral (Hipertrofia benigna y Cáncer). En el Cáncer, a



Cuadro 2

este mecanismo se le añade un incremento en la formación de Androstenediona proveniente, por vía oxidativa, de la Testosterona.

	Costo diario (vs)	Costo sobre 2 años (vs)
Orquidectomía	—	1.500
Distilben 1 mg	1,4	105
Anandron	6	4.380
Androcur		
4 comp./día	5,6	4.100
6 comp./día	8,6	6.140
Eulexin	5,4	3.942
Decapeptil	8,2	5.800
Enanton	6,4	4.800
Zoladex	8,2	5.800
Bloqueo completo (LHRH + Anti-andrógenos)	14	10.200
Bloqueo completo (Orquidectomía+anti-andrógenos)		6.400

Cuadro 3

B - Los Estrógenos

Provenientes principalmente de la conversión periférica de la Androstenediona de origen testicular y suprarrenal, los estrógenos están implicados en el control hormonal de la próstata. Su rol no es bien conocido, pero estimulan el crecimiento y la secreción prostática.

C - Las Hormonas Peptídicas

La Prolactina y la Hormona del Crecimiento son las más conocidas para influir sobre el crecimiento prostático.

II - Mecanismo de Acción de los Tratamientos Hormonales

El tratamiento del Cáncer de próstata tiene como metas descender las tasas circulantes de Testosterona, interfiriendo así con el metabolismo y los efectos biológicos de los Andrógenos a nivel de la célula prostática, principalmente glandular. El modo de acción es diferente para cada tratamiento hormonal.

A - La Orquidectomía

La extirpación de la pulpa testicular o la Orquidectomía bilateral representan el tratamiento supresor hormonal de referencia. Este método suprime la secreción hormonal testicular, ocasionando un descenso de la Testosterona circulante. El Biofeedback negativo de la Testosterona sobre la LHRH es suprimido. La LHRH secretada en abundancia estimula la LH y la FSH que se elevan en el plasma.

La tasa de Testosterona pasa así de 5000 a 9000 pg/ml, tasa equivalente a la de una mujer en período de activi-

dad ovárica. Esta tasa es más elevada que en el varón o la mujer prepúberes (65 ± 25 pg/ml). La secreción suprarrenal persiste.

B - Los Estrógenos

Tienen un Biofeedback negativo sobre la secreción de LHRH hipotalámica y sobre la secreción de la FSH y LH. Ellos actúan directamente sobre el testículo, provocando una disminución de la secreción de Testosterona, y sobre la glándula prostática, inhibiendo la síntesis de DHT. Aumentan la tasa de TEBG circulante, bajando así los niveles de Testosterona libre, sólo utilizable para el metabolismo prostático. Un efecto citotóxico directo de los Estrógenos sobre la Próstata es probable, pero aún no demostrado.

C - Los Progestágenos

Tienen un efecto Biofeedback negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario. Inhiben periféricamente la transformación de Testosterona en DHT por competición a nivel de la 5-alfa reductasa y se oponen a los efectos de los Andrógenos por competición a nivel del receptor citoplasmático.

D - Los Agonistas de los Andrógenos

Comprenden a los antiandrógenos y a los inhibidores de la biosíntesis y del metabolismo de los Andrógenos.

Los antiandrógenos bloquean los efectos de la Testosterona por competición con la DHT. Se oponen así a los efectos de los Andrógenos, tanto testiculares como suprarrenales. Dos clases de antiandrógenos son utilizados: los antiandrógenos puros (Flutamida-Eulexina®, Nilutamida-Anandron®) y los Progestágenos (Acetato de Ciproterona-Androcur®). Los primeros determinan una elevación de la LH que, por el riesgo de estimulación testicular, justifican previamente la exéresis de la pulpa testicular.

Los inhibidores selectivos de la 5-alfa reductasa (Finasteride-Proscar®) y de la Progesterona inhiben la secreción de DHT como los inhibidores de la Aromatasa.

E - Análogos de la LHRH

La LHRH es un decapeptico y los análogos derivan de su estructura después de la sustitución y supresión de ciertos ácidos aminos. Estas modificaciones conservan el aspecto general de la molécula que entra así en competición a nivel hipofisario y suprime la secreción de LH y FSH.

