

Hormonoterapia del cáncer de próstata. Proyecciones clínico terapéuticas

Dres. Ignacio Musé¹, Graciela Sabini²

Resumen

La hormonoterapia constituye una valiosa arma terapéutica en el cáncer de próstata. En esta revisión se analiza la eficacia relativa de los distintos recursos hormonoterápicos, ponderando su acción terapéutica, efectos colaterales y sus costos, considerando la equivalencia entre la orquiectomía o el uso del dietilestilbestrol (DES) con los super agonistas hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y el bloqueo androgénico total.

Se presenta un análisis sobre las indicaciones de la hormonoterapia en su rol neoadyuvante, adyuvante y en la enfermedad diseminada.

Se concluye que la incorporación de nuevos fármacos ha disminuido las complicaciones iatrogénicas con un aumento sustancial de los costos asistenciales, y que es fundamental actuar en equipo multidisciplinario a fin de racionalizar las indicaciones de este recurso terapéutico, sin perder de vista el perfil costo-beneficio.

Palabras claves: *Neoplasmas de la próstata.
Agentes antineoplásicos - hormonas.*

Introducción

El cáncer de próstata, al igual que el cáncer mamario, constituye un modelo para el análisis de las relaciones entre el circuito endócrino y la carcinogénesis, la progresión tumoral y la terapéutica. Sobre este gran circuito, glándula endocrina-órgano blanco, clásicamente reconocido, se imprimen otras modulaciones, apócrinas y autócrinas, que integran mecanismos complejos de regulación, tanto en situaciones normales como patológicas.

En 1941, Huggings⁽¹⁾ demostró el valor de la orquiectomía en el control del cáncer de próstata metastásico y desde entonces diversos progresos, alcanzados en la segunda mitad del siglo XX, impactaron en el campo de la hormonoterapia antitumoral⁽²⁾.

Desde el punto de vista bioquímico, se pasó de la extracción de productos hormonales a su síntesis in vitro y desde antagonizar los andrógenos mediante la administración de estrógenos, al bloqueo de los receptores hormonales y la castración farmacológica mediante productos de acción hipotálamo-hipofisario.

Los efectos colaterales, indeseables, de la hormonoterapia⁽³⁾ se han ido reduciendo, manteniéndose el beneficio terapéutico, pero con un incremento significativo de los costos.

A este aumento de los costos asistenciales contribuyen además, en forma significativa, los cambios operados en los procedimientos de diagnóstico del cáncer de próstata. La incorporación simultánea de la determinación del antígeno prostático específico (PSA) y la ultrasonografía transrectal con biopsias múltiples, ha permitido identificar tumores en etapas iniciales, con el consiguiente desplazamiento hacia edades más jóvenes en la identificación de la afección. Ello, inevitablemente, determina acciones terapéuticas que incluyen la cirugía o la radioterapia, o ambas, radicales, así como la indicación de hormonoterapia neoadyuvante o complementaria, o ambas⁽⁴⁾.

Por otra parte, la diseminación metastásica asintomática es hoy más precozmente evidenciada por los procedimientos imagenológicos, sumándose al centellograma

1. Profesor Director

2. Profesora Agregada

Servicio de Oncología Clínica. Facultad de Medicina.

Universidad de la República. Montevideo-Uruguay

Correspondencia: Ignacio Musé. Hospital de Clínicas P.B.

Departamento de Oncología, Av. Italia s/n, Montevideo-Uruguay.

C.P. 11.800.

Recibido: 22/09/00.

Aceptado: 20/04/01.

óseo y la tomografía axial computarizada, más recientemente, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones.

La cuantificación del impacto de estos progresos diagnósticos y terapéuticos en la sobrevida y la calidad de vida de la población, constituye un área de permanente discusión⁽⁵⁾.

Se comprende que estos complejos aspectos en el plano científico-doctrinario, se proyectan en el acto médico individual, incrementando las incertidumbres y muchas veces induciendo al médico a actuar bajo conductas estereotipadas, con escaso respaldo en la evidencia científica.

En este artículo nos proponemos analizar el peso de la evidencia en relación al valor clínico de la hormonoterapia en el cáncer prostático, particularmente desde el ángulo de la práctica clínica oncológica y del balance costo-beneficio. El papel de la cirugía y las diversas modalidades de irradiación quedan, por definición, fuera del alcance de este artículo. De la misma manera que tampoco se analizan las políticas de vigilancia exclusivas pasibles de ser aplicadas en algunos subgrupos de pacientes⁽⁶⁾.

