

Monoterapia con antiandrógenos en cáncer avanzado de próstata: variaciones de la testosterona sérica y de la histología testicular.

Dres. TURINA, E.; ILLESCAS, E.; BERNSTEIN HAHN, L.

RESUMEN: Se investiga las variaciones de la testosterona plasmática y de la histología testicular cuando se administran diversos antiandrógenos, comparando la histología testicular de pacientes que no hubieran recibido tratamiento previo y los valores obtenidos de testosterona post castración.

(Revista Argentina de Urología, Vol. 57, pág 8, 1992)

Palabras clave: **Próstata - Cáncer avanzado - Monoterapia con antiandrógenos**

INTRODUCCION

El tratamiento hormonal es la terapia de elección del adenocarcinoma avanzado de próstata (8). Conociendo que los resultados serán sólo paliativos, puesto que la dependencia hormonal es una propiedad que poseen sólo una parte de las células que componen la neoplasia prostática (5), los urólogos recurrimos de todas formas a la anulación androgénica, obteniendo respuestas positivas en más del 90% de los casos, por períodos que oscilan entre los 6 meses y 3 años (1, 3).

Ya descriptos por Huggins (4), la castración quirúrgica o el suministro de estrógenos (en dosis que hoy reconocemos en 3 mg de dietilestilbestrol o valores equivalentes de otras drogas) logran un descenso de la testosterona plasmática en un 95% de los valores basales (12).

En la década del '80, otra forma de castración, denominada química, ha sido incorporada al arsenal terapéutico antineoplásico: los agonistas del factor liberador de la hormona luteinizante logran, mediante la reiteración y el mantenimiento de inyecciones subcutáneas, los mismos efectos que la orquiectomía bilateral (9, 2, 11).

Pero existe otra variante de tratamiento hormonal del adenocarcinoma de próstata que permite liberar al paciente de la cirugía o de la utilización de reiteradas inyecciones y que está desprovista de los efectos tóxicos cardiovasculares de los estrógenos con los que comparten la propiedad de ser administrables por vía oral. Hablamos de los antiandrógenos.

Los antiandrógenos son sustancias que inhiben la actividad biológica de los andrógenos en uno o más sitios del organismo, independientemente de la ruta de administración o la dosis empleada (7).

Un largo número de compuestos esteroideos y no esteroideos con propiedades antiandrogénicas fueron desarrollados en los últimos 30 años. El más antiguo es la ciproterona y, posteriormente, la flutamida ha sido también vástamente investigada.

El mecanismo fundamental de la acción de los antiandrógenos es la inhibición competitiva en la unión de la dihidrotestosterona (DHT) al receptor citosol, y por ello, inhibiendo la traslocación del complejo DHT activado-receptor al núcleo. El efecto logrado resulta en la reducción de la concentración nuclear de DHT en las células androgenodependientes. Finalmente, la síntesis de ADN androgenodependiente resulta así inhibida.

Los denominados antiandrógenos puros, no hormonales, actúan por este único mecanismo. Los mejor conocidos son flutamida y anandrón. Inhiben el efecto "feedback" (retroalimentación) negativo de los andrógenos en los centros hipotalámicos, por lo que, en consecuencia, se incrementa la secreción de gonadotrofinas, que, a su vez, estimulan la producción de testosterona testicular.

Por el contrario, los antiandrógenos esteroideos poseen, además, actividades progestacionales. El más conocido es la ciproterona. En este caso, la estimulación gonadotrofica está reducida, produciéndose un descenso de la producción testicular de testosterona.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido investigar las variaciones de la testosterona plasmática y de la histología testicular cuando se administran los distintos antiandrógenos, comparando entonces la histología testicular de pacientes que no hubieran recibido un tratamiento previo y los valores obtenidos en el dosaje de la testosterona post castración.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 30 pacientes portadores de una neoplasia avanzada de próstata (estadíos C y D).

Ingresando sucesivamente (no en forma randomizada), 12 pacientes recibieron 750 mg diarios de flutamida, divididos en tres tomas de 250 mg; otros 10 pacientes recibieron 300 mg diarios de ciproterona, divididos en tres tomas de 100 mg y los otros 8 pacientes no recibieron ningún tratamiento previo a la orquiectomía quirúrgica.

Todos los pacientes realizaron una medición de la testosterona sérica previa al tratamiento.

Los 22 pacientes tratados con algunos de los antiandrógenos volvieron a efectuar una medición de la testosterona a los 30 días de iniciada la terapia.

Los 8 pacientes tratados con orquiectomía bilateral (sin medicación previa), efectuaron también un dosaje post quirúrgico.

