

Supresión versus modificación del antiandrógeno ciproterona en la progresión del cáncer de próstata

Antiandrogen withdrawal versus change of cyproterone in relapsed prostate cancer

Dres. Turina, E.;
Ekizian, D.;
Sember, M.;
Ozón, A.

Objetivo: Analizar las respuestas en la concentración del antígeno prostático específico (APE) y en la clínica, en pacientes hormonorrefractarios al bloqueo androgénico con ciproterona más agonistas LHRH, que hubieran tenido una respuesta positiva de al menos 6 meses con la primer línea terapéutica, al suprimir la ciproterona o bien reemplazarla por bicalutamida.

Material y Métodos: Se randomizaron 12 pacientes para suprimir en 6 de ellos la ciproterona o reemplazarla con bicalutamida en los otros 6, determinándose entonces la concentración sérica mensual del APE y la respuesta clínica subjetiva.

Resultados: En 7 pacientes (4 del grupo que suprimió ciproterona y 3 del que reemplazó con bicalutamida) la concentración sérica del APE se redujo entre 38,4 y 82,2%, observándose una respuesta clínica satisfactoria en los 5 pacientes de este grupo que eran sintomáticos.

Tres de los pacientes continuaron progresando (2 del grupo con bicalutamida) tanto en valores de APE cuanto en la evaluación del dolor.

Los pacientes con respuestas favorables habían tenido una respuesta a la primera línea de tratamiento entre 17 y 58 meses (media 37,8 meses) y el *Gleason* promedio fue 5,1 (rango 3 a 7).

Los pacientes en los que observamos progresión tuvieron una respuesta positiva a la primera línea de tratamiento entre 10 y 15 meses (promedio 12,3 meses) y el *Gleason* promedio fue 8,66 (rango 8 a 9).

Conclusiones: Hemos observado respuestas en pacientes con cáncer de próstata refractario a la terapia combinada con agonistas LHRH más ciproterona tanto en los que se suprimió la ciproterona como en los que se reemplazó al antiandrógeno por bicalutamida. La respuesta positiva parece estar ligada al *Gleason* inicial y al tiempo de respuesta a la primera línea de tratamiento. Los pacientes que presentaron progresión frente a la primera línea terapéutica en menos de 15 meses y con *Gleason* mayor de 8 no respondieron a ninguna de las variantes de supresión o reemplazo. Al momento, no podemos determinar cuál de las 2 ramas de tratamiento (reemplazo o supresión) resulta más eficaz.

PALABRAS CLAVE: Ciproterona; Antígeno prostático específico; Bicalutamida; Cáncer de próstata.

Objective: To analyze the response of serum prostate specific antigen (PSA) and symptoms in patients with relapsed cancer who undergo complete antiandrogenic blockade with cyproterone plus LHRH agonist, with positive response to the first line of treatment more than 6 months, by suppression of cyproterone or by changing to antiandrogen bicalutamide.

Material and Methods: Twelve randomized patients were evaluated, 6 with suppression of cyproterone and 6 by changing to antiandrogen bicalutamide. PSA serum levels were measured monthly and symptomatic responses were assessed.

Results: In 7 patients (4 with LHRH alone and 3 with LHRH plus bicalutamide) serum levels of PSA

decreased ranging between 38.4 and 82.2%. Clinical responses were reported in the 5 symptomatic patients; 3 patients continued in progression (2 with bicalutamide), with PSA increased and more pain.

Patients with positive responses have had a response to the first line of treatment ranging between 17 and 58 months (mean 37.8 months), and a mean *Gleason* was 5.1 (3-7).

Patients with progression have had responses ranging between 10 to 15 months to the first line (mean 12.3 months) and mean *Gleason* was 8.66 (8-9).

Conclusions: We observed positive responses in relapsed prostate cancer treated with cyproterone plus LHRH agonist by suppression of cyproterone as well changing to bicalutamide. Response seems related to *Gleason* and time of response to the first line of treatment. Patients with progression to the first line before 15 month and *Gleason* higher to 8 had no response to either therapeutic change.

Until now we can not determine what branch (suppression or change of antiandrogen) is better.

KEY WORDS: Cyproterone; Prostate specific antigen. Bicalutamide; Prostate cancer.

