

Estudio comparativo de valores de la hormona folículo estimulante en pacientes tratados con análogos LH-RH versus antagonistas LH-RH

Comparative study of Follicle-Stimulating Hormone levels in patients treated with/receiving LHRH analogs versus LHRH antagonists

Federico Ferraris, Gonzalo Goñi Lamela, Mario Soria Chiarello, Leandro Lapenna, Jorge Labrador, Emilio M. Longo

Hospital de la Policía Federal Argentina Churrucá-Visca, CABA, Argentina.

Objetivos: Evaluar las diferencias en los valores de FSH entre los pacientes tratados con antagonistas y agonistas LHRH. Los antagonistas LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone* [hormona liberadora de hormona luteinizante]) y los análogos LHRH están indicados en el tratamiento de deprivación hormonal en el cáncer de próstata recaído, el de alto riesgo y el metastásico. Sin embargo, existen diferencias entre estas dos familias de fármacos. Una de ellas se aprecia en los valores de la hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH, por sus siglas en inglés). Esta hormona ha cobrado un mayor interés científico por su relación con el cáncer de próstata al haberse identificado su presencia y la de su receptor en el tejido prostático maligno.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional que incluyó a pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en tratamiento con análogos o antagonistas LHRH en el Servicio de Urología del Hospital Churrucá-Visca entre el 1° de marzo de 2015 y el 31 de mayo de 2016. Se excluyeron pacientes con enfermedades endocrinas, castración quirúrgica y aquellos con testosterona fuera del rango de castración, definido como niveles $\leq 0,5$ ng/ml. Para comparar diferentes grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Se analizaron 86 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. El 40,70% recibió degarelix (n=35), el 38,37% recibió leuprolida (n=33) y el 20,93%, goserelina (n=18). Se obtuvieron valores de FSH de 1,53 mUI/ml, 4,1 mUI/ml y 3,895 mUI/ml, respectivamente. El grupo con degarelix presentó diferencias significativas respecto de los dos grupos que recibieron análogos LHRH ($p=0,0001$).

Conclusiones: La diferencia hallada en este trabajo entre los valores de FSH en los pacientes tratados con degarelix y análogos LHRH fue estadísticamente significativa, siendo dicha diferencia de 2,5 mUI/ml, en promedio, menor para degarelix.

Objectives: This study aims to evaluate the differences in FSH levels between patients treated with LHRH antagonists and agonists. LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) antagonists and LHRH analogs are indicated in the treatment of hormone deprivation in recurrent prostate cancer, high-risk prostate cancer and metastatic prostate cancer. Nonetheless, there are differences between these two drug families. One of such differences is evidenced in the follicle-stimulating hormone (FSH) levels. This hormone is a subject of great scientific interest due to its relationship with prostate cancer, as its presence and that of its receptor have been identified in malignant prostatic tissue.

Materials and methods: A prospective observational study including patients with a diagnosis of prostate cancer treated with LHRH analogs or antagonists was conducted at the Urology Department of the Hospital Churrucá-Visca between March 1, 2015 and May 31, 2016. Patients with endocrine disorders, surgical castration and testosterone levels outside the castration range defined as ≤ 0.5 ng/mL were excluded. To compare different groups, the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney U test were applied. A $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Eighty-six patients with prostate cancer were analyzed; 40.70% received degarelix (n=35), 38.37% received leuprolide (n=33), and 20.93% goserelin (n=18). FSH levels of 1.53 mIU/ml, 4.1 mIU/ml and 3.895 mIU/ml, respectively, were obtained. The group receiving degarelix presented significant differences with respect to the two groups treated with LHRH analogs ($p=0.0001$).

Conclusions: In group 1 RP and RT were the most chosen treatments, followed by AS; in group 2, a great majority of RT was observed; and group 3 showed a clear tendency towards non-surgical therapies.

KEY WORDS: LHRH antagonists, LHRH analogs, Follicle-Stimulating Hormone.

PALABRAS CLAVE: Antagonistas LHRH, análogos LHRH, hormona folículo-estimulante.

Recibido en mayo de 2017 - Aceptado en mayo de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Received on May 2017 - Accepted on May 2017
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: federicoferraris@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los antagonistas LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone* [hormona liberadora de hormona luteinizante]) y los análogos LHRH están indicados en el tratamiento de privación hormonal en el cáncer de próstata recaído, el de alto riesgo y el metastásico. Ambos fármacos tienen como objetivo principal lograr un descenso en los niveles séricos de testosterona a niveles de castración (<0,5 ng/ml). Existen diferencias entre estas dos familias de fármacos, más allá de presentar el mismo objetivo, siendo las más importantes: el rápido descenso de los niveles de testosterona que generan los antagonistas LHRH sin presentar el riesgo de aumento de testosterona inicial que producen los análogos LHRH¹ y la ausencia de “escapes” esporádicos de los niveles de testosterona que se evidencian luego de tratamientos prolongados con análogos LHRH². Otras diferencias que presentan estos dos tipos de fármacos son las que respectan a la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y la hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH). En el caso de la LH, el efecto que generan los antagonistas, al igual que lo que sucede con la testosterona, es un descenso de la misma sin aumentos iniciales como sí sucede con los análogos. Por su parte, en el caso de la FSH se ha demostrado que los antagonistas generan un descenso mayor de la misma en comparación con los análogos a lo largo del tratamiento^{2,3}. Esta hormona ha cobrado un mayor interés científico en urología por su relación con el cáncer de próstata al haberse identificado su presencia y la de su receptor en el tejido prostático maligno y a nivel del endotelio vascular de los vasos peritumorales⁴⁻⁶.