Los Agonistas estimulan o frenan, por agotamiento en función de la dosis, la secreción gonadotrofa. Su administración continua a fuertes dosis, después de una fase de estimulación de algunos días (Flare-up), bloquea la secreción de LH y FSH, descendiendo la Testosterona para inducir la tasa de castración en 4 semanas. Ellos no tienen efecto sobre la secreción suprarrenal.

Los Antagonistas bloquean los receptores hipofisarios. Difíciles de controlar, no son utilizados.

F - Los Bloqueadores de la Suprarrenal

La DHT intra-prostática continúa a veces elevada después de la Orquidectomía o de Agonistas LHRH, sugiriendo el rol de los Andrógenos suprarrenales. El nivel en el que éstos estimulan al tejido prostático, no es conocido. Se han utilizado tratamientos específicos (tratamientos sustitutivos) con el objeto de bloquear las suprarrenales (Ketoconazol-Aminoglutetimida). Su mala tolerancia y su eficacia limitada, los contraindica como tratamiento de primera línea. Lo mismo ocurre con la Suramina.

De hecho, el Bloqueo Androgénico Completo asociando la supresión de los Andrógenos testiculares (Orquidectomía o Castración química por Agonistas de la LHRH) y un Antiandrógeno (Flutamida, Nilutamida, Acetato de Ciproterona) aparece como la solución más eficaz.

G - Estrógenos y Quimioterapia.

La Estramustina (Estracyt®) asociando Quimioterapia y Hormonoterapia encuentra una indicación en ciertos tumores hormono-resistentes, pero no tiene ventajas sobre el tratamiento Estrogénico en ciertos Cánceres hormono-dependientes.

3- Costo de la Hormonoterapia y Elección del Paciente

Es difícil de apreciar el costo de un tratamiento (Cuadro 3); la Orquidectomía y el Dietilestilbestrol (DES) son lejos los tratamientos menos costosos. Los Estrógenos han visto retroceder sus indicaciones debido a las complicaciones secundarias que ellos provocan: modificaciones morfológicas en el 50% de los casos (ginecomastia, infiltración subcutánea) y cardiovasculares en el 25% de los casos (infarto de miocardio, tromboflebitis, accidentes cerebro-vasculares...). Los efectos indirectos de los Estrógenos sobre la Hormona del Crecimiento pueden favorecer el desarrollo de Cáncer.

La Orquidectomía es la preferida por los Urólogos (bajo la forma de Pulpectomía o Castración con colocación de un implante), mientras que los Análogos de la LHRH son los más fácilmente propuestos por los Oncólogos.

Dos estudios realizados, uno en EE.UU. (3) y el otro en Europa (10), muestran, sin embargo, que el 80% de los pacientes prefieren la castración química a la cirugía. Se debe tener en cuenta esta voluntad expresada, incluso si la Orquidectomía tiene para ella la simplicidad, el costo limitado y la seguridad de que provoca una baja real de la Tasa de Testosterona.

II - Tratamiento hormonal del cáncer de próstata avanzado no tratado

Definir hoy el mejor tratamiento a ofrecer en un Cáncer de próstata, impone, de conocer la respuesta, ciertas preguntas:

- mejor momento de la puesta en marcha del tratamiento
- valor del bloqueo Androgénico completo
- elección del paciente, informado de las consecuencias

de la terapéutica

1 - Tratamiento precoz versus tratamiento diferido

La pregunta hay que hacerla para los pacientes asintomáticos. En efecto, el tratamiento hormonal se impone de entrada en los pacientes sintomáticos: dolores óseos, compresiones tumorales, trastornos miccionales intensos y dilatación del árbol urinario por extensión retroperitoneal. Este tratamiento va a mejorar rápidamente el confort del 80% de los enfermos hormono-dependientes.

