

Hormonoterapia en cáncer de próstata

Hormone Therapy in Prostate Cancer

Dr. Carlos Iturriaga

INTRODUCCIÓN

La hormonoterapia (HT) para Cáncer de Próstata (CP) es un tratamiento antiguo y tiene relación con los descubrimientos de Huggins y Hodges (1947), quienes demostraron respuesta favorable a la supresión androgénica. A partir de este momento es la principal forma del tratamiento de CP avanzado, formando además parte del tratamiento en etapas más tempranas, o en recaídas luego de tratamientos con intención curativa (adyuvancia y neoadyuvancia). Sin embargo, no esta exento de complicaciones, las cuales tienen su base en: hipogonadismo y hormono-refractariedad. Este hecho es importante al momento de iniciar un tratamiento.

BASES BIOLÓGICAS

La testosterona (T) es el principal andrógeno en los hombres, siendo regulado a través del eje hipotálamo-hipofisiario. La liberación de LH (hormona luteinizante) estimula las células de Leydig para producir T. La T a su vez, por acción de la 5-alfa-reductasa, es convertida a Dihidrotestosterona (DHT), la cual es 10 veces más potente que la T. La T circulante que no es transformada a DHT juega un rol inhibiendo el eje hipotálamo-hipofisiario, o bien, circula libre o aromatizada por el organismo. El estradiol, producido por el testículo (20%) y aromatización de testosterona y androstenediona (80%) tiene efecto en la retroalimentación de gonadotrofinas en eje hipotálamo-hipofisiario, además de fomentar la adquisición y mantención de la masa ósea en el hombre y también sobre el cartílago de crecimiento (acelerando el cierre del cartílago). Existe evidencia para sustentar que los estrógenos en el hombre disminuyen el riesgo cardiovascular, mejorando los niveles de perfil lipídico e insulina, y generando vasodilatación vascular mediada por óxido nítrico (efecto protector vascular).

La T no es tumorigénica, pero sí esencial y permisiva para el crecimiento de la célula tumoral. La testosterona libre corresponde a un 1 a 3% de la T plasmática, siendo ésta la que entra a la célula prostática, generando síntesis de proteínas y crecimiento celular. La teoría de un modelo lineal de crecimiento prostático dependiente de testosterona ha sido desplazado por el modelo de saturación de testosterona: el crecimiento prostático tiene relación lineal con los niveles de testosterona hasta un punto en el que se hace independiente (aproximadamente 150ng/ml), en donde, a pesar del aumento de testosterona, no persiste el crecimiento prostático.

Estudios en animales demuestra que bajo los niveles de castración (bajo 50ng/mL) disminuye el APE y el volumen prostático. En células de CP in vitro se observa que la proliferación celular se obtiene a bajos niveles de testosterona, con un efecto de meseta similar al mencionado previamente. En pacientes eugonádicos no se observa aumento del tamaño prostático ni del APE con la administración de T. En pacientes hipogonádicos se observa incremento de 17 a 30% del volumen prostático y APE en los 3 primeros meses. Morgentaler (Urology 2006) relacionó niveles bajos de testosterona en pacientes con cáncer de próstata, concluyendo que éste no es más frecuente en pacientes con mayor testosterona circulante. Behre (Clin Endocrinol 1994) encontró menor sobrevida libre de enfermedad en pacientes con testosterona preoperatoria baja vs testosterona normal (menor T se relaciona con CP agresivo).

Retomando la teoría de la saturación de testosterona, son importantes tres conceptos:

- El CP y la HPB son sensibles a niveles de T en, y bajo, niveles de castración (por sobre eso, son insensibles).
- Los receptores de andrógenos son de número limitado, saturándose con niveles de T sobre 150ng/ml.
- Las concentraciones fisiológicas de T proveen un exceso de ésta y de DHT, para cubrir los requerimientos de desarrollo prostático.

HORMONOTERAPIA

Podemos clasificarla de la siguiente manera:

- Bloqueo de la producción de testosterona
 - Orquiectomía bilateral
 - Estrógenos
 - Agonistas LH-RH

Drug Class	Drugs	Site of Action	Mechanism of Action	Comments/Risks
Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonists	Leuprolide Goserelin	Anterior Pituitary Gland	Decreases Release of LH Through Down-regulation of GnRH Receptors	Testosterone Surge
GnRH Antagonists	Abarelix*	Anterior Pituitary Gland	Directly Inhibits GnRH Receptors	Anaphylaxis
Adrenal Ablating Drugs	Ketoconazole	Adrenal Gland	Decreases Androgen Synthesis From Steroid Precursors Through Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes	Administration Requires Steroid Supplementation to Prevent Adrenal Insufficiency
Androgen Receptor Antagonists	Flutamide Bicalutamide Nilutamide	Prostate Gland	Inhibits Androgen Receptor Ligand-Binding Domain Through Competitive Binding	Gynecomastia, Increased Liver Transaminases, and Mastodynia
5 α -Reductase Inhibitors	Finasteride	Prostate Gland	Decreases Conversion of Testosterone to DHT Through Inhibition of 5 α -Reductase	No Defined Role in Standard Care of Prostate Cancer

- Antagonistas LH-RH
- Antiandrógenos
 - Esteroidales y No esteroidales
- Terapias combinadas
 - Bloqueo androgénico completo
 - Bloqueo androgénico intermitente
- Inhibidores de la síntesis de andrógenos
 - Ketoconazol

Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005;294:238–44.