Se efectuó la orquidectomía bilateral a los 12 pacientes tratados con flutamida, a los 2 meses de iniciada la monoterapia con el antiandrógeno.

De los 10 pacientes tratados con ciproterona 5 también fueron tratados con orquiectomía bilateral, a los 4 meses de iniciado el antiandrógeno.

El resto continúa con la monoterapia hasta presentar progresión objetiva, momento en el que está programado efectuar cirugía o agregar agonistas LHRH.

Practicada la orquiectomía bilateral, se efectuó el estudio anatomopatológico de los testículos.

RESULTADOS

Los valores de testosterona sérica hallados son volcados en las tablas 1, 2 y 3. Los promedios resultaron en 15.28 nanomoles por mililitro entre los pacientes que recibieron flutamida, 2.94 nanomoles entre los tratados con ciproterona, y 0,75 nanomoles entre los pacientes orquiectomizados.

Los hallazgos anatomopatológicos son mostrados en las 9 fotografías; en las fotografías 1, 2 y 3 se observan las modificaciones que produce la ciproterona: vemos túbulos seminíferos con luces dilatadas, una marcada atrofia de la serie germinativa, hipotrofia de las células intersticiales de Leydig y una ligera fibrosis intersticial con regueros linfocitarios.

TABLA 1

| Dosajes de Testosterona plasmática previa y post quirúrgica | | |
|---|---------------------|----------------------|
| Paciente | T (nmol/ml) Pre-orq | T (nmol/ml) Post-orq |
| 1 | 46.8 | 1.20 |
| 2 | 21.6 | 0.50 |
| 3 | 19.3 | 0.35 |
| 4 | 10.7 | 0.83 |
| 5 | 10.0 | 0.42 |
| 6 | 10.1 | 1.00 |
| 7 | 39.9 | 1.08 |
| 8 | 17.7 | 0.62 |

TABLA 2

| Variaciones de la testosterona plasmática en pacientes tratados con 750 mg diarios de flutamida | | |
|---|-----------------|---------|
| Paciente | Basal (nmol/ml) | 30 días |
| 1 | 13.6 | 20.1 |
| 2 | 8.2 | 17.7 |
| 3 | 17.3 | 39.9 |
| 4 | 2.3 | 2.5 |
| 5 | 7.8 | 11.5 |
| 6 | 10.0 | 14.8 |
| 7 | 9.6 | 16.2 |
| 8 | 5.5 | 5.5 |
| 9 | 12.2 | 18.0 |
| 10 | 11.6 | 18.7 |
| 11 | 8.0 | 13.5 |
| 12 | 14.4 | 25.0 |
| Promedio | 10.04 | 15.28 |

TABLA 3

| Variaciones de la testosterona plasmática en pacientes tratados con 300 mg de ciproterona diarios | | |
|---|-----------------|---------|
| Paciente | Basal (nmol/ml) | 30 días |
| 1 | 12.3 | 2.6 |
| 2 | 15.0 | 5.2 |
| 3 | 7.2 | 2.4 |
| 4 | 4.8 | 1.2 |
| 5 | 9.0 | 2.8 |
| 6 | 11.4 | 2.7 |
| 7 | 8.9 | 1.4 |
| 8 | 9.7 | 2.7 |
| 9 | 11.3 | 3.2 |
| 10 | 16.1 | 5.2 |
| Promedio | 10.57 | 2.94 |

