

Abiraterona sola

Abiraterone alone

Diego M. Barreiro¹, Francisco Castro Montiel¹, María L. Parise², Oscar A. Rivero³, Silvana Rovetto⁴, Norberto Lafos¹

¹Servicio de Urología del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, ²Servicio de Oncología del Hospital Aeronáutico Central,

³Servicio de Oncología del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, ⁴Servicio de Endocrinología Clínica y Metabolismo del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: No existen en la actualidad trabajos que comuniquen el uso de abiraterona y prednisona solamente, sin el uso de análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (*Luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH) (abiraterona sola) en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado. Este trabajo evalúa, precisamente, el uso de abiraterona sola.

Objetivos: Este estudio se propone evaluar la respuesta del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) y testosterona en pacientes tratados con abiraterona sola.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional que incluye a todos los pacientes tratados con acetato de abiraterona sin el empleo de análogos LHRH en el Servicio de Urología del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, desde marzo de 2012 hasta diciembre de 2014. Los valores de testosterona y PSA se dosaron cada 3 meses. Los mismos fueron comparados con los obtenidos previos al tratamiento; se evaluó la respuesta del PSA en porcentajes y se confirmó si se alcanzaba el nivel de testosterona de castración.

Resultados: Se incluyó a 6 pacientes con cáncer de próstata avanzado, 3 de ellos con tratamiento previo con docetaxel y otros 3 pacientes post-tratamiento (docetaxel). El valor promedio de PSA pretratamiento con abiraterona sola fue de 104,16 ng/ml, la respuesta máxima promedio del PSA presentó un valor de 33,13 ng/ml (una reducción del 68% con respecto al previo). En relación con el dosaje de testosterona, en todas las determinaciones se obtuvieron valores de castración (menores a 50 ng/ml).

Conclusiones: En los pacientes de este estudio se obtuvo una reducción promedio del PSA de un 68% y se mantuvo la testosterona en niveles de castración. Se deberán efectuar nuevos estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata, abiraterona, prednisona, análogo LHRH.

Background: There are no papers reporting the use of abiraterone and prednisone alone, without any LHRH (*Luteinizing hormone-releasing hormone*) Analog (abiraterone alone) for the treatment of advanced prostate cancer patients. This paper evaluates the use of abiraterone alone.

Objectives: This study evaluates the response of PSA (*prostate-specific antigen*) and testosterone in patients treated with abiraterone alone.

Material and methods: This is a retrospective observational study which includes all patients treated with abiraterone acetate without the use of LHRH Analogs in the Urology Service of the Lanari Medical Research Institute from march 2012 to december 2014. Testosterone levels and PSA levels were measured every 3 months. The levels of testosterone and PSA were compared with the pre-treatment levels to evaluate the response in % of PSA and the reaching of castration limits in testosterone levels.

Results: In this study, 6 patients with advanced prostate cancer were included, 3 pre-treatment with docetaxel and 3 post-treatment (docetaxel). The mean value of PSA was 104.16 ng/mL pre-treatment with abiraterone alone, and maximum PSA response was a mean PSA absolute value of 33.13 ng/mL, (showing a reduction of 68% in PSA values). Regarding testosterone, all patients maintained castration levels (below 50 ng/mL) in all determinations done.

Conclusions: All patients in this study experimented a notable reduction in PSA levels (up to 68%) and maintained testosterone at castration levels. Prospective studies should be done to confirm this our results.

KEY WORDS: Prostate cancer, abiraterone, prednisone, LHRH analog.

INTRODUCCIÓN

Abiraterona ha sido aprobada en combinación con prednisona y un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) que progresan de forma previa¹ o posterior al tratamiento con docetaxel².

La indicación de abiraterona es acompañada de prednisona y un análogo LHRH³. En todos los trabajos en los que se utilizó abiraterona siempre fue acompañada de un análogo LHRH; no existen en la actualidad trabajos publicados en los que se emplee abiraterona sin análogos LHRH^{2,4,5,6,7}. Sólo se han hallado datos con respecto al uso de abiraterona sola (sin el empleo de análogos LHRH) en el tratamiento del cáncer de próstata dentro del marco de estudios de investigación fase II^{8,9}.