Eficacia relativa de los recursos hormonoterápicos

Hasta el presente, no se ha demostrado ningún efecto directo de la hormonoterapia sobre la célula tumoral y el mecanismo admitido de su eficacia está en relación con la supresión del estímulo androgénico sobre las clonas hormono sensibles.

En este sentido, a diferencia de lo que sucede en el cáncer mamario, la determinación de los receptores hormonales en el cáncer de próstata no tiene proyecciones pronósticas ni predictivas.

Al momento de la presentación de la enfermedad, casi todos los tumores son hormonosensibles es decir, la hormonorrefractoriedad clínica primaria es infrecuente. Ello, naturalmente, no excluye la presencia de algunas clonas hormonorresistentes, que luego por selección terapéutica pueden llegar a ser predominantes y explicar, en parte, la hormonorresistencia secundaria⁽⁷⁾.

Por tanto, no interesa la determinación o búsqueda de factores predictores de la hormonosensibilidad tumoral. A su vez la determinación de receptores hormonales en el tumor prostático es técnicamente difícil, dado que, al igual que en los tumores uterinos, la "contaminación" con el tejido glandular normal, rico en receptores, es alta.

Ello determina que cuando se establece la conducta terapéutica, ella comprende a una población heterogénea, de un individuo a otro y aún dentro de un mismo individuo.

En otro sentido, la evaluación de la respuesta tiene un importante margen de imprecisión. Es conocida la dificultad de medir respuestas en lesiones de partes blandas

profundas y las metástasis óseas ofrecen imágenes evolutivas difíciles de interpretar, tanto en la radiología simple como en el centellograma óseo.

La determinación de los niveles de PSA es un elemento valioso, pero desde el momento que su síntesis está influenciada directamente por los niveles androgénicos, la reducción de su concentración sérica podría no estar en correlación lineal con la reducción del volumen tumoral⁽⁸⁾, como sucede con otros marcadores, como la alfa feto proteína y la cadena beta de la gonadotropina coriónica en tumores germinales o placentarios.

Por otra parte, la mejoría sintomática frecuentemente observada, especialmente en relación con el dolor, no se acompaña habitualmente de indicadores objetivos de remisión y es dable comprobar este beneficio aún en metástasis óseas de tumores no hormono sensibles. Lo anterior, obliga a considerar muy cautelosamente los resultados de los ensayos terapéuticos, prestando particular atención a aquellos estudios que, además de ser randomizados, tienen como objetivo primario el impacto en la sobrevida.

Este análisis, necesariamente, debe estar ligado a una evaluación cuidadosa de los efectos colaterales adversos y al costo de cada procedimiento, de manera de tener un perfil lo más acabado posible del balance costo-beneficio.

1) *Equivalencia terapéutica entre la orquiectomía o el uso de DES con los super agonistas LHRH.*

La evidencia acumulada permite concluir que no hay diferencias significativas entre dichos procedimientos, en lo referente a respuesta y sobrevida. Lo mismo es válido en lo referente al valor de los diferentes super agonistas entre sí^(9,10).

Las complicaciones inherentes de la estrogenoterapia se ven francamente reducidas cuando se utilizan dosis de 3 mg diarios y el impacto psico emocional de la orquiectomía debe ser cuidadosamente balanceado en cada caso⁽¹¹⁾.

Desde el punto de vista clínico, con cualquier procedimiento la impotencia es prácticamente la regla y si bien ella es, teóricamente, reversible cuando se suspende la medicación, esto dista de ser lo habitual, particularmente en la población más añosa.

En lo referente a costos, se puede establecer, actualmente, una relación de 1 a 60 entre el dietilbestrol y leuprolide⁽¹²⁾ (tabla 1)⁽¹³⁾. Este hecho deberá ser tenido muy en cuenta, no tanto en lo que hace a la conducta individual frente a un paciente determinado, sino en lo relativo a los criterios generales y las políticas de salud, tanto a nivel institucional como nacional.

2) *Bloqueo androgénico total*

Luego de la castración, quirúrgica o médica, las glándulas

Tabla 1. Costos de los Tratamientos Hormonales⁽¹³⁾

Agente	Dosis	Costo (U\$S mes/año)
DES	3mg/día	8,2/98,4
Flutamida	750mg/día	285,6/3.427,2
Bicalutamida	50mg/día	319,7/3.836,4
Leuprolide	7,5mg/mes	506/6.072
Groserelina	3,6mg/28día	410,5/4.926
Orquiectomía		5.580

Datos de la Universidad de Colorado, Health Sciences Center Pharmacy
DES: dietilestilbestrol

suprarrenales pueden seguir produciendo andrógenos. Basándose en este hecho, se complementó la castración con el bloqueo de los receptores hormonales periféricos mediante antiandrógenos esteroideos o no esteroideos; es el llamado bloqueo androgénico total. Si bien existen algunos trabajos que muestran una mejoría de los síntomas y un aumento de las respuestas objetivas con el bloqueo androgénico total, en relación con la castración sola, prácticamente todos los estudios prospectivos, aleatorios, con alto nivel de evidencia, así como los meta análisis que compararon ambos procedimientos, no encuentran diferencias significativas en la sobrevida, hallándose menor tolerancia al tratamiento para el bloqueo androgénico total y por supuesto una diferencia sustancial en los costos⁽¹⁴⁾.

