



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO

" LA RAZA "

" HORMONO-REGULACION EN EL
CANCER AVANZADO DE LA PROSTATA "

TESIS DE POST-GRADO

**CURSO DE ESPECIALIZACION EN
UROLOGIA**

P R E S E N T A:

DR. FRANCISCO ALBERTO PARRA RAMOS



México, D. F.

1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

CAPITULO I	
CANCER AVANZADO DE LA PROSTATA	1
CAPITULO II	
ABORDAJE TERAPEUTICO DEL CANCER AVANZADO DE LA PROSTATA	6
CAPITULO III	
TERAPIA HORMONAL EN EL CANCER AVANZADO DE LA PROSTATA. SUS PREMISAS	32
CAPITULO IV	
DISEÑO DEL TRABAJO	40
CAPITULO V	
MATERIAL Y METODOS	42
CAPITULO VI	
RESULTADOS	45
CAPITULO VII	
CONCLUSIONES	48
CAPITULO VIII	
PERSPECTIVAS DE MANEJO	50
CAPITULO IX	
BIBLIOGRAFIA	52

HORMONO-REGULACION EN EL CANCER AVANZADO DE LA PROSTATA

El objeto de este trabajo es revisar conceptos respecto a la regulación endócrina del cáncer metastásico de la próstata.

El cáncer de próstata ocupa un lugar importante en cualquier servicio de Urología estadísticamente. En un servicio de Urología general de cualquier hospital representa aproximadamente entre el cinco y el diez por ciento de todos los pacientes. Sin embargo, en los hospitales de tercer Nivel como en éste, en virtud de concentrar extensa zona geográfica de influencia, el cáncer de la próstata representa hasta el veinticinco o treinta por ciento de las actividades urológicas asistenciales del servicio, en esto incluimos actividades de consulta externa, de hospitalización y tiempo quirúrgico, entendido esto como el porcentaje de tiempo que los quirófanos dedican exclusivamente a los pacientes con cáncer de la próstata.

Eso representa la necesidad de organizar, sistematizar, actualizar y en general mantener vigente y actual la información sobre los mecanismos de control del cáncer de la próstata, hablando de mecanismos de control por que en lo general el cáncer de próstata que se maneja en hospitalización es un cáncer metastásico. La oportunidad en nuestro medio de encontrar o detectar un cáncer localizado de la próstata es muy baja y no va más allá de un diez al quince por ciento, es por eso que la experiencia básica que sustenta este trabajo se refiere al cáncer metastásico, y como el cáncer metastásico tiene mecanismos de control basicamente hormonales no es extraño que gran parte de nuestra tarea de investigación y docencia se localicen inevitablemente a la revisión crítica y actualizada de los mecanismos de regulación hormonal mediante los cuales se maneja esta enfermedad.

Es conocido, en general, en el contexto urológico, el significado de esta enfermedad, de este padecimiento; es conocida también su relación estrecha con la endocrinología del paciente, el status hormonal determina en buena parte la evolución en cada caso. Los antecedentes históricos son muy variados y numerosos en la literatura, la intuición y el empirismo que asoció el cáncer de próstata a mecanismos endócrinos se encuentran en cada página de la historia de la urología, tan se encuentra que incluso mecanismos tan sofisticados, tan finos dentro del manejo terapéutico como son los receptores hormonales ya fueron alguna vez intuídos, no solo en este siglo, en la historia muy antigua de la urología, de la enfermedad, de la medicina en general, al identificar una reacción específica del huésped ante ciertos agentes de toda índole como el stress, las drogas, la agresión etc., se asocia una respuesta específica para cada estímulo. De allí se infiere la existencia de receptores, que perciben el estímulo y provocan una respuesta concreta. Actualmente se sabe que esa respuesta radica en células muy especializadas consideradas receptores del estímulo y que responden a través del mismo y que determinan buena parte de la evolución del padecimiento, eso entre otros Paraselso, ya lo tenía señalado.

Pero encima de esta historia urológica que asocia la enfermedad del cáncer avanzado de la próstata a sistemas de regulación hormonal, aparecen en la época moderna gente como Huggins y Hotze que a partir de casi cincuenta años, documentan y contrastan la estrechísima relación entre mecanismos monoreguladores y el cáncer de próstata.

Ellos obtienen el premio Nobel por el trabajo en relación con este padecimiento. Al practicar orquiectomía se encuentra que la enfermedad se estabiliza, se detiene, aunque esta detención es un tanto relativa. Actualmente se sabe que esa "detención" implica una fase de muy lento crecimiento, sea como fuere la mejoría es evidente, la discusión sobre si la mejoría en tiempo se consigue prolongar con este mecanismo o simplemente se mejora la cali-

dad de esta sobrevida seguirá por algún tiempo, pero de alguna manera de - allí parte el conocimiento moderno de la regulación endócrina del cáncer - de la próstata: este trabajo se ocupa en especial de analizar desde el pun- to de vista crítico, los conceptos y el conocimiento de la hormono-regula- ción en este tipo de padecimiento: ha avanzado muchísimo el conocimiento a este respecto; siguen algunas lagunas, seguirán por algún tiempo, pero son- timos que empieza a sistematizarse, organizarse el camino. Se han identifi- cado los objetivos concretos, se han señalado metas específicas de conoci- miento y sobre todo se ha racionalizado un manejo que antes era empírico.

A la fecha no ha modificado sustancialmente el abordaje, pero ya se hace a través de una predicción cierta de un conocimiento que tiene ya una catego- ría de científica y que nos permite en primer lugar establecer una taxonomía muy directa y muy exacta en cuanto a los requerimientos hormonales de cada - caso en particular, utilizando parámetros mensurables y prediciendo en cier- tos casos la respuesta, con un alto índice de posibilidad, de certeza, esta- po: supuesto es un mecanismo flexible, dialéctico, ágil, dinámico que debe- rá de revisarse constantemente, por lo que se crea una clínica de cáncer de próstata clínica que parte en sus registros y de sus sistemas de tres años a la fecha esos registros, esos sistemas y esos resultados algunos de ellos - preliminares otros ya muy avanzados, son los que dan sustento a este trabajo, y le dan la importancia que queremos señalar y enfatizarle.

Hemos dividido el trabajo en ocho capítulos generales a saber: Un análisis - objetivo y conciso de lo que significa el cáncer avanzado de la próstata en el capítulo primero.

En el capítulo dos trata sobre el abordaje terapéutico del cáncer de próstata, en este analizamos el accidentado camino que ha seguido el abordaje desde la época previa a Huggins, a partir del mismo y en la actualidad en el que la información y la investigación ha sido explosivas, y ha costado trabajo selec- cionar y discriminar los resultados de la misma e integrarlos a las rutinas - asistenciales de los pacientes. Normas y rutinas que están siendo revisadas - siempre en nuestra clínica.