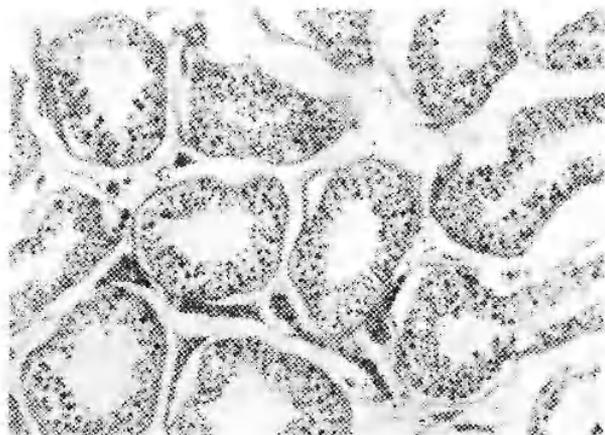


Foto 1: Ciproterona

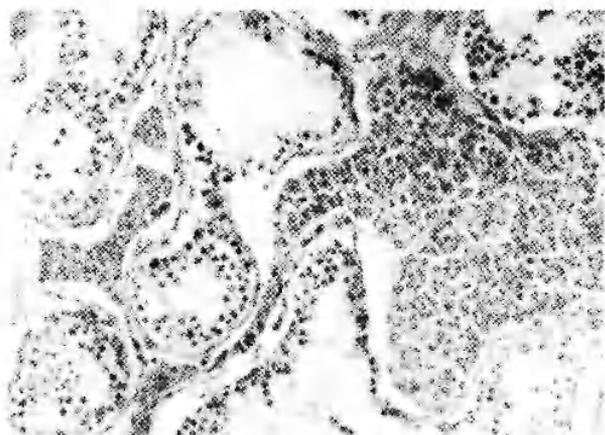


Foto 4: Sin tratamiento

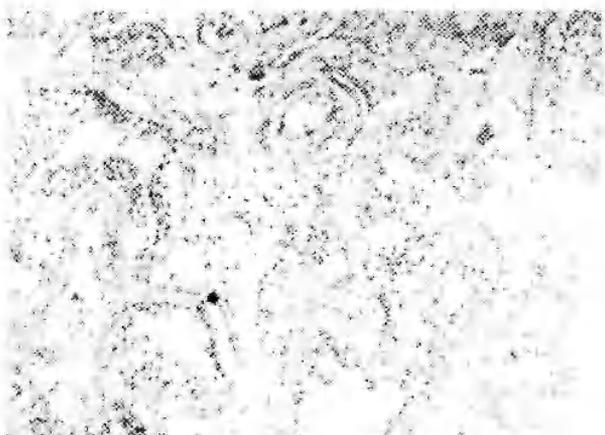


Foto 2: Ciproterona

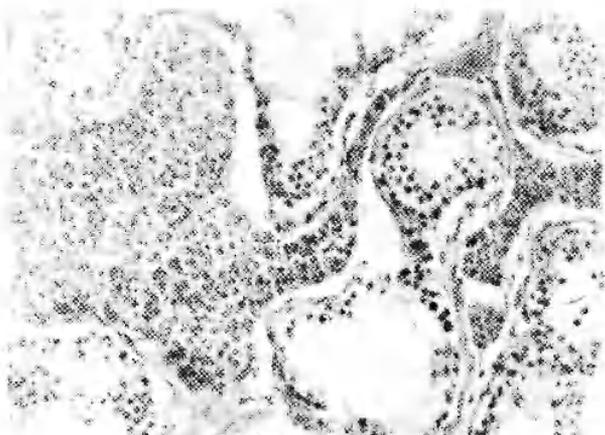


Foto 5: Sin tratamiento

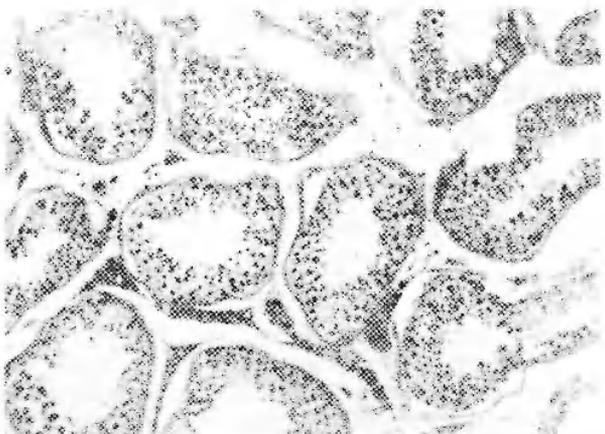


Foto 3: Ciproterona

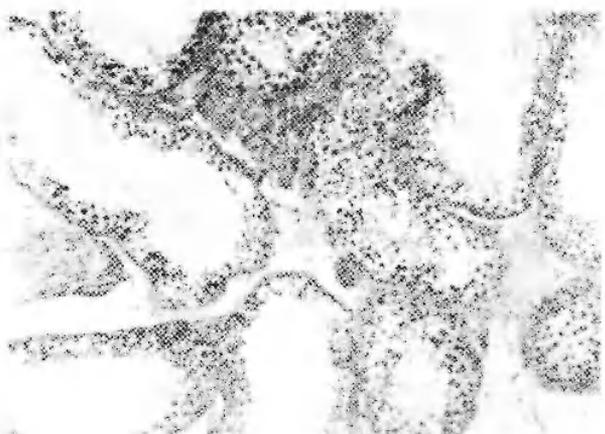


Foto 6: Sin tratamiento

En las fotografías 4, 5 y 6 se muestra la histología testicular en pacientes que no recibieron ninguna terapia previa: hay hipoespermatogénesis difusa, hallándose conservado el intersticio, con celularidad, estructura tubular e intersticial sin modificaciones destacables.