El objetivo de este trabajo es evaluar las diferencias en los valores de FSH entre los pacientes que reciben antagonistas LHRH y aquellos tratados con análogos LHRH en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional que incluyó a pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de cáncer de próstata en tratamiento con análogos LHRH (leuprolida o goserelina) o antagonistas LHRH (degarelix), que se encontraban en seguimiento y concurren a control en la Sección Oncología del Servicio de Urología del Hospital Churrucá-Visca entre el 1° de marzo de 2015 y el 31 de mayo de 2016. Se

excluyeron pacientes con enfermedades endocrinas, castración quirúrgica y aquellos con testosterona fuera del rango de castración, definido como niveles ≤0,5 ng/ml.

Los siguientes datos clínicos y demográficos se obtuvieron del sistema integral hospitalario: edad, tratamiento con análogos o antagonistas, niveles de LH y de FSH.

En el Hospital Churrucá-Visca, el Laboratorio Central procesa todas las muestras para evaluar el eje gonadal. Se utilizó técnica de quimioluminiscencia en el equipo Beckman Dxl 800®. Los resultados son validados según protocolo de análisis clínicos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa STATA 11.0®. Para comparar diferentes grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 86 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y una edad promedio de $76,05 \pm 8$ años. El 40,70% recibió degarelix (n=35), el 38,37% recibió leuprolida (n=33) y el 20,93%, goserelina (n=18). Los resultados se presentan en la Tabla 1.

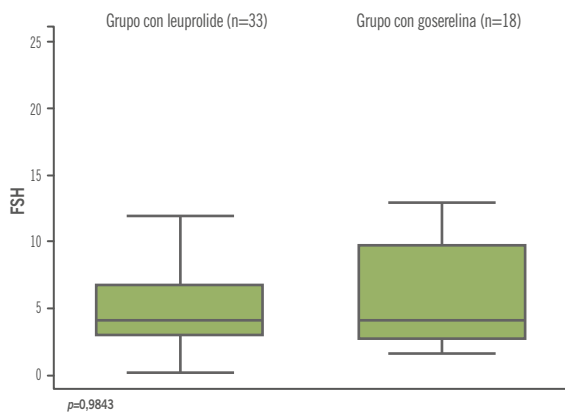
	Grupos (con)			Valor de p
	degarelix (n=35)	leuprolida (n=33)	goserelina (n=18)	
Edad (años)				
Media ± DE	73,71±6	76,64±8	79,88±8	0,0695
LH (mUI/ml)				
Mediana (r)	0,305 (0,12-1,11)	0,2 (0,04-1,41)	0,2 (0,02-0,9)	0,0509
FSH (mUI/ml)				
Mediana (r)	1,53* (0,16-4,86)	4,1 (0,2-11,9)	3,895 (1,67-25,16)	0,0001

*El grupo con degarelix presentó diferencias significativas respecto de los dos grupos que recibieron análogos LHRH.

Referencias: r, Rango; DE, Desvío estándar; FSH, hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*); LH, hormona luteinizante (*luteinizing hormone*); LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*).

Tabla 1. Resultados de edad y valores de LH y FSH para los Grupos: Degarelix, Leuprolide y Goserelina

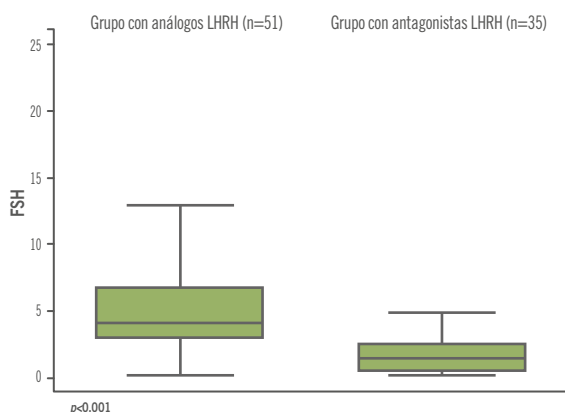
En la Figura 1 se presenta la comparación de niveles de FSH en grupos con análogos.



Referencias: FSH, hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*).

Figura 1. Comparación de niveles de FSH en grupos con diferentes análogos

La diferencia entre los grupos de análogos fue estadísticamente no significativa. En la Figura 2 se presenta la comparación de los niveles de FSH entre los grupos con análogos LHRH y antagonistas LHRH (degarelix).