En el capítulo tercero revisamos la terapia hormonal en el cáncer de la próstata, sus premisas, aquí nos limitamos a la terapia hormonal, o sea que entramos en materia: en el capítulo anterior, el abordaje terapéutico, incluye desde la cirugía hasta los recursos para paliar al paciente, que incluyen quimioterapia, radioterapia y fundamentalmente hormonoterapia, este capítulo tercero solo se ocupa exclusivamente de la terapia hormonal y las premisas que la determinan.

El capítulo cuatro lo dedicamos a diseñar el trabajo, planteamos como fueron establecidos los grupos de trabajo, como se determinaron requisitos para la inclusión de pacientes, cual fue el tipo de seguimientos, y cuales fueron los objetivos básicos del mismo.

En el capítulo cinco analizamos material y métodos.

En el capítulo seis establecemos los resultados. Resultados que desde nuestro punto de vista son muy alentadores, que han estimulado el interés de esta enfermedad, y que han alimentado y motivado la clínica.

Los capítulos siete y ocho, el primero de ellos a las conclusiones, que son muy interesantes, y el segundo de ellos, el capítulo ocho, hacemos una amplia consideración respecto a la perspectivas de manejo a la luz de nuevos descubrimientos, de nuevas perspectivas en cuanto a las posibilidades futuras de ya no solo controlar sino aunque suene utópico en este momento aunque parezca una quimera de llegar a curar pacientes con cáncer de próstata, la idea de sueño no es tan aberrante, si consideramos como ya lo habíamos dicho en algunos trabajos preliminares que aquel paciente con cáncer de próstata en quien de alguna manera modificamos su evolución o la calidad de la misma y permitimos que muera por causas ajenas al cáncer y en buenas condiciones generales en lo que respecta al cáncer de la próstata, poderos con-

siderar, sin temor, a caer en errores de concepto que, al no permitir que el cáncer de la próstata mate al paciente, conseguimos en cierta medida su cura ción .

CAPITULO II

ABORDAJE TERAPEUTICO DEL CANCER AVANZADO DE LA PROSTATA

Recientemente se ha renovado el interés en el tema del manejo endócrino del cáncer avanzado de la próstata, este interés ha sido estimulado -parcialmente por el advenimiento de nuevas drogas que ofrezcan menor número de efectos colaterales y un cumplimiento mayor por parte de los pacientes, y además ha habido la esperanza que estos nuevos agentes o combinaciones de los mismos pudiera ser superior terapéuticamente con relación al tratamiento convencional.

La proliferación de nuevos agentes y las clasificaciones de las drogas para el tratamiento hormonal del cáncer de la próstata ha motivado de--terminantemente esta tesis.

Se presentan en este capítulo los efectos farmacológicos, las ventajas y las limitaciones de la terapia con una y otra droga en particular son evaluadas, finalmente, el papel de estas nuevas drogas en el manejo presente y en el futuro de pacientes con cáncer de próstata se comentaran en los capítulos subsiguientes.

FISIOLOGIA

El propósito de la manipulación hormonal en el tratamiento de pacientes con cáncer prostático es privar a las células tumorales de ANDROGENOS o de sus PRODUCTOS BIOLÓGICOS. Cualquier tratamiento que disminuya la produc--ción o interfiera con la liberación de andrógenos a la célula es posible que

produzca una respuesta objetiva en la mayoría de los pacientes con cáncer - prostático. La liberación de andrógenos a las células tumorales se comprende de manera incompleta, pero hay muchos lugares en la cadena entre la producción y el metabolismo androgénico en los cuales se puede romper el ciclo.

El andrógeno que circula en mayor cantidad en el hombre es la testosterona, 90% de la cual es producida por los testículos. La liberación de la testosterona de los testículos está regulada por el eje hipotálamo-hipofisario. Estimulada por el neurotransmisor norepinefrina, se libera la hormona - liberadora de gonadotropina de una manera pulsátil de la eminencia media del hipotálamo. Por otro lado, las hormonas estimulantes de los folículos y luteinizantes son producidas por la hipófisis anterior. La acción directa de la - hormona luteinizante en las células de Leydig de los testículos causa la liberación de testosterona en la corriente sanguínea. La mayoría de la testosterona circulante está unida a las proteínas de la sangre, bien sea a albúmina o a la proteína llamada globulina que une testosterona estrógeno, una proteína específica que une esteroides sexuales. La forma activa funcionalmente de testosterona es aproximadamente 3% que permanece sin unirse a la proteína.

Algunas áreas del metabolismo intracelular de los esteroides sexuales del hombre ya se entienden bien y otras no. La testosterona libre se difunde pasivamente en el citoplasma de la célula y es convertida a dihidrotestosterona por la enzima 5 alfa-reductasa. La dihidrotestosterona en el citoplasma se une a una proteína receptora y luego al ácido desoxiribonucleico de la cromatina nuclear. El ácido ribonucleico mensajero es producido y codifica varias proteínas para las funciones metabólicas esenciales para una célula - prostática acinar.

Aunque la mayor parte de los andrógenos circulantes en los hombres son de origen testicular, una cantidad relativamente pequeña de andrógenos es producida por la glándula adrenal. Los esteroides androstenediona y dehidroepian-

drosterona son liberados por la glándula adrenal en respuesta a la hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis anterior. Ambos andrógenos son relativamente débiles comparados con la testosterona o la dihidrotestosterona y están unidos casi completamente a la proteína sérica. La androstenediona y la dehidroepiandrosterona son convertidas parcialmente a testosterona y dihidrotestosterona en los tejidos que tienen respuesta a los andrógenos, como la piel y los folículos capilares. La habilidad de los andrógenos para desencadenar las características sexuales secundarias a través de la conversión intracelular a dihidrotestosterona se demuestra en casos patológicos, como el síndrome de Cushing, el hirsutismo idiopático, la hiperplasia adrenal o los tumores adrenales. En condiciones fisiológicas normales, el papel de la producción de andrógenos adrenales en el desarrollo y mantenimiento de la masculinización parece que es mínimo. La contribución de andrógenos adrenales al crecimiento de las células del cáncer prostático en la presencia o ausencia de producción de testosterona es obscura en la actualidad.

La mayoría de las células cancerosas de la próstata son por lo menos parcialmente andrógeno-dependientes. La supuesta explicación es que las células del cáncer prostático son derivadas de una población heterogénea con requerimientos metabólicos variables para los andrógenos. Así, los tumores que están compuestos primariamente de células que son dependientes de andrógenos responden más favorablemente a manipulación hormonal. En los pacientes tratados hormonalmente el tumor puede recurrir debido al desarrollo de resistencia hormonal en células previamente sensibles o la emergencia de células independientes de andrógeno, aunque la mayoría de las teorías están a favor de esta última hipótesis. En cualquier valoración el tratamiento endocrino de cáncer prostático depende de la habilidad para bloquear la producción o la liberación de andrógenos a las células cancerosas.