¿Es realmente necesario el uso de un análogo LHRH junto con abiraterona y prednisona? En este trabajo se describe nuestra experiencia con el uso de abiraterona sin análogos LHRH o antagonistas LHRH para el tratamiento del CPRC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluye a todos los pacientes tratados en el Servicio de Urología del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari con acetato de abiraterona sin el uso de análogos LHRH, desde marzo de 2012 hasta diciembre 2014.

Debido a que la cobertura médica de los pacientes evaluados no autorizó el tratamiento con análogos y abiraterona, los mismos fueron solamente tratados con abiraterona y prednisona. Se analizaron las siguientes variables: niveles de antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) medido cada 3 meses y niveles de testosterona medidos durante el mismo intervalo.

Se consideró como nivel de castración a un valor de testosterona por debajo de 50 ng/dl, y también se evaluó si se obtenían niveles óptimos de castración (por debajo de 20 ng/dl)¹⁰.

RESULTADOS

La muestra del estudio estuvo compuesta por 6 pacientes; 3 de ellos con CPRC pretratamiento con docetaxel y otros 3 con CPRC post-tratamiento (docetaxel). La edad promedio de los pacientes fue de 76,6 años (64-83). Todos ellos presentaban metástasis óseas al momento de iniciar el tratamiento con abiraterona.

El valor de PSA promedio fue de 104,16 ng/ml (27-236 ng/ml) al comienzo del tratamiento con abiraterona. El valor de testosterona promedio antes de comenzar el tratamiento con abiraterona en los 5 pacientes con valores previos de castración fue de 0,20 ng/dl (0,09 ng/dl-0,35 ng/dl).

Un paciente presentaba valores normales de testosterona post-tratamiento con docetaxel (4,07 ng/dl) al comenzar el tratamiento con abiraterona (Gráfico 1).

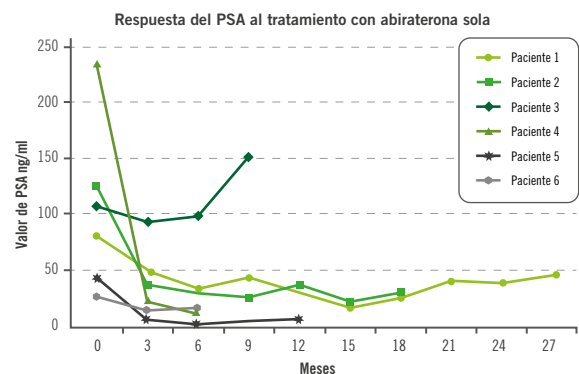


Gráfico 1. Respuesta del PSA luego de la administración de abiraterona sola.

Todos los pacientes habían recibido bloqueo androgénico previo por un tiempo promedio de 48,83 meses (26-96).

La máxima respuesta de PSA se obtuvo en la medición del PSA realizada a los 6 meses con un valor absoluto de PSA promedio de 33,13 ng/ml, que, expresado en valores porcentuales, muestra una reducción de PSA del 68%.

Con respecto a la testosterona, todos los pacientes mantuvieron valores de castración en todas las determinaciones realizadas, y en el 65% se obtuvo un nivel óptimo de castración (Ver Gráfico 2). En 5 pacientes se alcanzaron niveles de castración óptimos. El único paciente que no obtuvo niveles óptimos de castración fue el único paciente que no presentaba

niveles de testosterona de castración antes de iniciar el tratamiento con abiraterona. Desde el punto de vista clínico, todos los pacientes se mantuvieron con niveles de castración a pesar de no bloquear el eje hipofisogonadal y no presentaron aumentos bruscos de PSA, ni empeoramiento de los síntomas; incluso todos ellos mostraron respuesta del PSA a los 3 meses.