En las fotografías 7, 8 y 9 observamos las modificacio-

nes histológicas provocadas por flutamida: vemos una hiperplasia de las células de Leydig, con esclerohialización a focos múltiples, túbulos con mayor engrosamiento de las basales —comparado con los otros dos grupos— y una ligera mayor actividad de la serie germinativa, observándose espermátides en algunos túbulos.

Neri (7) informó que, en tanto en los animales la flutamida estimula la secreción de testosterona, en los humanos los niveles de esta hormona permanecen sólo ligeramente

DISCUSION

Foto 9: Flutamida

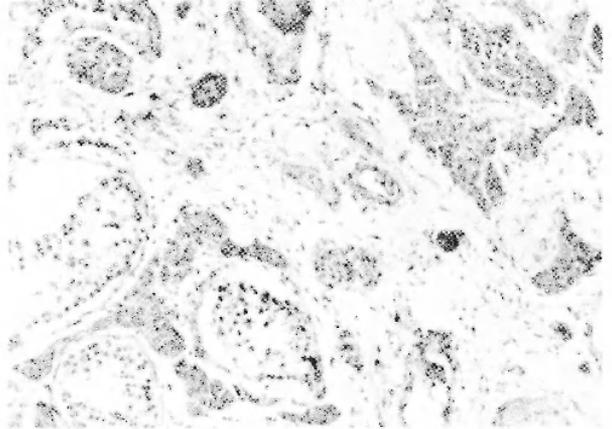


Foto 8: Flutamida

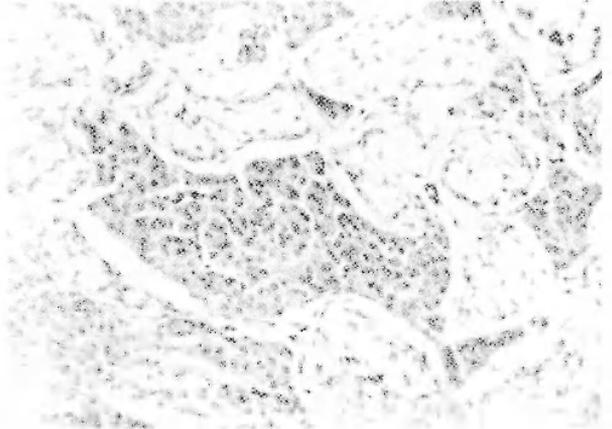
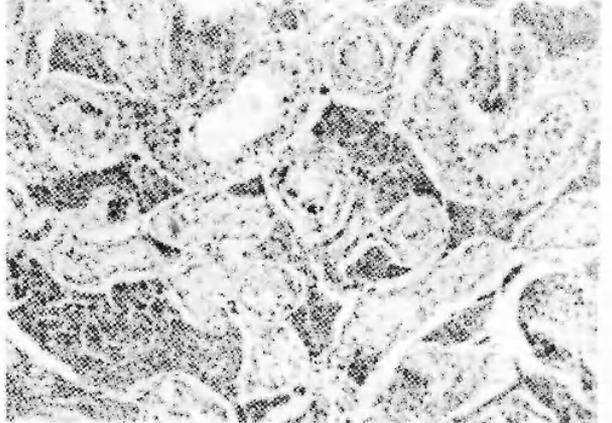


Foto 7: Flutamida



elevados a lo largo de una terapia prolongada

Kruger (6), por el contrario, comparando agonistas LHRH con flutamida, halló un aumento significativo de la testosterona libre y total, así como de la DHT, estradiol y LH con el uso del antiandrogéno.

Tuna (10) halló cifras de testosterona plasmática similares a la castración con altas dosis de ciproterona, por lo que considera que la deprivación hormonal total puede ser obtenida igualmente con la combinación de castración más un antiandrogéno, o bien con ciproterona sola en alta dosis. Nosotros hemos efectuado nuestra experiencia para comparar los cambios hormonales que los antiandrogénos producen cuando son suministrados como monoterapia, y su correlación con la histología testicular

No juzgaremos en este estudio los resultados clínicos logrados con las distintas variantes de monoterapia antiandrogénica, pues todos los pacientes tratados con flutamida fueron orquitectomizados a los 2 meses de tratamiento, en tanto con los 5 pacientes que han continuado la monoterapia con ciproterona más allá de los 4 meses y otros que han sido sumados, estamos realizando otra experiencia para evaluar su eficacia clínica.

Observamos que con flutamida se producen aumentos significativos en la producción testicular de testosterona, en la mayoría de los pacientes. En los 2 pacientes que no tuvieron un incremento de testosterona luego de 30 días de monoterapia con flutamida, hemos observado una peor evolución clínica. Practicada la castración, uno de los pacientes falleció por progresión neoplásica a los 4 meses, en tanto el otro presentó una progresión objetiva de la neoplasia antes de los 12 meses.