INTRODUCCIÓN

La privación androgénica para el tratamiento del cáncer avanzado de próstata es la terapia de elección desde las publicaciones de *Huggins* en 1940.¹ La inicial respuesta positiva, observada en cerca del 90% de los pacientes, es limitada en el tiempo, ocurriendo habitualmente la progresión de la neoplasia pocos años más tarde. La adición de antiandrogénos a la castración química o quirúrgica es utilizada desde 1982, a partir de los trabajos difundidos por *Labrie*.² Si bien los espectaculares resultados iniciales no pudieron ser posteriormente reproducidos³, el bloqueo hormonal completo quedó aceptado como la mejor forma de demorar la progresión. *Labrie* propuso la adición del antiandrogénico puro flutamida y no de otros antiandrogénos previamente conocidos pero con una acción agonista parcial hormonal, como la ciproterona o el megestrol⁴. Sin embargo, en 1993 *Kelly y Scher*⁵ describieron la paradójica mejoría hallada en pacientes hormonorrefractarios al bloqueo hormonal completo mediante la supresión de la flutamida. El denominado "síndrome de la supresión de flutamida" fue también descrito posteriormente cuando se retiran otros antiandrogénos puros, como bicalutamida y nilutamida^{7,8,9,10,11}, y hemos también consultado un artículo que describe el síndrome de supresión del antiandrogénico cuando se utiliza la ciproterona¹².

El objetivo de nuestro trabajo es observar los resultados del retiro de la ciproterona en pacientes hormonorrefractarios al bloqueo hormonal con agonistas LHRH más ciproterona, comparando una rama que continúa con el agonista LHRH solamente y otra rama en la que reemplazamos la ciproterona por el antiandrogénico bicalutamida, continuando este nuevo bloqueo hormonal completo.

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de enero de 2002, pacientes consecutivos con neoplasia diseminada de próstata hormonorrefractarios al bloqueo hormonal con un agonista LHRH mensual o bimestral, más 200 mg de ciproterona diaria, fueron randomizados para continuar su tratamiento sólo con el agonista LHRH o bien iniciando un bloqueo hormonal con el agonista LHRH más 50 mg diarios del antiandrogénico bicalutamida, suprimiendo la ciproterona en todos los pacientes.

Al momento de presentar este informe, 12 pacientes han cumplido al menos 3 meses con su segunda línea de tratamiento.

Los criterios de inclusión fueron la documentación del cáncer de próstata histológicamente probado y la evidencia de la progresión a la terapia con un agonista LHRH más 200 mg diarios de ciproterona, en pacientes que hubieran tenido al menos una respuesta positiva no menor a 6 meses con su primer línea de tratamiento. Definimos la progresión cuando el dosaje del antígeno prostático específico (APE) fue mayor de 10 ng en por lo menos 2 registros sucesivos, en aquellos pacientes que hubieran tenido un APE nadir menor de 5 ng, y cuando el dosaje del APE hubiera al menos duplicado el APE nadir en los pacientes donde este valor nadir no alcanzó a ser menor de 5 ng.

Practicamos una completa evaluación clínica que incluyó historia clínica, examen físico, rutina de laboratorio, dosaje del APE, así como estudios por imágenes y centellografía ósea total.

Iniciada la nueva línea terapéutica, mensualmente dosamos el APE y estudios básicos de laboratorio y evaluamos la respuesta clínica y el examen físico del paciente. Respuesta positiva fue definida como un des-

censo del APE mayor del 25% inicial en 2 determinaciones sucesivas y sin evidencia de progresión tumoral en estudios por imágenes o nuevos síntomas relacionados con la progresión neoplásica.

Progresión fue definida como un incremento mayor del 25% del APE inicial en 2 determinaciones sucesivas o evidencias de progresión neoplásica en estudios por imágenes o aparición de nuevos síntomas.

Informamos los resultados cumplidos 3 meses de tratamiento con la segunda línea.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de 77,1 años (rango 67 a 94 años). La media del puntaje de Gleason fue 6,3 (rango 3 a 9). La media de tratamiento con la primera línea (agonista más ciproterona) fue de 28,4 meses (rango 10 a 58 meses). Todos los pacientes presentaban múltiples metástasis óseas documentadas al momento de la supresión de ciproterona.