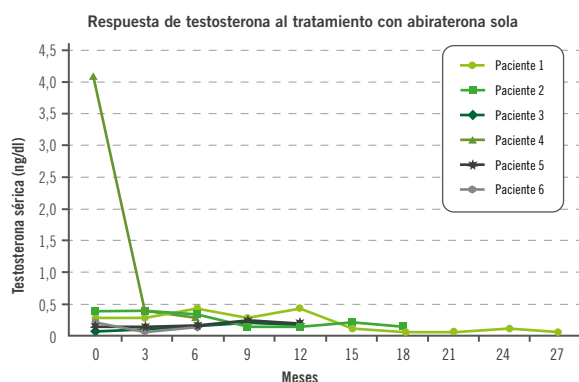


Gráfico 2. Valores de testosterona post-tratamiento con abiraterona sola. Todos los pacientes mantuvieron niveles por debajo de 50 ng/dl (límite de castración). El 65% de los pacientes alcanzó un nivel óptimo de castración.

DISCUSIÓN

En las guías de tratamiento del cáncer de próstata de la EAU (European Association of Urology)¹¹ y el Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata¹², se indica que el tratamiento del cáncer de próstata con abiraterona y prednisona debe incluir un análogo o bloqueante LHRH. Debido a que la cobertura médica de los pacientes no autorizó el tratamiento con análogos LHRH y abiraterona, los mismos fueron solamente tratados con abiraterona y prednisona.

Uno de los fundamentos del tratamiento combinado (abiraterona+prednisona+análogo LHRH) es que no se dispone en la actualidad de estudios que comparen abiraterona y prednisona con y sin bloquear el eje LHRH. Otro de los fundamentos del tratamiento combinado es que se debe eliminar la producción de LH porque al bloquear con abiraterona la producción de testosterona la producción de LH aumentaría (produciendo un efecto flare¹³). Dicho efecto no se encuentra descrito en pacientes con testosterona en valores de castración.

En estos los pacientes con niveles normales de LH y testosterona, luego de la administración de un análogo, se observa un aumento de los niveles de LH hasta 4 veces el valor normal, lo que produce una elevación de testosterona y flare.

Los pacientes con CPRC previamente han sido tratados por meses o años con un bloqueo hormonal (combinado o no). Se ha demostrado que el reinicio en la producción de testosterona por el testículo luego de suspender el bloqueo hormonal es dependiente de la duración del bloqueo previo¹⁴. Luego de un año de bloqueo hormonal, del 73% al 100% de los pacientes recuperan los niveles normales de testosterona a los 6 meses de suspendido dicho bloqueo¹⁵. Sin embargo, luego de 3 años de bloqueo hormonal sólo del 0% al 18% de los pacientes recuperan los niveles de testosterona a los 6 meses¹⁶.

En este trabajo el tiempo promedio de bloqueo hormonal fue de 48 meses. Por lo que los pacientes tendrían una posibilidad de alcanzar niveles normales de testosterona sólo del 0% al 18% a los 6 meses. Al bloquear la producción de testosterona con abiraterona este tiempo de recuperación será seguramente mayor.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran las siguientes:

- ♦ **Bajo número de pacientes.** Luego de la aparición del Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata¹², todas las coberturas médicas autorizan el uso del análogo de forma conjunta con abiraterona. Por este motivo, en la actualidad no se puede llevar a cabo este trabajo, ya que todos los pacientes se encuentran en tratamiento según el consenso.
- ♦ **No se dosaron los niveles de LH.** Dentro del seguimiento de los pacientes con CPRC se debe dosar el PSA y los niveles de testosterona, pero no se encuentra normatizado el dosaje de LH, por lo que al ser un estudio retrospectivo no se puede disponer de dicha información.
- ♦ **No se evaluó la progresión clínica.** Sólo se evaluó la progresión del PSA de forma gráfica.

