

Hormonoterapia en el cáncer de próstata: resultados clínicos

J. Morote-Robles

Servicio de Urología
Hospital Vall d'Hebron
08030 Barcelona (España)

(Recibido el 29 de diciembre de 1989)

J. MOROTE-ROBLES. *Prostatic Cancer Hormonotherapy: Clinical Results*. Rev. esp. Fisiol., 46 (1), 59-62, 1990.

Palliative hormonotherapy is the choice treatment for disseminated prostatic cancer. The response rate oscillates between 80 % and 90 % and the mean probability of life expectancy exceeds two years with a substantial improvement in life quality. Hormonodependence of prostate cancer depends as a last instance on the existence of cellular clones with different sensitivity. Finally, the seriated monitorization with the specific prostatic antigen allows an objectivation of the response and the early detection of the hormonorefractive status.

Key words: Hormonotherapy, Prostatic cancer.

La hormonodependencia androgénica del cáncer de próstata fue demostrada por HUGGINS y HODGES en 1941 (5). Este descubrimiento, innovador en su época, permitió iniciar el primer tratamiento médico del cáncer humano, recibiendo por ello Charles Huggins el premio Nobel en 1966. En las últimas cuatro décadas la hormonoterapia ablativa mediante la orquiectomía, o bien aditiva mediante dietilelbestrol se han convertido en la forma universal de tratamiento del cáncer prostático; sin embargo, la introducción en el mercado farmacológico de los antiandrogénos y más recientemente de las antihormonas hipofisarias ha permitido desarrollar otras modalidades terapéuticas, algunas de las cuales se hallan en fase de experimentación clínica mediante el desarro-

llo de ensayos randomizados en fase III (4, 12).

El tratamiento actual del cáncer prostático depende fundamentalmente del estadio clínico en que se encuentre, siendo válido para esta neoplasia el algoritmo genérico de la terapéutica oncológica. Así, cuando el tumor se halla confinado a la glándula prostática debe instaurarse una terapia radical con finalidad curativa ya sea mediante radioterapia o cirugía radical; cuando la enfermedad está diseminada, la hormonoterapia es el tratamiento de elección. En el caso de los tumores localmente avanzados, con invasión de la cápsula prostática o vesículas seminales, existe gran controversia, si bien en nuestro criterio parecería lógico iniciar una citorreducción tumoral médica y,

posteriormente, un tratamiento radical.

Los resultados clínicos obtenidos en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico no varían significativamente en función del tipo de hormonoterapia instaurada y según los ensayos randomizados de la VACURG (Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group) publicados en 1981 (10), el porcentaje actuarial de supervivencia a los 2 años es del 40 %, del 30 % a los 3, 25 % a los 4, 20 % a los 5 y del 10% a los 10 años de seguimiento.

LABRIE *et al.* en 1983 (6), han propuesto una nueva modalidad terapéutica para el cáncer de próstata metastásico, el bloqueo hormonal completo, basado en la castración quirúrgica (orquiectomía) o médica (análogos de la LH-RH) que impiden la producción testicular de testosterona, asociado a la administración de un antiandrógeno puro que compite con la testosterona de origen suprarrenal a nivel de la célula prostática, impidiendo así su transformación en DHT (dihidrotestosterona). Este grupo de autores han descrito un incremento en la sobrevida de los pacientes tratados con esta terapéutica (7), sin embargo, estudios randomizados llevados a cabo por otros autores (1) y por nuestro grupo (MOROTE y DE TORRES: datos no publicados), no parecen confirmar estos resultados al no detectarse diferencias significativas, en cuanto a progresión o sobrevida, entre los pacientes tratados con orquiectomía u orquiectomía asociada a flutamida.

El momento en el que debe instaurarse la hormonoterapia en el cáncer de próstata metastásico es otro punto de controversia. Los estudios realizados por VEST y FRAZIER (14) y por NESBIT y PLUMB (11), muestran una supervivencia mayor en los pacientes tratados hormonalmente respecto de los que no recibieron tratamiento alguno; sin embargo, en las series publicadas por la VACURG, con posterioridad (2), no se detectan diferencias significativas. En nuestro criterio, el tratamiento de

estos pacientes debe ser precoz ya que la mayoría de ellos presentan sintomatología de la enfermedad y en el caso de que no fuera así pensamos que se dilata el intervalo asintomático, aunque finalmente la sobrevida no se vea incrementada. Este último aspecto no puede ser refrendado científicamente por no existir estudios randomizados que permitan ratificar nuestro punto de vista.