Se observó una respuesta inicial favorable en 7 pacientes (Tabla 1), 4 de ellos de la rama agonista LHRH solo y 3 con bloqueo agonista más bicalutamida. En estos pacientes observamos una reducción del APE entre 38,4 y 82,2%. Los 5 pacientes de este grupo que recibían analgésicos pudieron reducir las dosis (en un caso suprimirlos). El puntaje de Gleason de estos pacientes era entre 3 y 7 (promedio 5,1). El tiempo de respuesta a la primera línea de tratamiento fue entre 17 y 58 meses (media 37,8 meses). Dos pacientes tuvieron una respuesta estable, en un paciente se observó un ligero descenso del primer APE sin mejoría clínica y en el otro paciente el APE continuó incrementándose lentamente y sin signos o síntomas de progresión en los primeros 3 meses. Tres pacientes sufrieron progresión (Tabla 2), 2 de ellos tratados con bloqueo bicalutamida más agonista LHRH. Estos 3 pacientes tenían un Gleason 8 o mayor (promedio 8,66) y el tiempo de respuesta a la primera línea hormonal había sido de 10, 12 y 15 meses (media 12,3 meses).

DISCUSIÓN

Desde los trabajos de Huggins en 1940, el tratamiento del cáncer de próstata ha ocupado a los urólogos en la búsqueda del control de esta frecuente neoplasia. El examen físico anual recomendado a todos los hombres mayores de 50 años (y desde edades aun menores en grupos de riesgo), la aparición del dosaje del APE, la ecografía transrectal y los hallazgos obtenidos con las biopsias randomizadas en pacientes con APE elevado sin otra sospecha clínica (tacto y ecografía normales) han permitido el diagnóstico tumoral en una etapa localiza-

Paciente N°	Gleason	LHRH + Ciproterona (meses)	Segunda línea	APE Inicial	APE Nadir
1	3	52	LHRH	49,7	8,8
3	6	33	LHRH+Bical	18	10
4	4	41	LHRH	22	7,2
7	7	24	LHRH	38,2	23,5
8	5	58	LHRH+Bical	12,8	3,2
9	6	42	LHRH+Bical	17	6,4
11	5	17	LHRH	14,1	4

Tabla 1. Respuestas favorables.

Paciente N°	Gleason	LHRH + Ciproterona (meses)	Segunda línea	APE Inicial
2	8	15	LHRH+Bicalut	103,6
6	9	12	LHRH+Bical	74
10	9	10	LHRH	22,9

Tabla 2. Progresión.

da, permitiendo encarar terapias con finalidad curativa. Pero el diagnóstico del cáncer en un estadio localmente avanzado o diseminado, así como la recurrencia neoplásica luego de la prostatectomía radical o radioterapia, encuentra escasos avances en la sobrevivencia de los pacientes. El agregado de antiandrógenos a la castración química o quirúrgica fue objeto de discusiones aún no saldadas sobre su utilidad, existiendo en la actualidad un mayoritario consenso sobre su superioridad, pero en término de escasos meses adicionales de sobrevivencia y calidad de vida.¹³ La quimioterapia con citotóxicos y otras terapias no hormonales no han logrado resultados satisfactorios reproducibles hasta la fecha.

La progresión del cáncer de próstata que inicialmente había respondido al bloqueo androgénico es motivo de angustia en el médico tratante y en el paciente y su entorno familiar. Esa progresión en muchos casos se produce lentamente y nuestros pacientes ven avanzar su deterioro, presentan crecientes dolores óseos cada vez más difíciles de controlar y, si bien la progresión local es menos frecuente, cuando ésta ocurre es motivo de complicaciones igualmente angustiantes.

Hasta el momento, la terapia paliativa de los síntomas que debemos prever es la mejor alternativa para la calidad

de vida de los pacientes hormonorrefractarios. Pero no podemos ignorar que algunas manipulaciones hormonales logran en muchos pacientes mejorías temporarias (habitualmente de pocos meses) y estamos éticamente obligados a conocerlas e intentarlas. En este sentido, el hallazgo de mejorías clínicas y de laboratorio obtenidas a partir de la supresión del antiandrógeno utilizado en el bloqueo hormonal completo ha merecido numerosas publicaciones en la última década. La causa de este síndrome no está claramente determinada, habiéndose elaborado teorías acerca de posibles cambios en la sensibilidad celular modificada luego de largos períodos de exposición a un antiandrógeno.⁸ La respuesta de supresión ya había sido descrita con el tamoxifeno en el cáncer mamario.¹⁴ Pese al concepto de antiandrógeno puro, el síndrome de supresión de la flutamida también se ha relacionado con la aparición de un efecto agonista hormonal.¹¹

La ciproterona es un antiandrógeno esteroideo que comenzó a ser utilizada en el tratamiento del cáncer prostático en 1965.¹⁵ A partir de los trabajos de Labrie, los antiandrógenos puros, en particular flutamida, fueron aceptados por numerosos autores, desarrollándose entre otros la bicalutamida, con menores efectos secundarios en el sistema digestivo que la flutamida. La crítica de Labrie² a los antiandrógenos hormonales es una posible acción agonista parcial en el interior de la célula prostática frente a una superioridad teórica de los antiandrógenos puros en la búsqueda de un bloqueo hormonal completo. El síndrome de supresión del antiandrógeno debería entonces ser más acentuado con la ciproterona, pero también habría lugar para la acción de otro antiandrógeno.