TERAPIA HORMONAL CONVENCIONAL

ORQUIECTOMIA.- Desde el estudio de Huggins y Hodges la orquiectomía o la administración oral de estrógenos ha sido el standard de la terapia endócrina para los pacientes con cáncer prostático. La orquiectomía extrae el abastecimiento primario de testosterona circulante y resulta entonces una disminución rápida en los niveles séricos. Dentro de las siguientes 12 horas que se suprime dicho abastecimiento por la cirugía, la testosterona baja a los niveles castrantes generalmente aceptados que son de 50 ng/dl. La orquiectomía es una operación segura y simple que puede llevarse a cabo con anestesia local. En algunos pacientes se presentan reacciones vasomotoras pero pueden ser suprimidas con dosis bajas de estrógenos. El inconveniente primario de la orquiectomía es el impacto adverso de tipo psicológico de la castración.

ESTROGENOS.- El estrógeno más frecuentemente usado para el tratamiento del cáncer prostático es el dietilestilbestrol. Aunque hay alguna evidencia de un efecto directo del dietilestilbestrol en el testículo, su mecanismo de acción aceptado es una inhibición de la retroalimentación de la secreción hipofisaria de hormona luteinizante. Además, los estrógenos pueden incrementar los niveles circulantes de globulina unida a esteroides sexuales, por lo tanto, reduciendo la cantidad de testosterona libre. Los efectos colaterales de los estrógenos orales han sido bien documentados. La ginecomastia dolorosa es frecuente y se evita solo parcialmente por la irradiación del pecho pre-tratamiento. En algunos pacientes ocurre náusea y vómito, y edema de los pies. Nos preocupa mucho más la incidencia de trombosis venosa profunda y muertes cardiovasculares asociadas con esquemas de dosis de 3 y 5 mg. diarios. El riesgo de complicaciones tromboembólicas parece que es menor con 1 mg. por día por dosis pero los niveles de testosterona sérica podrían ser suprimidos de una manera incompleta.

HIPOFISECTOMIA

La ablación de la pituitaria por cirugía, criodestrucción o irradiación intersticial se han usado principalmente en pacientes que no responden o que sufren recaídas después de la terapia hormonal convencional para el cáncer prostático. Tindall y asociados reportaron 91% de respuesta subjetiva, y 36% de remisión objetiva en los pacientes con cáncer prostático después de la hipofisectomía transesfenoidal. Con la irradiación de itrio Straffon y asociados reportaron mejoramiento en el dolor de 75% de los pacientes, y Ferguson y Hendry registraron mejora en 71%. Maddy y asociados reportaron 63% de respuesta subjetiva y 37% de respuesta objetiva con la criohipofisectomía transesfenoidal. Nosotros encontramos un 73% de tasa de mejora subjetiva en el dolor óseo después de la hipofisectomía transesfenoidal en nuestros pacientes pero no se observaron respuestas objetivas.

El mecanismo por el cual la hipofisectomía pudiera beneficiar a los pacientes con cáncer prostático en los cuales falló el tratamiento hormonal previo no está esclarecido. El interés inicial se basó en la hipótesis de la supresión de gonadotropinas hipofisarias y la supresión de andrógenos resultando de la deprivación hormonal hipofisaria adrenocorticotrópica. Sin embargo, la prolactina y la hormona del crecimiento son importantes en el metabolismo andrógeno y la alteración en su producción pudiera afectar el curso del cáncer prostático. Por lo tanto, si los efectos primarios de la hipofisectomía están relacionados hormonalmente, lo están a través de una acción más compleja que la simple supresión de gonadotropina y hormona adrenocorticotrópica. Se sabe que la hipofisectomía altera los niveles de las endorfinas y las encefalinas, las cuales son péptidos opiáceos endógenos que afectan la interpretación subjetiva de dolor y pueden servir como neurotransmisores en las vías de modificación del dolor. Dado que la respuesta primaria a la hipofisectomía

en los pacientes con cáncer prostático parece ser una mejora subjetiva en cuanto al dolor óseo, los efectos de la ablación de la pituitaria pudieran estar relacionados a las alteraciones de la percepción del dolor más bien que a un impacto favorable en el proceso mismo de la enfermedad.

ADRENALECTOMIA

QUIRÚRGICA.- Huggins y Scott inicialmente reportaron adrenalectomía para los pacientes con cáncer prostático basados en el concepto que la ablación adrenal andrógena pudiera ser benéfica en los pacientes con recaída después de terapia hormonal primaria. En una revisión de la literatura Brendler reporta un 73% de tasa de mejoramiento subjetivo después de la adrenalectomía pero solamente una tasa de respuesta objetiva del 6%. La mayoría de las respuestas fueron de corta duración. La remisión bilateral de las glándulas adrenales es una operación formidable, que a menudo no se recomienda en pacientes con cáncer prostático.

MEDICA.- La aminoglutetimida produce un bloqueo médico de la función adrenal cortical por medio de la inhibición de la hendidura de la cadena lateral de colesterol y la hidroxilación subsecuente, un paso temprano en la esteroidogénesis. Consecuentemente, la síntesis de andrógenos, cortisol y aldosterona, se ve interrumpida. Robinson y Thomas reportaron una supresión en la testosterona plasmática de menos de 10 ng/dl., en 26 pacientes que estaban previamente en terapia estrógena los cuales tratados con aminoglutetimida junto con cortisona y acetato de fludrocortisona como reemplazo esteroideo. De los pacientes, 69% tuvieron una respuesta subjetiva con alivio parcial o completo del dolor. Worgul y asociados reportaron resultados en 25 pacientes -- con recaída después de la terapia endocrina. Se observó respuesta objetiva (completa o parcial) en 20% de los pacientes con testosterona plasmática. Los niveles decrecieron de un promedio de 28 a 13 ng/100 cc.

en los pacientes con cáncer prostático parece ser una mejora subjetiva en cuanto al dolor óseo, los efectos de la ablación de la pituitaria pudieran estar relacionados a las alteraciones de la percepción del dolor más bien que a un impacto favorable en el proceso mismo de la enfermedad.

ADRENALECTOMIA

QUIRURGICA.- Huggins y Scott inicialmente reportaron adrenalectomía para los pacientes con cáncer prostático basados en el concepto que la ablación adrenal andrógena pudiera ser benéfica en los pacientes con recaída después de terapia hormonal primaria. En una revisión de la literatura Brendler reporta un 73% de tasa de mejoramiento subjetivo después de la adrenalectomía pero solamente una tasa de respuesta objetiva del 6%. La mayoría de las respuestas fueron de corta duración. La remoción bilateral de las glándulas adrenales es una operación formidable, que a menudo no se recomienda en pacientes con cáncer prostático.