ORQUIECTOMÍA BILATERAL

Puede ser total o subalbugínea. Se logran niveles de castración (menos de 50ng/mL). Tiene efectos psicológicos negativos, sin embargo, tiene efectos bastante favorables en el manejo del dolor y estado funcional. Ha disminuido su utilización con el advenimiento de nuevas terapias.

ESTRÓGENOS

Actúan disminuyendo la secreción de LH-RH, promoviendo la síntesis hepática SHBG y disminuyendo la testosterona libre. Actúa directamente por toxicidad sobre las células de Leydig. Presenta efecto antimetabólico tumoral. Además disminuye la secreción andrógenos suprarrenales. El estrógeno más usado actualmente es el dietilbestrol, que puede utilizarse en dosis de 1, 3 y 5mg diarios. Dosis de 3 y 5 mg se relacionan con mortalidad cardiovascular. Estudios muestran su mayor utilidad con dosis de 1mg/día. Ha caído en desuso por aparición de nuevos fármacos. Como ventajas tiene bajo costo, no produce alteraciones cognitivas, es una alternativa en el tratamiento de CP hormono-refractario.

AGONISTAS LH-RH

Dentro de este grupo encontramos: Leuprolide (Lupron), Triptorelina (Decapeptyl) y Goserelina (Zoladex). Son fármacos de depósito (dosis cada 28 días o más), ejerciendo efecto sobre eje hipotálamo-hipofisiario. Por su nivel de acción generan un ascenso inicial de los niveles de testosterona (Flare up), para luego descender a niveles de castración. Es recomendable asociarlo a antiandrógenos durante el primer mes para que no se produzca un “incendio”. Aunque este efecto ha sido subestimado por estudios in vitro (sobre todo en pacientes eugonádicos), no existe aún información suficiente para discontinuar su uso.

ANTAGONISTAS LH-RH

(Abarelix, Degarelix). Acción por competencia por los receptores LHRH (hipófisis). No presenta efecto “flare up”. Pocos estudios clínicos, pero ha demostrado resultados similares a agonistas LHRH. Su principal desventaja son las reacciones alérgicas graves (hecho que ha limitado su ingreso al mercado; este hecho no ha sido reportado con degarelix).

ANTI-ANDRÓGENOS

Se produce reducción en la acción de andrógenos, compitiendo con la T y DHT, al ocupar los receptores de células prostáticas, induciendo así, apoptosis e inhibición del crecimiento de células tumorales. Se dividen en esteroidales (poco utilizados) y no esteroidales. Dentro de los antiandrógenos esteroidales el más utilizado es el Acetato de ciproterona, que actúa también inhibiendo el eje hipotálamo hipofisiario (único que no aumenta niveles de testosterona). Dentro de los antiandrógenos no esteroidales encontramos:

Nilutamida, Flutamida, Bicalutamida. Por su modo de actuar (también producen bloqueo de receptores a nivel central) generan aumento de niveles LH-FSH, y por ello, los niveles de testosterona circulante. Este efecto puede producir agonismo en algunos tumores (15-30% de los pacientes con CP refractario presenta disminución de un 50% del APE al momento de suspender estos medicamentos).

La Flutamida se utiliza en dosis diaria de 750mg. Ha demostrado sobrevida similar a la orquiectomía, manteniendo la función sexual, pero con reacciones adversas importantes: diarrea y hepatotoxicidad (que puede llegar a falla hepática fulminante; puede darse con todos los anti-andrógenos no esteroideos).

La Bicalutamida es el más potente de los antiandrógenos. Presenta respuesta similar a la castración, con buena tolerancia. Es importante recordar que todos los antiandrógenos no esteroideos generan ginecomastia y mastodinea (por aumento de niveles de testosterona, la cual es aromatizada a estrógenos).

INHIBIDORES DE SÍNTESIS ANDROGÉNICA

(Aminoglutetimida, Ketoconazol, Abiraterona).

Actualmente poco usados. Por su efecto de supresión a nivel suprarrenal deben ser asociados a terapia cortical.

TERAPIA COMBINADA

Se define como la adición de antiandrógeno a la orquiectomía (médica o quirúrgica). Los resultados en su uso continuo muestra mejoría leve de la sobrevida (3 a 5%), observando un beneficio a 5 años de seguimiento y aumentando los costos. Su utilidad es baja.

EFFECTOS ADVERSOS DEL HIPOGONADISMO

Inmediatos: bochornos, astenia, pérdida de libido y pérdida de erecciones

Tardíos: desmineralización ósea, pérdida de masa muscular, depresión, resistencia insulina, alteración del perfil lipídico, cambio de distribución de grasa y pérdida de vello axilar y púbico.