Nuestra investigación, comparando las respuestas a la sustitución de ciproterona por un antiandrógeno puro con la supresión simple, intenta ser un aporte en la comprensión de la etapa hormonorrefractaria del cáncer de próstata. Adicionalmente, nuestro trabajo continúa con la eliminación de bicalutamida ante la progresión en los pacientes que continuaron en esa línea, y el agregado de bicalutamida en pacientes en progresión tratados con el agonista LHRH solo. Los resultados serán informados en posteriores comunicaciones.

CONCLUSIONES

El síndrome de supresión del antiandrógeno en pacientes hormonorrefractarios se puede observar en pacientes tratados con el antiandrógeno hormonal ciproterona. También observamos respuestas positivas cuando reemplazamos la ciproterona por bicalutamida. Ambas respuestas positivas se presentaron en pacientes con puntaje de Gleason menor de 8 y en aquéllos que habían

tenido respuestas duraderas a la primera línea de terapia hormonal, por lo que las dos variantes de segunda línea pudieron permitir una mejoría temporaria en pacientes hormonorrefractarios.

Los pacientes con Gleason mayor de 8 o que han tenido respuestas breves al bloqueo hormonal con agonistas LHRH más ciproterona, no parecen responder a estas manipulaciones hormonales.

BIBLIOGRAFÍA

- Huggins, Ch.; Hodges, C.: Studies on prostatic cancer. The effect of castration of estrogen and on androgen injection on serum-phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1: 293-297; 1941.
- Labrie, F.; Dupont, A.; Bélanger, A.: New hormonal therapy in prostatic combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin. Invest. Med.*, 5: 267, 1982.
- Turina, E.: Adenocarcinoma de próstata. Estadio D2. 130 pacientes tratados con castración química más flutamida. *Rev. Arg. Urol.*, 54, Vol. 2: 30-35, 1988.
- Luthy, I.; Begin, D.; Labrie, F.: Androgenic activity of synthetic progestins and spironolactone in androgen-sensitive mouse mammary carcinoma (Shionogy) cells in culture. *J. Steroid. Biochem.*, 31: 61, 1988.
- Kelly, K.; Scher, H.: Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J. Urol.*, 149: 607-609, 1993.
- Nich, P.: Withdrawal phenomenon with the antiandrogen Casodex. *J. Urol.*, 153: 1070-1073, 1995.
- Huan, S.; Gerridzen, R.; Yau, J.: Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide. *Urology*, 49 (4): 632-634, 1997.
- Schellhammer, P.; Venner, P.; Haas, G.: Prostate specific antigen decreases after withdrawal of antiandrogen therapy with bicalutamide or flutamide in patients receiving combined androgen blockade. *J. Urol.*, 157: 1731-1735, 1997.
- Caldiroli, M.; Cova, V.; Lovisolo, J.: Antiandrogen withdrawal in the treatment of hormone-relapsed prostate cancer: single institutional experience. *Eur. Urol.*, 39, Suppl. 2: 6-10, 2001.
- Morote Robles, J.; Lorente Garín, J.; Encabo, G.: El síndrome de supresión del antiandrógeno en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario. *Actas Urol. Españolas*, 22 (8): 661-665, 1998.
- Dupont, A.; Gómez, J.; Cusan, L.: Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J. Urol.*, 150: 908-913, 1993.
- Sella, A.; Flex D.; Sulkes, A.: Antiandrogen withdrawal syndrome with cyproterone acetate. *Urology*, 52 (6): 1091-1093, 1998.
- Turina, E.: Tratamiento del cáncer avanzado de próstata. Tesis de Doctorado en Medicina, 345 pág. Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UBA, 1990.
- Legault-Poisson, S.; Jolivet, J.; Poisson, R.: Tamoxifen-induced tumor stimulation and withdrawal response. *Cancer Treat. Rep.*, 63: 1831, 1979.
- Geller, J.; Albert, J.; Yen, S.: The effect of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate. *Surg. Gynec. Obst.*, 127: 748, 1968.