Como clínicos que habitualmente tratamos el cáncer de próstata nos planteamos tres cuestiones.

1. ¿Es el cáncer de próstata hormonodependiente?

Independientemente del tipo de hormonoterapia que instauraremos, el 85 % de nuestros pacientes metastásicos responden favorablemente al tratamiento, mientras que un 10 % clínicamente se estabiliza y un 5 % sigue una progresión fatal de su enfermedad.

La respuesta endocrina permite una reducción global de la masa tumoral con disminución en el número y volumen de las metástasis óseas mejorándose notablemente la sintomatología álgica. En otros casos, con ureterohidronefrosis e insuficiencia renal provocada por el atrapamiento ureteral distal o por compresiones ureterales adenopáticas, se produce una espectacular recuperación morfofuncional del tramo urinario superior. Por último, la obstrucción urinaria a nivel de la uretra prostática también suele mejorar tras la reducción del volumen glandular y, por tanto, la sintomatología miccional que presenta un elevado porcentaje de estos pacientes.

Globalmente creemos que los beneficios de la hormonoterapia en el cáncer de próstata metastásico son evidentes y netamente superiores a cualquier otro tipo de tratamiento. Por ello, debemos concluir que se trata de un tumor con dependencia hormonal.

2. ¿Por qué no es uniforme la respuesta del cáncer de próstata a la hormonoterapia?

En realidad, el grupo de pacientes con cáncer de próstata metastásico tampoco es uniforme. Así, clasificados en el mismo estadio de la enfermedad se hallan pacientes con metástasis diseminadas en múltiples órganos, o bien otros que tan sólo tienen una pequeña y única metástasis, frecuentemente en el tejido óseo. Por tanto, un primer punto de reflexión sería que analizamos respuestas de un tratamiento en un grupo de enfermos en que la variable masa tumoral tiene un rango muy amplio.

El tipo histológico es otro aspecto importante puesto que comporta una gran dispersión. Frente a pacientes con una neoplasia que mantiene una alta diferenciación citológica y estructuración glandular existen otros en los que no es reconocible el origen prostático de la neoplasia más que por la demostración inmunohistoquímica del antígeno prostático específico, sustancia sintetizada con exclusividad por la célula alveolar de la glándula prostática. Además, también pueden coexistir variaciones del grado histológico en el mismo tumor o bien entre la neoplasia primaria y sus metástasis. Técnicas más sofisticadas como la citometría de flujo permiten también detectar diferentes contenidos de DNA, mientras que la citoesqueletización evidencia alteraciones ligadas a la morfología, aspectos que sin duda deben ligarse con las anteriores manifestaciones histológicas del tumor.

Parece evidente que en el cáncer de próstata existe una heterogeneidad celular similar a la detectada en otras neoplasias. La desdiferenciación a partir de una célula normal, a través de una inestabilidad genética, probablemente comporta la aparición de múltiples clones celulares con diferentes manifestaciones fenotípicas, que se traducen bioquímica y morfológicamente. Sería lógico pensar, por tanto, que existen grupos celulares con insensibili-

dad androgénica causantes de la falta de respuesta a la hormonoterapia y que serían los responsables de los fenómenos de escape que se producen tras este tratamiento.

La determinación del estado receptor hormonal del tejido neoplásico prostático puede ser un buen parámetro en la predicción de la respuesta a la hormonoterapia. Los estudios realizados por TRACHS-TEMBERG y WALSH (13), relacionan la fijación de 5- α -dihidrotestosterona superior o inferior a 110 fmole/mg DNA en el tejido del cáncer prostático y su respuesta a la hormonoterapia, mientras que CONCOLINO *et al.* (3) no hallan relación entre la cuantificación de receptores estrogénicos o a progesterona y la respuesta al tratamiento. En conjunto, la determinación de receptores hormonales en cáncer prostático presenta dificultades técnicas importantes, entre ellas debe destacarse la separación, en laboratorio, del tejido glandular y del estroma, el elevado contenido endógeno en esteroides del tejido glandular que pueden saturar sus receptores y la existencia de proteínas fijadoras inespecíficas de testosterona, como la albúmina y la SHBG.