MEDICA.- La aminoglutetimida produce un bloqueo médico de la función adrenal cortical por medio de la inhibición de la hendidura de la cadena lateral de colesterol y la hidroxilación subsecuente, un paso temprano en la esteroidogénesis. Consecuentemente, la síntesis de andrógenos, cortisol y aldosterona, se ve interrumpida. Robinson y Thomas reportaron una supresión en la testosterona plasmática de menos de 10 ng/dl., en 26 pacientes que estaban previamente en terapia estrógena los cuales tratados con aminoglutetimida junto con cortisona y acetato de fludrocortisona como reemplazo esteroideo. De los pacientes, 65% tuvieron una respuesta subjetiva con alivio parcial o completo del dolor. Wargul y asociados reportaron resultados en 25 pacientes con recaída después de la terapia endócrina. Se observó respuesta objetiva (completa o parcial) en 20% de los pacientes con testosterona plasmática, cuyos niveles decrecieron de un promedio de 28 a 13 ng/100 cc.

Los efectos colaterales del tratamiento de aminoglutetimida pueden ser substanciales y algunos pacientes no toleran la terapia. Pueden ocurrir hipotensión, náusea y vómito, y la mayoría de los pacientes experimentan algún grado de laxitud, anorexia y depresión. Sin embargo, las series reportadas sugieren una respuesta favorable en aproximadamente un tercio de los pacientes, aunque la contribución de los esteroides administrados concomitantemente a estos resultados es obscura.

ESPIRONOLACTONA.— La espirolactona produce una interferencia más específica con la producción de los esteroides sexuales que la aminoglutetimida, dado que bloquea un paso más allá a través de la vía de la síntesis de andrógenos y pudiera tener actividad antiandrogénica. Walsh y Siiteri demostraron la habilidad de espirolactona para suprimir los niveles plasmáticos de testosterona y dihidroepiandrosterona. Actualmente es limitada la experiencia con espirolactona en pacientes con cáncer prostático.

ANTIANDROGENOS

A pesar de que muchos fármacos quedarían clasificados como anti-andrógenos, el mecanismo de acción de cada uno es variado y puede ser más complicado que el simple bloqueo de los efectos del andrógeno. Sin embargo, cada uno de los compuestos tiene la capacidad de inhibir el metabolismo de los andrógenos circulantes.

ACETATO DE MEGESTROL.— Este compuesto es un esteroide sintético aprobado en el momento actual para su uso en U.S.A., para el tratamiento paliativo del cáncer metastásico de seno. Tiene muchos efectos hormonales similares a los que ocurren naturalmente en las progestinas, incluyendo supresión de los niveles de testosterona sérica por la inhibición de la liberación de la gonadotropina hipofisiaria.

Además, se ha visto que disminuye las concentraciones de dihidrotestosterona prostática, por competencia de los receptores de citosol y por bloqueo de la 5 alfa prostático es que ocurre un escape de supresión de testosterona 2 a 6 meses después del inicio de la terapia. Los niveles de testosterona se incrementan a casi el rango normal después de aproximadamente 6 meses de tratamiento, aunque el bloqueo de andrógeno a nivel celular pueda continuar después de que la testosterona se incrementa. Junto con el incremento de la testosterona, ocurre una elevación de los niveles previamente suprimidos de gonadotropinas. Aunque el mecanismo detrás del fenómeno de escape no está claro se usan pequeñas dosis de estrógenos orales para evitarlo.

Johnson y asociados administraron acetato de megestrol a 13 pacientes sin tratamiento previo con cáncer prostático metastásico y reportaron una respuesta subjetiva sin efectos colaterales en 12 pacientes.

Después de la recaída 8 de 13 pacientes respondieron a la orquiectomía, la cual sugirió que había sido llevada a cabo una respuesta hormonal relativamente incompleta con acetato de megestrol solo. Geller y asociados reportaron en 9 pacientes con cáncer prostático tratados con acetato de megestrol. Aunque se vió respuesta en 8 pacientes, se observó escape de testosterona en la mayoría de los pacientes.

FLUTAMIDA.- La flutamina es una anilida substitutiva noesteroidea que carece de actividad androgénica, estrogénica, antiestrogénica o adrenocortical. El mecanismo exacto de su acción por hoy está pobremente aclarado, pero la mayor parte de la evidencia sugiere que la droga inhibe el paso de testosterona, o la unión de testosterona o de dihidrotestosterona al receptor nuclear. Por lo tanto, los efectos biológicos de los andrógenos en las estructuras sexuales secundarias se evitan. Cuando se administra oralmente en dosis farmacoló

gicamente activas, la flutamida produce atrofia de la próstata sin cambios estructurales en los testículos de los perros o ratas. Cuando se administraron 5 a 10 veces las dosis antiandrogénicas efectivas en el animal macho no se afectaron las estructuras sexuales de las hembras, por lo tanto, demostrando la especificidad funcional de la droga por las estructuras accesorias dependientes de andrógenos. Dado que puede estar pérdida la inhibición de -- testosterona en el eje gonadal hipofisiario, los pacientes con tratamiento -- de flutamida mantienen niveles séricos normales o tal vez elevados de testos-- terona sérica.

Jacobs y asociados administraron al azar a 13 pacientes bien sea dosis alta (1.5 gm. diariamente) o dosis baja (750 mg. diariamente) de flutamida, o -- dietilestilbestrol (1mg. diariamente). Solamente 7 pacientes tenían enferme-- dad metastásica en el momento del tratamiento. Se desarrolló ginecomastia y reblandecimiento del pecho en todos los pacientes pero no se observaron otros efectos colaterales. No hubo diferencias aparentes en la respuesta entre los pacientes tratados con flutamida y los tratados con dietilestilbestrol.

Prout y asociados trataron a 13 pacientes por lo menos 2 meses con 750 mg. -- de flutamida diariamente. Siete pacientes tuvieron una respuesta objetiva -- y subjetiva con remisión en 4. La fosfatasa ácida se normalizó en 5 de 12 pa-- cientes con niveles anormales antes del tratamiento.

Sogani y Whitmore reportaron resultados en 21 pacientes con cáncer prostáti-- co metastático tratado con 250 mg. de flutamida 3 veces al día. Ningún pacien-- te había recibido terapia hormonal previa y se continuó el tratamiento hasta el tiempo de progresión de la enfermedad. A 8 pacientes de 10 con dolor óseo se les quitó al mes de tratamiento. Todos de 15 pacientes con niveles de fos-- fatasa ácida elevada tuvieron una baja en los niveles séricos (11 a la nor-- malidad). Basado en los criterios que ellos usaron, 19 a 21 pacientes tuvie-- ron una respuesta a la flutamida con una duración promedio de 10.5 meses.

Sogani y asociados reportaron resultados en 26 pacientes con cáncer prostático refractaria al tratamiento hormonal convencional, los cuales fueron tratados con flutamida. Seis pacientes tuvieron evidencia de una respuesta por los criterios usados pero la duración del tiempo fue corta. Se reportaron hallazgos similares por Mac Farlane y Tolley, los cuales encontraron que 12 de 14 pacientes a quienes les había fallado en el tratamiento hormonal convencional, no tuvieron evidencia de una respuesta a 750 mg. de flutamida diariamente.