Indicaciones de la hormonoterapia

A la hormonoterapia, históricamente, se le reconoció su lugar en el cáncer diseminado. Sin embargo, progresivamente, la indicación se ha ido desplazando a etapas menos avanzadas de la enfermedad integrándose, a los tratamientos locorreregionales.

1) Papel de la hormonoterapia neo adyuvante

El papel de la hormonoterapia preoperatoria (neoadyuvante), con la finalidad de "bajar" el estadío y mejorar las condiciones de operabilidad, aún no ha sido establecido^(15,16).

Se deben considerar los cambios morfológicos inducidos por el déficit en la acción hormonal sobre el tumor, los que pueden dificultar la evaluación del estado de los márgenes quirúrgicos y el compromiso capsular.

Existen diversos estudios clínicos prospectivos que incluyen este tipo de terapia, cuyos resultados no están,

aún, disponibles^(17,18).

El papel de la hormonoterapia neoadyuvante en el tratamiento radiante exclusivo de tumores localmente avanzados ha sido evaluado. Se ha encontrado un beneficio en el intervalo libre de enfermedad y en el control local, sin impacto en la sobrevida, cuando la hormonoterapia se continúa luego de la irradiación por 16 semanas⁽¹⁹⁾.

El papel de la hormonoterapia neoadyuvante a la irradiación, como recurso exclusivo, no ha sido evaluado.

2) Papel de la hormonoterapia adyuvante

Este tipo de tratamiento se refiere, fundamentalmente, a la conducta terapéutica aplicada a los tumores prostáticos localmente avanzados, en los que es la radioterapia el tratamiento de elección. La administración de hormonoterapia post radiación ha demostrado, en diversos estudios y meta análisis, una mejoría en la sobrevida global a los 5 años, así como, aumento en la sobrevida libre de enfermedad y mejor control local⁽¹³⁾.

3) Papel de la hormonoterapia en la enfermedad diseminada

En esta situación clínica, en pacientes sintomáticos, existe acuerdo en la indicación de la hormonoterapia, asociada o no a maniobras quirúrgicas o radiantes paliativas.

En estos pacientes el seguimiento, en base a la clínica y particularmente la evaluación del estado general y el alivio del dolor, constituye un elemento central. El valor del PSA y de los procedimientos imagenológicos ya fueron considerados.

La hormonorresistencia, habitualmente de etiopatogenia multifactorial, constituye la limitante mayor de la hormonoterapia. Es de primordial importancia identificar lo más precozmente posible el pasaje a la etapa de hormonorresistencia, a los efectos de rotar la medicación, aún con poca expectativa de éxito, o suspenderla. Esto no es un hecho clínicamente sencillo, por cuanto las alternativas terapéuticas en la etapa de hormonorresistencia son prácticamente nulas, con muy escasas y transitorias respuestas a la quimioterapia⁽²⁰⁾. Ello determina frecuentemente, a nuestro entender, la prolongación injustificada de los tratamientos hormonales con los consiguientes costos asistenciales.

En el otro extremo, un aspecto aún controversial es el papel de la hormonoterapia en pacientes diseminados, asintomáticos. La evidencia tiende a demostrar un beneficio discreto en sobrevida en pacientes tratados precozmente, en relación al inicio del tratamiento diferido hasta el momento en que aparecen los síntomas. Se requieren estudios confirmatorios antes de indicar esta conducta como estándar^(21,22).

Conclusiones

La hormonoterapia en el cáncer de próstata constituye un valioso recurso, solo o asociado a la cirugía y la irradiación.

La incorporación de nuevos fármacos a la orquiectomía y a la estrógenoterapia, ha disminuido las complicaciones iatrogénicas, con un aumento significativo de los costos asistenciales.

Consideramos fundamental mantener la visión global del paciente, actuando en un equipo interdisciplinario donde se integren las conductas de todos los especialistas que intervienen en el tratamiento de estos pacientes.

Es imperioso reducir las indicaciones de la hormonoterapia innecesaria, cuando su beneficio no ha sido demostrado, o suspenderla ante la evidencia de hormono-resistencia, como una forma de equilibrar el balance costo beneficio del tratamiento de esta afección que cada vez compromete más al hombre añoso.