A nuestro entender, ésta es la primera comunicación a nivel mundial del uso de abiraterona sola. De los dos estudios fase II que evalúan el uso de abiraterona sola, uno de ellos todavía se encuentra reclutando pacientes⁸ y el otro presentará sus resultados durante el año 2016⁹.

Dentro de las hipótesis que explicarían nuestros hallazgos, se podrían enunciar las siguientes:

- 1) En pacientes castrados, aunque se produzca un pico en la producción de LH, la producción de testosterona se encuentra abolida por la abiraterona al inhibir la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17)¹⁷.
- 2) En pacientes castrados, el testículo es incapaz de producir grandes cantidades de testosterona de forma repentina y lleva meses en recuperarse del bloqueo hormonal; toda la maquinaria de síntesis de testosterona se encuentra detenida.

Se deberían realizar estudios prospectivos que midan valores de PSA, LH y testosterona durante el tratamiento con abiraterona sola en comparación con pacientes con abiraterona, prednisona y análogos LHRH para poder demostrar alguna de las hipótesis mencionadas, así como el impacto económico de evitar el uso de otra castración química asociada con el uso de abiraterona.

Finalmente, no encontramos ante la pregunta de si es realmente necesario bloquear el eje LHRH, en aquellos pacientes en los que ya estuvo bloqueado durante meses o años con valores muy bajos de LH previos al tratamiento y que siguen manteniendo valores de testosterona de castración. Según los datos de esta pequeña serie, no sería necesario efectuar dicho bloqueo.

CONCLUSIONES

En esta pequeña serie de 6 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, el tratamiento con abiraterona sola (sin análogos LHRH o antagonistas) mantuvo la testosterona en niveles óptimos de castración.

Un grupo mayor de pacientes estudiados de manera prospectiva permitirá confirmar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, y cols. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10; 368 (2): 138-48.
2. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, y cols. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26; 364 (21): 1995-2005.
3. Prescribing information. Zytiga (Abiraterone). Horsham, PA: Centicor Ortho Biotec, June 2012.
4. Cersosimo RJ. New agents for the management of castration-resistant prostate cancer. *Ann Pharmacother*. 2012 Nov; 46 (11): 1518-28.
5. Reid AH, Attard G, Danila DC, y cols. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20; 28 (9): 1489-95.
6. Attard G, Reid AH, A'Hern R, y cols. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10; 27 (23): 3742-8.
7. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, y cols. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20; 28 (9): 1496-501.
8. A phase 2, randomized, 3-arm study of abiraterone acetate alone, abiraterone acetate plus degarelix, a GnRH antagonist, and degarelix alone for patients with prostate cancer with a rising PSA or a rising PSA and nodal disease following definitive radical prostatectomy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01751451.
9. Trial of abiraterone acetate plus LHRH-therapy versus abiraterone acetate sparing LHRH-therapy in patients with progressive chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer (SPARE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02077634.
10. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, y cols. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol*. 1999 Nov; 17 (11): 3461-7.
11. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, y cols. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 65 (2): 467-79.
12. Sociedad Argentina de Urología. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. Buenos Aires 2014. Referenciado en http://www.sau-net.org/publicaciones/lineamientos-diagnostico-tratamiento/consenso_ca_prostata_2014.pdf.

13. Thompson IM. Flare associated with LHRH-agonist therapy. *Rev Urol.* 2001; 3 Suppl 3: S10-4.
14. Bong GW, Clarke HS Jr, Hancock WC, Keane TE. Serum testosterone recovery after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist in patients with prostate cancer. *Urology.* 2008 Jun; 71 (6): 1177-80.
15. Nejat RJ, Rashid HH, Bagiella E, Katz AE, Benson MC. A prospective analysis of time to normalization of serum testosterone after withdrawal of androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2000 Dec; 164 (6): 1891-4.
16. Kaku H, Saika T, Tsushima T, y cols. Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *Prostate.* 2006 Mar 1; 66 (4): 439-44.
17. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, y cols. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer.* 2004 Jun 14; 90 (12): 2317-25.