En general, la terapia con flutamida ha sido bien tolerada por los pacientes. La mayoría sufren ginecomastia y reblandecimiento del pecho, aunque estas manifestaciones parece que son menores que después de la terapia estrogénica. Se ve la náusea y el vómito en algunos pacientes, y se reportaron anomalías en la función hepática. Dado que los niveles de testosterona no se disminuyen parece que algunos pacientes pueden mantener la libido y la potencia sexual. Sogani y Whitmore encontraron que de 11 pacientes que eran potentes antes de la terapia 8 mantenían su actividad sexual por 12 meses durante el tratamiento con flutamida.

ANANDRON.— El anandrón es un antiandrógeno que interactúa con los receptores de los órganos blanco andrógenos. Aunque la droga no bloquea la conversión de testosterona a dihidrotestosterona si inhibe la translocación nuclear de los receptores andrógenos para la dihidrotestosterona y disminuye el paso total de andrógenos en los tejidos blanco. La droga se ha usado en terapia combinándolo con análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante y ensayos clínicos progresivos están evaluando su eficacia en pacientes tratados previamente con hormonas y en aquellos sin terapia previa. Se han observado alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con anandrón.

ACETATO DE CIPROTERONA.— El acetato de ciproterona es un esteroide sintético con actividad mínima estrogénica, androgénica o adrenocortical, pero propiedades progestacionales y antiandrogénicas, pronunciadas. Aunque el acetato de ciproterona actualmente no está aprobado en los Estados Unidos si se usa para el tratamiento del cáncer prostático en Europa. La droga inhibe — la secreción de testosterona de las células de Leydig de los testículos. — Sin embargo, la acción principal ocurre a nivel celular en donde la droga — inhibe la unión de dihidrotestosterona citosólica y la formación del complejo de receptor de la cromatin-dihidrotestosterona nuclear. La droga puede — administrarse oralmente pero su absorción puede ser incompleta con preparaciones encapsuladas.

Scott y Schirmer reportaron que 7 de 10 pacientes no tratados previamente — con cáncer prostático metastático y a quienes se les dió 250 mg. de acetato de ciproterona diariamente tuvieron una respuesta objetiva. Wein y Murphy — trataron a 55 pacientes con acetato de ciproterona. Se vieron respuestas en 16 de 25 pacientes no tratados previamente y aproximadamente en la mitad de aquellos en los que la terapia anterior había fallado. Los pacientes con tumores en las etapas C o D se incluyeron en ambos grupos. Smith y asociados trataron a 28 pacientes en los cuales la terapia endócrina había fallado con 300 mg. de acetato de ciproterona oral diariamente. De éstos se consideró — que habían respondido 19 (68%), con respuestas que incluyeron alivio del dolor óseo (48%), tamaño prostático disminuido (27%) y niveles de fosfatasa — ácida disminuidos (14%).

Jacobi y asociados llevaron a cabo un ensayo al azar entre el acetato de ciproterona (300 mg. semanalmente) y estradiol intramuscular (100 mg. mensualmente). Ellos alegaron que la ruta parenteral permitía niveles de la droga — más predecibles y confiables que la administración oral. La testosterona fue suprimida a un promedio de 107 ng/100 cc en el grupo de ciproterona y 38 ng/100cc en el grupo de estradiol después de 3 meses. La regresión tumoral tomando como

base el examen digital rectal ocurrió en 16 de 21 pacientes tratados con ci proterona (76%) comparados con 11 de 21 que recibieron estradiol (52%).

El acetato de cirpoteona ha sido una droga relativamente segura. Se ve gine comastia en algunos pacientes (alrededor del 10%) pero son poco comunes la náusea y el vómito. Se reportó en 1 estudio una aparente toxicidad cardiovas cular.

KETOCONAZOL.— El ketoconazol es un imidazol sintético derivativo que se usa ampliamente en el tratamiento de las enfermedades por hongos. Las altas dó sis de la droga bloquea la síntesis de testosterona en los testículos y las glándulas adrenales de los animales y el hombre. Se ha mostrado un estudio detallado de los mecanismos de acción y se ha visto que la síntesis de la testosterona en las células de Leydig se bloquea en un paso del citocromo P-50. Este bloqueo y la depresión resultante de la concentración de testos terona sérica 2 a 8 horas después de la inyección de la droga son reversi-- bles fácilmente y son dó sis dependiente. Las dó sis de ketoconazol que se usan haciendo el efecto antifúngico (200 mg. diariamente) no causan problemas clí-- nicos sugestivos de una deficiencia de andrógeno. Sin embargo, las altas dó sis de ketoconazol dadas en un esquema más frecuente pueden producir una su-- presión significativa y permanente de la producción de testosterona. Denis y asociados trataron 7 pacientes con carcinoma de próstata con 400 mg. de keto conazol cada 8 horas. Un paciente murió durante el tratamiento, presumiblemen-- te de sepsis causada por la supresión del cortisol. Dos pacientes desconti-- nuaron el tratamiento por causa de no tolerar los efectos colaterales. Tres pacientes que tenían dolor antes del tratamiento se les quitó después de 2 semanas de terapia. Sin embargo, los niveles de testosterona sérica no fue-- ron suprimidos a un rango castrante en 2 pacientes.

Trechtenberg reportaron supresión a la testosterona a niveles castrantes - dentro de las siguientes 48 horas en todos los 9 pacientes tratados con 200 a 400 mg. de ketoconazol cada 8 horas. Más aún, hubo un decremento del 79% en la producción de andrógeno adrenal medido por el decremento en androstenediona sérica, dehidroepiandrosterona y 17 cetoesteroides urinarios de 24 horas. Todos los 9 pacientes tuvieron una respuesta clínica al tratamiento.

La habilidad del ketoconazol para suprimir la producción de testosterona - adrenal y testicular ha sido mencionada como un posible medio para las respuestas de mejora en los pacientes de cáncer prostático comparados con los que recibieron terapia hormonal convencional. Los datos clínicos son preliminares y no se pueden hacer aún ningunas conclusiones. Sin embargo, los efectos colaterales pueden ocurrir en los niveles incrementados de la dosis. La náusea y el vómito han sido reportados en algunos pacientes.

ANTIESTROGENOS

TAMOXIFEN.- Es un derivado trifeniletileno no esteroideo que se une específicamente a los receptores estrógenos. La droga frecuentemente usada como tratamiento para el cáncer de seno. La base del ensayo para el cáncer prostático de este antiestrógeno se basa en la presencia del receptores estrógenos en el cáncer prostático y la premisa que los estrógenos pueden actuar directamente en las células del cáncer prostático.

Glick y asociados inicialmente reportaron un 17% de respuestas en pacientes tratados con tamoxifen quienes habían fallado de responder con la terapia - endócrina. En un reporte a la fecha, sin embargo, 87% de los pacientes tratados previamente que habían recibido 20 mg. de tamoxifen diariamente tuvieron progresión de la enfermedad en 12 semanas. De 13 pacientes no tratados previamente 9 (69%) tuvieron progresión objetiva y una exacerbación que se vió en 2.