Se impone la elaboración de pautas asistenciales de diagnóstico y tratamiento, que protejan tanto los derechos del paciente como las decisiones del médico actuante.

Summary

Hormonal therapy is a valuable tool in treating prostate cancer. This review analyses the relative efficacy of different hormonal therapy resources, considering therapeutic action, side effects and costs, equivalence between orchiectomy and the use of DES with LHRH superagonists and the total androgenic blockage.

An analysis of hormonal therapy indications as neoadjuvant, adjuvant, and in disseminated disease is given.

Conclusions. The incorporation of new drugs has diminished iatrogenic complications yet costs have substantially increased. Multidisciplinary teams should be considered in order to rationalize hormonal therapy without omitting cost effectiveness.

Résumé

L 'hormonothérapie constitue un riche instrument thérapeutique au cancer de prostate. Dans ce travail, on analyse la relative efficacité des différents moyens hormonothérapeutiques, remarquant leur action thérapeutique, les effets secondaires et leurs coûts, tout en considérant l'équivalence entre orchectomie ou l'emploi du DES avec le superantagonistes LHRH et le blocage androgénique total.

On expose une analyse sur les prescriptions d'hormonothérapie en ce qui concerne son rôle néoadjuvant, adjuvant et dans la maladie avancée.

Bref, l'incorporation de nouveaux médicaments a diminué les troubles iatrogéniques avec une augmentation considérable des coûts d'assistance ; il est fondamental d'agir au sein d' une équipe multidisciplinaire dans le but de rationaliser les prescriptions de ce recours thérapeutique, sans oublier le rapport coût-bénéfice.

Bibliografía

1. **Huggings C, Stevens RE, Hodges CV.** Studies of prostatic cancer: II The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209.
2. **Viola Alles A, Musé IM.** Actualizaciones en cáncer de próstata. *Arch Med Int* 1991; 13: 49-55.
3. **Kirschenbaum A.** Management of hormonal treatment effects. *Cancer* 1995; 75(suppl): 1983-6.
4. **Blasko JC, Lange PH.** Prostate cancer: the therapeutic challenge of locally advanced disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 340-1.
5. **Garnick MB.** Prostate cancer: screening, diagnosis and management. *Ann Int Med* 1993; 118: 804-8.
6. **Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO.** Fifteen year survival in prostate cancer : a prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997; 277: 467-71.
7. **Pilast MJ, Kamradt JM , Pienta KJ.** Hormone resistance in prostate cancer. *Cancer Met Rev* 1999; 17: 373-81.
8. **Ruckle HC, Klee GG , Oesterling JE.** Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc*, 1994; 69: 69-79.
9. **Parmar H, Edwards L, Phillips RH, Allen L, Lightman SL.** Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 59: 248-54.
10. **Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, Entage LA, Arkell DG, Wallace DM, et al.** Phase III randomised study of Zoladex versus Stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1992; 69: 614-20.
11. **Cassileth Br, Soloway MS, Vogelzang NJ, Schellhammer PS, Seidmon EJ, Hait HI, et al.** Patient's choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology* 1989; 33: 57-62.
12. **Goktas S, Crawford DE.** Optimal hormonal therapy for advanced prostatic carcinoma. *Sem Oncol* 1999; 26:162-73.
13. **Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer.** Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 4, January 1999 Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, M.D. <http://www.ahrq.gov/clinic/prosumm.htm>
14. **Prostate Cancer Trialists Collaborative Group.** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 death in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265-9.
15. **Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM.** Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0M0 prostatic carcinoma. *Urology* 1997; 49: 65-9.
16. **Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N, Cohen D, Aprikian AG, Wang Y, et al.** The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. *Urology* 1997; 49(3A Suppl): 46-55.
17. **Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N, et al.** Update on

- neoadjuvant androgen deprivation therapy (ADT) and radical prostatectomy in localized prostate cancer. Proc Am Urol Ass 1996; 155: A-1426, 667 A.
18. **Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, et al.** Randomized prospective study radical prostatectomy done vs. radical prostatectomy preceded by androgen blockade in cT2b prostate cancer-initial results. Proc Am Urol Ass 1996; 155: A-976, 555A.
 19. **Pipepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, et al.** Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. Urology 1995; 45: 616-23.
 20. **Voggelzang NJ.** Docetaxel (Taxotere): a new option for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Sem Oncol 1999; 26: 17(suppl): 1-2.
 21. **Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group.** Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol 1997; 79:235-46.
 22. **Messing E, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford D, Trump D.** Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999; 341: 1781-8.