Dentro de las formas asintomáticas, el tratamiento hormonal precoz está muy controvertido, no aportando ninguna ventaja sobre el tratamiento diferido. El estudio de VACURG (Veterans Administration Cooperative Urological Research Groupe) entre 1960 y 1967 (1, 2, 11) ha bien demostrado que el tratamiento hormonal diferido hasta la aparición de trastornos clínicos, es tan eficaz como el tratamiento instaurado desde el diagnóstico de la afección. No obstante, Isaacs (6) en 1984 demostró en la rata Dunning que la sobrevida variaba con la fecha de castración, después de la implantación del Cáncer de próstata.

Cuando los ganglios están invadidos microscópicamente en el curso de una Prostatectomía Radical, Zincke y Lieber (9) encuentran que la exéresis de la pulpa testicular de forma contemporánea ofrece una sobrevida prolongada cuando se trata de tumores diploides, sin modificar el curso de los tumores aneuploides. Del mismo modo, un trabajo de la National Prostatic Cancer Project en curso, ha mostrado que dentro de un grupo de 603 pacientes (303 habían recibido Lueprolide + Flutamida y 300 Leuprolide + Placebo), la sobrevida era mejor (28,3 meses versus 35,6 meses) con la asociación terapéutica, que la enfermedad metastásica era menos evolucionada y mejor el estado general.

De hecho, las variaciones obtenidas son suficientemente poco elocuentes para que nosotros podamos concluir que:

- Todo paciente sintomático merece un tratamiento inmediato.
- Los pacientes asintomáticos no tienen ningún interés en recibir un tratamiento hormonal en tanto que su confort sea efectivo. Por otro lado, es evidente que los pacientes desean conservar la actividad sexual.

2 - Monoterapia o Bloqueo Androgénico completo

Para Labrie (7), el bloqueo Androgénico completo es superior a la sola castración porque, lógicamente, suprime la acción de los Andrógenos de la corteza suprarrenal. El afirmó en 1988 (8) que la combinación terapéutica de la castración química por análogos de la LHRH (Triptorelina) y un antiandrógeno (Flutamida) mejoran la tasa de pacientes portadores de un Cáncer de próstata avanzado.

Después de un cierto entusiasmo para las asociaciones tales como: Orquidectomía + Antiandrógeno, Análogos

de la LHRH y Antiandrógenos, se han conducido estudios prospectivos y randomizados. Estos trabajos muestran que el tiempo de progresión de la enfermedad (13 a 16 meses) y la duración media de sobrevida (28 a 32 meses), difieren en muy poco para compensar los efectos secundarios ligados a los Antiandrógenos asociados (cefaleas, ginecomastía, trastornos oculares, digestivos...). Los tratamientos combinados, cuando son bien soportados, aportan más precozmente el confort que la monoterapia. No obstante, el costo del bloqueo Androgénico total y los riesgos que acarrea, frenan su utilización.

Una sola excepción: el Acetato de Ciproterona, la Nilutamida o la Flutamida se justifican para evitar el fenómeno Flare-Up en el tratamiento corto (4 a 6 semanas), cuando los análogos de la LHRH son preferidos a la Orquidectomía.

III - ¿La eficacia del tratamiento es previsible?

El 20% de los portadores de Cáncer de próstata (9) avanzado no son sensibles a la hormonoterapia. La calidad y la duración de la respuesta al tratamiento hormonal son imprevisibles en los otros: 10% de los pacientes viven menos de 6 meses, 50% menos de 3 años y el 10% más de 10 años, sin que nosotros podamos predecir la sensibilidad al tratamiento en un paciente dado. Esto no es sin consecuencias. En efecto:

- Es inútil emprender un tratamiento hormonal en las formas asintomáticas, en caso de un tumor de evolución lenta.
- Es importante considerar precozmente un tratamiento de reemplazo (radioterapia, quimioterapia) en las formas evolutivas, pero aún asintomáticas y hormono-resistentes.

La elevación del PSA, después de su descenso, durante la puesta en marcha del tratamiento hormonal es el elemento más precoz para afirmar el escape hormonal, junto con la reaparición de dolores óseos. Numerosos trabajos se inclinan hacia la búsqueda de un índice de gravedad con los receptores hormonales, el ADN intracelular, los dosages hormonales de dihidrotestosterona (DHT) intratisulares, la morfometría nuclear.