El tamoxifen es claramente menos efectivo que la terapia endócrina standard y no debería ser usado como tratamiento inicial para los pacientes con cáncer prostático. La tasas de respuesta son mínimas en los pacientes en quienes la terapia hormonal había fallado. Spremulli y asociados reportaron en 63 pacientes en los que la terapia hormonal había fallado y los que habían sido tratados con 20 mg. de tamoxifen dos veces al día. Solo se observaron 2 respuestas objetivas, aunque en 4 pacientes se había prolongado el período de estabilización de la enfermedad.

ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE LA HORMONA LUTEINIZANTE.

En 1971, Schally y asociados elucidaron la estructura de la hormona liberadora de la hormona luteinizante que está circulando normalmente. Desde entonces se han desarrollado numerosos análogos por sustitución del ácido D-amino en la posición 6 a lo largo de la cadena de la decapeptidos y la alteración del N terminal por sustitución de una parte del etilamida por glicina. Estas modificaciones crean compuestos con una potencia incrementada grandemente, comparada con hormona liberadora de hormona luteinizante normalmente circulante, dada la afinidad del receptor incrementada y la susceptibilidad de la degradación enzimática.

La acción de la hormona liberadora de hormona luteinizante que ocurre naturalmente es estimular la liberación de gonadotropinas hormona luteinizante y hormona foliculo estimulante de la hipófisis anterior. En respuesta se libera testosterona por las células de Leydig de los testículos. En el modelo fisiológico, la hormona liberadora de hormona luteinizante se libera en pulsos que son necesarios para su acción. La administración de análogos poderosos de hormona liberadora de hormona luteinizante trae como resultado una depleción de la hormona luteinizante hipofisaria seguida por una regulación para bajar a los receptores de la hormona liberadora de hormona luteinizante. Como resulta

do, la hipófisis se vuelve refractaria o insensible a estimulación posterior por la hormona liberadora de hormona luteinizante. La supresión subsecuente gonadotropínica y en los niveles séricos de testosterona un decremento han hecho estos hallazgos que se recomienda el uso de análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante en el cáncer prostático.

A pesar de que se cree que la pituitaria es el sitio principal de acción de los análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante, se han postulado también los efectos extrapituitarios, incluyendo un efecto en la producción del andrógeno testicular a través de la inhibición de 17 hidroxilasa y 17, 20 desmolasa, así como una regulación para bajar la hormona luteinizante gonadal, y los receptores de la hormona liberadora de hormona luteinizante. -- Además, la inhibición directa del crecimiento del tumor prostático se ha hipotetizado.

EFFECTOS HORMONALES.— La administración de análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante inicialmente resulta en estimulación de las hormonas luteinizante y foliculo-estimulante, y consecuentemente, testosterona. Los niveles más altos pueden alcanzar 150 a 170% de los niveles basales por 3 ó 4 — días de tratamiento. Subsecuentemente hay una rápida y profunda supresión de las gonadotropinas y testosterona. Por dos semanas los niveles séricos de testosterona, están abajo de los niveles basales y los niveles de castración se alcanzan después de un mes de terapia continua. (Fig. 3). No ha habido evidencia de un fenómeno de escape en los pacientes que han recibido terapia con hormona liberadora de hormona luteinizante por largo tiempo, en dosis adecuadas. Se ha observado la supresión de testosterona a niveles castrantes en los pacientes por tanto tiempo como 5 años. Hay un incremento en los niveles de hormona luteinizante sérica arriba de los valores máximos de supresión pero — si abajo de niveles basales a los 12 meses de tratamiento y no se ha observado elevación de testosterona sérica.

Numerosos análogos sintéticos de hormona liberadora de hormona luteinizante han sido desarrollados pero la acción in vivo de cada uno parece que es similar. Por lo tanto, la producción de los efectos endocrinos deseados es dependiente de las dosis adecuadas y la ruta de administración. Dado que los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante son proteínas, la administración parenteral se requiere. Es posible la inhalación intranasal, pero la mayoría de los estudios clínicos han usado la administración subcutánea. Los estudios con el análogo leuprolid mostraron que no había diferencias aparentes entre una dosis diaria de 10 y de 1 mg., y estudios clínicos subsecuentes han usado la dosis última. La dosis mínima efectiva no es conocida aún pero 100 ug. diariamente del análogo buserelin no produjeron niveles de castración de testosterona en sujetos masculinos normales voluntarios. Kerle y asociados reportaron un "efecto agudo o crónico" observado a 6 meses en pacientes tratados con otro análogo, zoladex, a una dosis de 250 ug. dos veces al día por una semana seguido por 250 ug. diariamente. A los 6 meses de tratamiento las determinaciones séricas frecuentes mostraron un incremento diario transitorio en la hormona luteinizante y en la testosterona aproximadamente 2 horas después de la inyección de la droga. Los pacientes a quienes se les dió 1 mg. de leuprolid por día se han evaluado en forma similar — y no se observó dicho fenómeno. Parece probable que la estimulación diaria vista por Kerle y asociados en un fenómeno de dosis y que no se vea en los pacientes con esquemas adecuados de dosis.

En un esfuerzo para bloquear la estimulación androgénica transitoria que ocurre después de la iniciación del tratamiento con hormona liberadora de hormona luteinizante Stein y Smith pre-trataron a pacientes con estrógenos. Se inició -- dietilestilbestrol (3 mg. diariamente) 1 semana antes de la terapia con hormona liberadora de hormona luteinizante y se continuó en combinación con tratamiento de hormona liberadora de hormona luteinizante por 1 semana. No se evitó la estimulación androgénica, aunque se opacificó, y los niveles de testosterona sérica fueron menores que en los pacientes tratados con hormona liberadora de hormona luteinizante los que no recibieron dietilestilbestrol.

Ahmed y asociados reportaron que el uso de una fórmula de depósito de hormona liberadora de hormona luteinizante que mantiene a la testosterona a niveles de castración pero que no requiere de la inyección diaria. La droga se administra por inyección subcutánea una vez cada 28 días. Ocurrieron una estimulación inicial gonadotrópica y androgénica como se vió con las inyecciones diarias. Sin embargo, se suprimió la testosterona más abajo de niveles basales por 2 semanas y se mantuvo en el rango de castración por un intervalo prolongado. Los ensayos clínicos con la fórmula de depósito de análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante son progresivos en este país, si se obtienen resultados satisfactorios, el inconveniente principal potencial de la dosis subcutánea pudiera ser eliminado.

RESULTADOS CLINICOS.— Se han hecho varios estudios de varios análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante para el tratamiento de cáncer próstático. A pesar de su modo de acción difieren entre sí, en ello; presumiblemente, los efectos endócrinos y clínicos son similares, dependiendo en la dósis y la ruta de administración.