Referencias: FSH, hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*); LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*).

Figura 2. Comparación de los niveles de FSH entre los grupos con análogos LHRH y antagonistas LHRH (degarelix)

Los valores de LH no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tres grupos de fármacos.

DISCUSIÓN

Dentro de los posibles roles de la FSH en el cáncer de próstata avanzado se demostró que células cancerígenas del tejido prostático sintetizan FSH y expresan su receptor, y que la activación de las vías de FSH *in vitro* conduce a la progresión celular del cáncer de próstata^{7,8}. Además, en publicaciones recientes se ha determinado la presencia de receptores para FSH a nivel del endotelio vascular y predominantemente en aquellos vasos peritumorales⁴. Todas estas situaciones llevan a hipotetizar acerca de la posibilidad de que la FSH no sólo tenga acción en el desarrollo tumoral, sino también a suponer la relación directa que tiene con el desarrollo de metástasis al favorecer la angiogénesis del tumor a distancia. Éste es un hallazgo importante porque los tumores metastásicos son los principales responsables de las enfermedades terminales que causan casi el 90% de las muertes en pacientes con cáncer⁹.

Por otro lado, con el aumento del estudio de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, se ha encontrado una íntima relación entre el desarrollo de este último y los valores de FSH a nivel sanguíneo¹⁰.

Dentro de los resultados que se obtuvieron en nuestro trabajo, se puede apreciar la diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de FSH de los análogos y antagonistas LHRH. Estos resultados coinciden con series donde se evidenció un descenso de hasta el 88,5% en los niveles de FSH con antagonistas y de un 54,8% con análogos LHRH¹¹. Más allá de esta diferencia estadísticamente significativa en los niveles de FSH entre análogos y antagonistas, el valor objetivo es de 2,5 mUI/ml menos de FSH con los antagonistas. Excede los objetivos de este trabajo poder determinar si este descenso en los niveles de FSH tendría algún efecto en la inhibición del desarrollo tumoral teniendo en cuenta que, tal como se mencionó con anterioridad, más allá de poder lograrse en el futuro la supresión total de la secreción de FSH por parte de la hipófisis, el mismo tumor secreta esta hormona al igual que sucede con la testosterona en este tipo de cáncer^{12,13}.

CONCLUSIONES

La diferencia hallada en este trabajo entre los valores de FSH en los pacientes tratados con antagonistas LHRH y análogos LHRH fue estadísticamente significativa,

siendo dicha diferencia de 2,5 mUI/ml, en promedio, menor para los antagonistas. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de FSH entre los dos tipos de análogos evaluados ni en los valores de LH entre ninguno de los tres grupos de fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, y cols.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014 Jan; 65 (1): 124-37.
2. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, y cols. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008 Dec; 102 (11): 1531-8.
3. Heding A, Vrecl M, Bogerd J, McGregor A, Sellar R, Taylor PL, y cols. Gonadotropin-releasing hormone receptors with intracellular carboxyl-terminal tails undergo acute desensitization of total inositol phosphate production and exhibit accelerated internalization kinetics. *J Biol Chem.* 1998 May 8; 273 (19): 11472-7.
4. Radu A, Pichon C, Camparo P, Antoine M, Allory Y, Couvelard A, y cols. Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21; 363 (17): 1621-30.
5. Dirnhofer S, Berger C, Hermann M, Steiner G, Madersbacher S, Berger P. Coexpression of gonadotropic hormones and their corresponding FSH- and LH/CG-receptors in the human prostate. *Prostate.* 1998 May 15; 35 (3): 212-20.
6. Hurkadli KS, Sheth AR, Garde SV, Doctor VM, Sheth NA. Immunocytochemical localisation of follicle stimulating hormone (FSH) in normal, benign and malignant human prostates. *Br J Cancer.* 1990 Feb; 61 (2): 225-9.
7. Mariani S, Salvatori L, Basciani S, Arizzi M, Franco G, Petrangeli E, y cols. Expression and cellular localization of follicle-stimulating hormone receptor in normal human prostate, benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol.* 2006 Jun; 175 (6): 2072-7; discussion 2077.
8. Ben-Josef E, Yang SY, Ji TH, Bidart JM, Garde SV, Chopra DP, y cols. Hormone-refractory prostate cancer cells express functional follicle-stimulating hormone receptor (FSHR). *J Urol.* 1999 Mar; 161 (3): 970-6.
9. Weigelt B, Glas AM, Wessels LF, Witteveen AT, Peterse JL, van't Veer LJ. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Dec 23; 100 (26): 15901-5.
10. Crawford ED, Rove KO, Schally AV. The role of the FSH system in the development and progression of prostate cancer. *Am J Hematol Oncol.* 12/2014; 10 (6): 5-13.
11. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, y cols. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol.* 2011 Sep; 186 (3): 889-97.
12. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, cols. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 2008 Aug 1; 68 (15): 6407-15.
13. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, y cols. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008 Jun 1; 68 (11): 4447-54.