3. ¿Cómo objetivar cuantitativamente la respuesta a la hormonoterapia?

Los criterios de respuesta al tratamiento del cáncer de próstata se hallan bien establecidos por el *National Prostatic Cancer Project*. Sin embargo, el clínico que maneja a diario el cáncer de próstata y especialmente el metastásico es bien consciente de las dificultades existentes para catalogar con objetividad el tipo de respuesta. En este sentido, la objetivación de la masa tumoral a nivel glandular suele ser cualitativa a través de los datos obtenidos mediante el tacto rectal y más cuantitativa a través de la ecografía. En cuanto a la masa metastásica ósea, sin duda la gammagrafía ósea es la exploración más fiable,

si bien en no pocas ocasiones es difícil efectuar una evaluación cuantitativa.

Otro aspecto de enorme trascendencia es la detección precoz de la progresión de la enfermedad, realizándose habitualmente de forma muy tardía, cuando la posibilidad de efectuar un tratamiento de rescate eficaz es difícil.

La introducción del antígeno prostático específico en la clínica diaria ha permitido, en primer lugar, introducir el concepto de respuesta biológica al tratamiento y, en segundo lugar, tener la posibilidad de realizar una monitorización simple y eficaz de la evolución de la enfermedad llegándose a detectar la progresión de la misma hasta nueve meses antes que con las exploraciones habitualmente utilizadas (8). Además, aunque no hemos observado que el nivel plasmático de esta sustancia antes de iniciar el tratamiento tenga un valor pronóstico, sí hemos constatado que el decremento detectado tras doce semanas de tratamiento posee un valor pronóstico. En este sentido, hemos observado que el 50 % de los pacientes con un decremento superior al 80 % de PSA experimentan progresión biológica a los 24 meses mientras que aquellos en que el decremento es inferior al 80 % lo hacen a los 12 meses, siendo posible a través de este screening seleccionar los pacientes que precozmente se harán hormonoinsensibles con el objeto de iniciar otro tipo de terapéutica más eficaz (9).

Resumen

La hormonoterapia paliativa es el tratamiento de elección del cáncer prostático diseminado. La tasa de

respuesta oscila entre el 80 y 90 % y la probabilidad media de sobrevida supera los dos años con una mejoría sustancial en la calidad de vida. La hormonodependencia del cáncer de próstata depende en última instancia de la existencia de clones celulares con diferente sensibilidad. Finalmente, la monitorización seriada con el antígeno prostático específico permite una objetivación de la respuesta y la detección precoz del estatus hormonorrefractario.

Palabras clave: Hormonoterapia, Cáncer de próstata.

Bibliografía

1. Beland, G., Elhilali, M. and Fradet, Y.: En «Cáncer de próstata» (Pontes, E., ed.). Actualizaciones urológicas, 1989, págs. 87-95.
2. Blackard, C. E.: *Cancer Chemoter. Rep.*, 59, 225-227, 1975.
3. Concolino, G., Maracchi, A., Margiotta, G. et al.: *Prostate*, 3, 475-482, 1982.
4. Garnick, M. B., Glode, L. M. and Smith, J. A.: *N. Engl. J. Med.*, 31, 1.281-1.286, 1985.
5. Uggins, C. and Hodges, C. V.: *Cancer Res.*, 1, 293-298, 1941.
6. Labrie, F., Dupont, A., Belanger, A. et al.: *Hormone Res.*, 18, 18-22, 1983.
7. Labrie, F., Dupont, A., Belanger, A. et al.: *The Lancet*, 4, 48-49, 1986.
8. Morote, J., Ruibal, A., Palou, J. et al.: *Int. J. Biol. Markers*, 1, 23-28, 1988.
9. Morote, J., de Torres, J. A. and Soler-Roselló, A.: *Actas Urol. Esp.*, 12, 152-157, 1988.
10. Murphy, G. P.: *Cancer*, 31, 4-18, 1981.
11. Nesbit, R. M., Plumb, P. T.: *Surgery*, 20, 263-272, 1946.
12. Sogani, P. C. and Whitmore, W. F.: *J. Urol.*, 122, 640-642, 1979.
13. Trachsternberg, J. and Walsh, P. C.: *J. Urol.*, 3, 266-471, 1982.
14. Vest, S. A. and Frazier, T. H.: *J. Urol.*, 56, 97-111, 1946.