Smith reportó resultados en 30 pacientes previamente no tratados con tumores metastásicos los que recibieron 1 mg. leuprolid diariamente por inyección subcutánea. Un paciente tuvo una respuesta objetiva completa, 13 tuvieron una -- respuesta parcial, 12 tuvieron una enfermedad estable y solo 2 tuvieron una progresión a 3 meses. Un total de 15 pacientes (50%) permanecieron en el estudio por un promedio de 16 meses en el tiempo del reporte. Diez pacientes habían recaído con un promedio de 12 meses después de la iniciación del tratamiento. Se concluyó que la incidencia y la duración de la remisión en estos -- pacientes fue similar a aquella que podía haberse llevado a cabo con terapia endócrina alternativa.

Wenderoth y Jacobi trataron 12 pacientes con tumores etapa C o D, con busarelina subcutánea seguida de instilación intranasal. Se alcanzaron niveles de testosterona de castración en todos los pacientes y la mayoría tuvo mejora subje

tiva u objetiva. Waxman y asociados usaron buserelina por inhalación nasal (intranasal) sola 200 ug. cada 8 horas). En algunos pacientes ocurrió supresión de testosterona inadecuada y la dosis se incrementó a 200 ug. 5 veces diariamente. De 22 pacientes 18 tuvieron una respuesta objetiva o subjetiva.

Soloway reportó 24 pacientes tratados con 500 ug. buserelina subcutáneamente, diario por 1 semana seguido de 200 ug. subcutáneamente diario o 400 ug. intranasalmente. Se observó respuestas parciales en 54% de los pacientes, enfermedad estable en 38% y progresión en 8%.

Williams y asociados usaron un análogo diferente, ICI 118630 (zoladex), en 15 pacientes con 250 ug. dos veces al día por 1 semana seguido de 250 ug. diario. Esta dosis baja subsecuentemente ha sido vista que produce supresión de testosterona incompleta pero se consideró que 7 de 10 pacientes no tratados previamente tuvieron respuestas objetivamente.

Se ha visto que después de que otras terapias hormonales fallan, la terapia con hormona estimulante de la hormona luteinizante no es prometedora. Smith y asociados reportaron resultados en 57 pacientes con recaída después de la orquiectomía o dietilestilbestrol.

De estos pacientes 59% tuvieron progresión de la enfermedad en una evaluación inicial y solamente una respuesta objetiva se observó. Similarmente, la orquiectomía practicada después que falló la terapia con hormona liberadora de hormona luteinizante falló en tener efectos significativos. (Fig. 4)

El reporte más largo y minucioso de la terapia con hormona liberadora de la hormona luteinizante fue presentado por el grupo de estudio de Leuprolid. Igualmente los pacientes tenían tumor metastático y ninguno había recibido terapia previa endócrina. Se les asignó al azar 1 mg. de leuprolid subcutáneamente -

diario o 3 mg. de dietilestilbestrol oralmente diario. Los criterios de respuesta fueron aquellos definidos por el Proyecto Nacional de Cáncer Prostático y se evaluó la respuesta objetiva cada 3 meses. De los pacientes tratados con leuprolid 86% fueron considerados que tenían una respuesta objetiva (completa, parcial, o sin cambio) comparados con 85% del grupo de dietilestilbestrol. Las tasas de supervivencia a 1 año fueron de 87% para el grupo de leuprolid y 70% para el grupo de dietilestilbestrol. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con dietilestilbestrol tuvieron ginecomastia y reblandecimiento del pecho comparados con solo 3 pacientes que recibían leuprolid. De los que se les dio dietilestilbestrol 16% tuvieron náusea o vómito comparados con 5% de aquellos que estaban recibiendo leuprolid. Se vio edema en 16% de los primeros y solo 2% en los segundos. Se desarrolló una complicación tromboembólica (trombosis venosa o embolo pulmonar) en 7% de los pacientes a quienes se les daba dietilestilbestrol, mientras que la trombosis venosa, se vio en un paciente a quien le dieron leuprolid. Períodos vasomotores calientes fueron más frecuentes significativamente en el grupo de leuprolid (51%) que en el grupo de dietilestilbestrol. (11%).

Basados en estos datos se concluyó que el leuprolid dado en la dosis de 1 mg. diario fue equivalente terapéuticamente al dietilestilbestrol pero que los efectos colaterales fueron substancialmente menores. El cumplimiento en general de los pacientes con las inyecciones de leuprolid fue excelente y no hubo dificultad en enseñarles, a los pacientes para su administración.

Dado el incremento inicial de testosterona sérica que ocurre con la terapia de hormona liberadora de hormona luteinizante, hay por lo menos un potencial para exacerbación de la enfermedad o de los síntomas relacionados con la misma durante 1 semana de tratamiento. En las series de Waxman y asociados 15 de 7 pacientes con dolor óseo reportaron haber tenido un incremento transitorio del dolor entre los días 1 y 3 del tratamiento. Todos los pacientes tuvieron subsecuentemente una respuesta sintomática. Smith cuidadosamente evaluó el dolor óseo en 30 pacientes y encontró un incremento en el dolor óseo durante la semana 1 del tratamiento solo en 3 pacientes, todos los que dejaron de

tenerlo después de 3 semanas. El Grupo de Estudio de Leuprolid encontró que 8% de los pacientes tuvieron un incremento en el dolor después de 7 días de terapia con leuprolid. Después de 2 semanas no hubo diferencia en la respuesta del dolor entre los pacientes a quienes se les dió leuprolid y dietilstilbestrol. Así, los problemas clínicos significativos de enfermedad exacerbada son poco comunes durante la primera semana de terapia con hormona estimulante de hormona luteinizante análoga a la natural. Sin embargo, ciertos pacientes no deberían ser tratados con terapia de hormona estimulante de hormona luteinizante análoga inicialmente, especialmente aquellos con compromiso neurológico parcial o invalidante, o enfermedad metastásica que amenace la vida a corto plazo.

SUPRESION ANDROGENICA TOTAL.

El concepto de supresión andrógena total como medio de tratamiento del carcinoma de la próstata no es nuevo. Históricamente, la eliminación de producción andrógena adrenal ha sido usada más frecuentemente en pacientes que sufren recaída después de orquiectomía o de los estrógenos. Sin embargo, la disponibilidad de nuevas drogas o combinaciones de agentes que son capaces de suprimir los efectos de los andrógenos testiculares y adrenales ha motivado la revisión del tema de ablación andrógena total en el tratamiento de cáncer prostático.

La ablación de la producción androgénica adrenal generalmente ha sido poco exitosa en el tratamiento de los pacientes con recaídas después de terapia hormonal previa. Históricamente la supresión andrógena total se ha llevado a cabo combinando adrenalectomía, supresión arterial médica o hipofisectomía con orquiectomía o estrógenos. La respuesta objetiva para la adrenalectomía como línea de segundo tratamiento generalmente ha sido baja y el promedio de duración ha sido corto. Resultados similares se han descrito con supresión adrenal médica e hipofisectomía.