Es probable que el cáncer prostático esté caracterizado por una mayor agresividad celular cuando se desarrolla en pacientes hipogonadotróficos. Hemos observado que con ciproterona se producen descensos significativos en la producción hormonal de testosterona, pero sin alcanzar los valores propios de la orquitectomía bilateral. El significado práctico de esta diferencia esperamos informarlo con la evaluación de nuestros pacientes tratados por períodos más extensos con esta monoterapia

Los hallazgos anatomopatológicos se correlacionaron con la mayor o menor producción hormonal observada en cada caso, de acuerdo a la droga utilizada.

CONCLUSIONES

La monoterapia con flutamida, en dosis de 750 mg diarios, produce un incremento de la testosterona sérica que, en promedio, es del 50% de los valores basales. La monoterapia con ciproterona, en dosis de 300 mg diarios, reduce la testosterona sérica en un valor promedio del 70% de los valores basales.

La castración quirúrgica permite reducir la testosterona plasmática en más del 90% de los valores previos a la cirugía.

BIBLIOGRAFIA

1. Catalona, W.; Scott, W.: Carcinoma of the prostate. Campbell's Urology. Saunders, Philadelphia 1085, 1979.
2. Denis, L.: Luteinizing hormone releasing hormone agonist. The Medical Management of Prostate Cancer 49, 1988.
3. Fair, W.: Hormonal therapy of advanced prostatic cancer. J. Urol. 136:653-654, 1986.
4. Huggins, C.; Hodges, C.: Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1:293-297, 1941.
5. Isaacs, J.; Shulze, H.; Coffey, D.: Development of androgen resistance in prostatic cancer. Pr. Clin. Biol. Res. 243 A:21, 1987.
6. Krüger, H.; Mohring, K.; Dorsam, J. et al.: Hormonal profile during treatment of prostatic cancer with LHRH depot (ICI 118630) of flutamide alone and under combined therapy. Pr. Clin. Biol. Res. 243 A:423, 1987.
7. Nery, R.; Kassem, N.: Propiedades biológicas y clínicas de antiandrógenos. Progress in Cancer Research and Th. 31:507-518, 1984.
8. Smith, J. A. (jr.); Middleton, R.: Tratamiento clínico del cáncer de próstata. Edika-Med S.A., 1988.
9. Tolis, G.; Ackman, A.; Stelos, A. et al.: Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:1658-1662, 1982.
10. Tunn, U.; Weiglein, W.; Saborowski, J. et al.: Clinical experience with cyproterone acetate in a randomized and in an open trial. Pr. Clin. Biol. Res. 243 A:365, 1987.
11. Turina, E.; Capuya, G.; Proto, J.; Frenkiel, R.; Vallejos, I.; Sember, M. y Bernstein Hahn, L.: Adenocarcinoma avanzado de próstata. Estudio randomizado comparativo entre castración química y quirúrgica. (Premio Accésit Hospital Israelita Ezrah, Cirugía 1989). Revista Médica del Hospital Israelita 3, Nros. 1, 2:31, 1989.
12. Walsh, P.: Base fisiológica de la hormonoterapia en el carcinoma de próstata. Clínicas Urológicas de Norte América. Ed. Panamericana Bs. As., 1975.

SUPREFACT[®]

BUSERELIN



MECANISMO DE ACCION UNICO

1. El hipotálamo secreta LHRH que se une a los receptores hipofisarios.

Cada hormona se une a un receptor de la célula (complejo hormona-receptor).

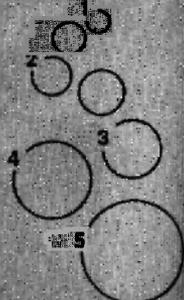
2. Se produce la síntesis proteica induciendo la liberación hipofisaria de FSH y LH.

3. Si un agente artificial superagonista LHRH como SUPREFACT[®] se une a la célula, se logra una mayor permanencia y potencia del proceso anterior.

4. Este proceso, es decir, una gran estimulación de la célula mediante dosis permanentes de SUPREFACT[®] hace que...

5... la célula se protege a sí misma regulando la cantidad de receptores.

Suprime así la producción y secreción de testosterona en los testículos reduciéndola a niveles de castración.



HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

Un importante problema urológico
de la población masculina adulta



INHIBIDORES $5\alpha R^*$

Una nueva clase terapéutica está emergiendo de los Laboratorios de
Investigación de MERCK SHARP & DOHME

MSD
MERCK
SHARP
&
DOHME
ARGENTINA