Ciertos factores son conocidos como testigos de un pronóstico favorable (9). Ellos conciernen: al paciente (buen estado general medido por el índice de Karnofski), su biología (PSA elevados que retornan a la normalidad, fosfatasas alcalinas normales, polyaminas y especialmente la Espermina inferiores a 10 nmol/l), su tumor (la diferenciación apreciada sobre el Gleason y el grado histológico, la diploidía, la presencia de receptor estrogénico citoplasmático) y las metástasis (tasas en DHT dentro del tejido metastásico similar al del tejido prostático).

Hoy, por lo tanto, ningún criterio bioquímico o histológico permite evaluar precisamente la agresividad del tumor y la respuesta previsible al tratamiento.

CONCLUSIONES

No todos los Cánceres avanzados de la próstata merecen un tratamiento hormonal. Los Cánceres asintomáticos pueden ser vigilados, pues actualmente no hay nada que permita afirmar que un tratamiento precoz retarda la progresión de la enfermedad y prolonga la sobrevida. La vigilancia por otro lado se impone aún más si el paciente desea proseguir con su actividad sexual.

El tratamiento hormonal se impone dentro de las formas sintomáticas. La Orquidectomía y los análogos de la LHRH deben ser propuestos. La asociación con un Antiandrógeno se debe hacer solamente en casos de castración química, dentro de las 4 a 6 primeras semanas para evitar el efecto flare-up. En todos los otros casos, el tratamiento combinado debe ser utilizado únicamente en el marco de ensayos randomizados.

El bloqueo androgénico completo tiene, por otra parte, inconvenientes (trastornos oculares, digestivos, pulmonares, cardio-vasculares) y elevado costo de tratamiento.

ATENCIÓN! Hoy, el 85% de los pacientes cuando son informados, prefieren la castración química a la intervención quirúrgica.

No hay que desmerecer el D.E.S. a pesar de sus complicaciones cardio-vasculares: en un futuro próximo podría aparecer en primera línea, teniendo en cuenta sus efectos anti-tumorales propios.

La Estramustina sólo se justifica en las formas dolorosas hormono-resistentes.

En la actualidad, ningún criterio clínico, bioquímico o anatomo-patológico permite evaluar la agresividad del tumor y la respuesta previsible al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Baylar J.C. Byard D.P.: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Estrogen treatment for cancer of the prostate. *Cancer*, 26, 257-261, 1970.
2. Byard D.P.: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of Cancer of the Prostate. *Cancer*, 32: 1126-1130, 1973.
3. Cassileth B.R. Solowa y M.S. Vogeldang N.S. Schellhammer PS.: Patient's choice of treatment in stage D Prostate Cancer. *Urology* suppl. 23, 5, 57-62, 1989.
4. Huggins C. y Hodges C.V.: Studies on prostatic Cancer. The effects of castration of oestrogen and of androgen injection on serum fosfatasas in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1941 1, 293-297.
5. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges C.V.: Studies on prostatic Cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch. Surg.*, 1941, 43, 209-223.
6. Isaacs J.T. The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate*, 5, 1, 1984.
7. Labrie F., Dupont A., Belanger A. y col. New hormonal

- therapy in prostatic carcinoma: combined treatment, with and LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin. Invest. Med.* 5: 267-275, 1982.
8. Labrie F., Dupont A., Cusan L. y col.: Combination therapy with Flutamide and (D-Trp) LHRH ethylamide in advanced (stages C and D) previously untreated prostate cancer, in Motta M, Serio M; (eds) *International Symposium on hormonal therapy of prostatic disease.* London, MEDICOM, 1988.
 9. Myers R.P. Oesterling J.E. Zincke H. Lieber M.M.: Critical association of D.N.A. ploidy and prognosis of stage D 1. Prostate cancer patients treated with radical prostatectomy and early or delayed endocrine therapy. Results of long term follow up. *J-Urol.* 143, 366 A, Abstracts 712, 1990.
 10. Robienson MRG.: Is there a best endocrine management of prostatic carcinoma?. En Schroeder F.H. Klijn J.G.M. Kurth K.H. y col. (eds). *Progress and controversies in Oncological Urology II*, New York Lisse, 1987, 383-390.
 11. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 124, 1011, 1967.