Riesgo de diabetes 44%, enfermedad coronaria 16%, IAM 11%, AVE (aumenta la mortalidad cardiovascular).

Cuando se inicia un bloqueo androgénico existen factores que predicen la respuesta a tratamiento:

- La caída del APE mayor al 80% al mes de seguimiento
- Menor nivel de gleason
- Nadir de APE a los 6 meses bajo (menor a 1.1)
- Ascenso lento de APE previo a tratamiento
- Descenso rápido del APE post tratamiento.
- Otros estado funcional, HDL, fosfatasa alcalinas, hemoglobina.

Fundamentos a favor de la terapia intermitente (vs continua): El bloqueo androgénico no es capaz de eliminar toda la población celular maligna.

Inevitablemente la enfermedad recae por crecimiento de células andrógeno independientes

La progresión empezaría tempranamente después del bloqueo androgénico

La suspensión del bloqueo permitiría evitar la proliferación de células andrógeno independientes

El tumor puede ser tratado nuevamente con bloqueo androgénico

La terapia intermitente preserva mejor la calidad de vida, disminuye los costos.

Tiene utilidad en enfermedad metastásica y en recaída bioquímica

La terapia intermitente se mantiene lo necesario para maximizar la progresión y se suspende antes que se desarrolle el fenotipo andrógeno independiente. Se suspende el tiempo necesario para que la testosterona plasmática recupere su nivel fisiológico con la mejoría de calidad de vida asociada (3 meses aproximadamente). Se inicia con 9 meses de tratamiento (momento en el cual se alcanza el nadir de APE: este nivel tiene valor pronóstico). A los 9 meses se suspende siempre que logre:

- Niveles de APE menores de 4
- APE 50% del basal en caso de CP metastásico
- Menor a 10ng/mL en caso de CP no metastásico

Se reinicia el tratamiento en

CP metastásico si APE 20ng/mL

CP no metastásico si APE sube a 10ng/ml

APE aumenta más de 5ng/ml por mes en los últimos 3 meses

Reaparece el dolor

La duración de los ciclos con el tiempo se va acortando, cada vez con menos periodos de suspensión (inicialmente periodos de 9 meses ON y 9 meses OFF) y finalmente se convierte en terapia continua.

Cuando no utilizar terapia intermitente:

- Gran volumen tumoral
- metástasis óseas múltiples
- Gran número de adenopatías
- APE mayor a 50-100 ng/ml
- Dolor severo
- Falta a fidelidad a tratamiento
- Progresión de APE durante tratamiento (más de 5ng/ml/mes)

En general, los beneficios de hormonoterapia en pacientes con metástasis:

- Sobrevida aumenta con HT de 13 a 26 meses
- Disminuye los síntomas
- Disminuye la mortalidad general a 34%
- Disminuye la mortalidad específica.

El inicio de tratamiento de HT puede esperarse hasta el inicio de metástasis. En algún momento se planteó la HT neoadyuvante previo a prostatectomía radical (en pacientes con intención curativa), lo cual no mostró diferencia en sobrevida (no habría indicación).

En pacientes con posterior a prostatectomía radical se justifica el uso de HT adyuvante en caso de presentar ganglios positivos.

En el caso de Radioterapia, existe evidencia a favor del uso

de HT neoadyuvante, como adyuvante, aumentando la sobrevida libre de enfermedad.

En el caso de pacientes con recaída bioquímica (niveles 0.2 a 0.4), luego de prostatectomía radical, el tiempo de aparición de metástasis promedio es de 6 a 7 años. El inicio de HT precoz en estos pacientes no ha demostrado aumento en la sobrevida libre de enfermedad, por lo que puede esperarse hasta su aparición. La excepción a esto, en donde es conveniente iniciar HT en forma precoz (mejoría de calidad de vida y retarda tiempo de aparición de metástasis):

- Gleason 7 o mayor.
- Tiempo de duplicación de APE menor a 10 meses.
- Dolor óseo.

En pacientes post radioterapia con recaída bioquímica, no está claro el momento ni el valor de APE para iniciar HT (en la práctica se difiere lo más posible).

CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-REFRACTARIO (RESISTENTE A LA CASTRACIÓN)

Se define así en quienes los niveles de testosterona se encuentran bajo el nivel de castración (50ng/mL), asociado a elevación de APE en 3 ocasiones separadas por 2 semanas, con elevación por sobre el 50% del nadir; o independiente de eso, si existe progresión de lesiones óseas o de tejidos blandos. Existen protocolos que van alternando tratamientos y recomiendan inicio de terapias de segunda línea. En pacientes refractarios o resistentes a castración: no pierde capacidad de ser estimulado por testosterona (no debe ser nunca suspendido el tratamiento basal, sino que debe agregarse la terapia de segunda línea: esto es porque aún existe una población sensible a testosterona).