A pesar de la experiencia desfavorable con la ablación de los andrógenos como una forma de terapia endocrina secundaria, hay algunos datos para apoyar el concepto que los andrógenos adrenales pudieran contribuir al crecimiento del cáncer prostático. Los niveles de testosterona relativamente bajos pueden estar asociados con concentraciones intracelulares altas que podrían estimular el crecimiento del tumor prostático. Geller y asociados investigaron los niveles en los tejidos de dihidrotestosterona en las células de cáncer prostático después de varias formas de tratamiento. Se encontraron cantidades substanciales de dihidrotestosterona (más grandes que 1.8 ng/ng.) - en algunos tejidos después del tratamiento con orquiectomía y/o con estrógenos. Aunque los niveles de dihidrotestosterona elevados también fueron detectados en tejidos blancos no androgénicos, estos hallazgos plantean la posibilidad que cantidades significativas de andrógenos adrenocorticales pudieran ser convertidos a dihidrotestosterona dentro del tejido tumoral después de la supresión de producción androgénica testicular. Klugo y asociados reportaron que 5 de 45 pacientes (11%) con recaída después de orquiectomía tenían niveles séricos de testosterona de 117 a 187 ng/dl., presumiblemente debido a la producción androgénica adrenal. Por otro lado, Walsh y Siiteri, y otros encontraron que no había incremento en los andrógenos adrenales después de la orquiectomía.

La cantidad más baja de andrógenos que es capaz de estimular el crecimiento de tumor prostático no se conoce. El crecimiento del cáncer prostático humano hormono-dependiente de la línea celular PC-82 en ratones se estimula por valores de testosterona sérica tan bajos como de 2.8 ng/ml. en la misma tasa de los niveles de plasma fisiológicos de (8,0 ng/ml). Sin embargo, debería ser mencionado que los ratones no poseen la globulina que une la hormona esteroidea y que 2.8 ng/ml. es arriba del rango de castración. Trachtenberg investigó que el crecimiento del modelo del tumor prostático en la rata Dunning en varias concentraciones androgénicas y encontró que había igual respuesta tumoral si los niveles de testosterona sérica estaban suprimidos bien abajo de los nive

les de castración o bien si estaban ligeramente arriba de los niveles de castración. Así que existen datos experimentales conflictivos con respecto a la respuesta hormonal del cáncer prostático y la contribución de andrógenos adrenales. Sin embargo, los niveles altos de dihidrotestosterona después de la orquiectomía son de alguna preocupación y presentan alguna credibilidad al concepto de la supresión andrógena total como tratamiento del cáncer prostático.

La supresión andrógena total teóricamente puede llevarse a cabo excluyendo todos los orígenes de producción andrógena o por bloqueo de todos los efectos andrógenos en el nivel celular blanco. Además de la ablación quirúrgica o médica de andrógenos, los antiandrógenos puramente teóricamente eliminan todos los efectos andrógenos a nivel de la célula blanco. Sin embargo, los niveles fisiológicos o ligeramente elevados de testosterona circulante que son mantenidos con algunos antiandrógenos lógicamente han conducido a esfuerzos para reducir la testosterona circulante así como bloquear sus efectos periféricos.

La forma que tiene más publicidad de ablación andrógena como terapia de primera línea para el tratamiento del cáncer prostático ha sido la combinación de un análogo de hormona liberadora de hormona luteinizante y un antiandrógeno. Labrie y asociados trataron 30 pacientes con cáncer prostático etapas C y D con un análogo de hormona liberadora de hormona luteinizante y un antiandrógeno. Ninguno de los pacientes había recibido terapia endócrina anteriormente. Se registró una respuesta objetiva positiva en 29 de 30 pacientes (97%). No se incluyeron a pacientes con lesiones medibles. Pese a que se reportó que el criterio de respuesta del Proyecto de Cáncer Prostático Nacional fue aplicado, pareció que la mayoría de los pacientes no tuvieron parámetros que permitieron valoración objetiva por dicho Proyecto. El seguimiento promedio fue de 4.2 meses y la duración de la respuesta permaneció indefinida. Los autores

sugieren que la terapia endócrina de primera línea con ablación andrógena total produce respuesta 25 a 30% más alta que la terapia convencional endócrina. Además, ellos creyeron que la supresión andrógena total pudiera evitar la transición de la responsividad hormonal a la noresponsividad -- hormonal de las poblaciones celulares.

Aunque la serie de Labrie y asociados se ha expandido, la experiencia clínica en otros centros con una combinación de un análogo de hormona liberadora de hormona luteinizante y un antiandrógeno como tratamiento de primera línea para el cáncer prostático hace tales conclusiones entusiastas decididamente prematuras. Sin embargo, en el momento actual se está llevando a cabo un ensayo con mucha cooperación, multicéntrico, para comparar a un análogo de hormona liberadora de hormona luteinizante más un antiandrógeno o -- placebo en pacientes con carcinoma de la próstata que no había sido tratado anteriormente. El resultado de este estudio todavía no está a la disposición pero nos arrojará respuestas científicas sobre la pregunta de la eficacia de la ablación andrógena total en el tratamiento del cáncer prostático.

CONCLUSIONES

El inconveniente principal del tratamiento por orquiectomía o estrógenos -- orales son conocidos de sobra. Sin embargo, por más de 40 años ambos tratamientos han persistido como la forma primaria de terapia en los pacientes -- con carcinoma metastásico de la próstata. La supresión marcada de testosterona sérica se lleva a cabo rápidamente y se mantiene indefinidamente con -- ambos modos de tratamiento. Las investigaciones de nuevas formas de tratamiento hormonal de cáncer prostático se han motivado por intentos para incrementar la incidencia de la duración de remisión clínica o el decremento de -- los efectos colaterales de la terapia. Ni la hincisectomía ni la adrenalectomía (por medios quirúrgicos o médicos) es adecuada como terapia de primera

línea para los pacientes de cáncer prostático. Además, las respuestas objetivas o subjetivas durables son poco comunes después de que los pacientes no han respondido al tratamiento inicial. La mejora subjetiva en el dolor óseo ocurre en algunos pacientes después de la hipofisectomía pero estos resultados pueden deberse a alteraciones en la percepción del dolor -- más bien que a cambios favorables en el proceso de la enfermedad mismo. La adrenalectomía carece no tener lugar en el tratamiento del cáncer prostático a la fecha y las tasas de respuesta a la supresión médica de la glándula adrenal con aminoglutetimida pueden no justificar la toxicidad del tratamiento.

Se han estudiado a los antiandrógenos en numerosos estudios y ensayos pequeños clínicos. Las tasas de respuesta parece que son similares a aquellas obtenidas con la orquiectomía o los estrógenos. La flutamida pudiera ofrecer algunas ventajas en las cuales los pacientes pudieran mantener un líbido -- y su potencia sexual durante el tratamiento, pero los estudios clínicos más largos de este agente son incompletos. El acetato de megestrol parece ser efectivo como tratamiento inicial del cáncer prostático. Sin embargo, el fenómeno de escape de la testosterona que ocurre con el tratamiento requiere administración estrogénica suplementaria.

El ketoconazole, un agente antifúngico, pudiera bloquear la síntesis de andrógenos testiculares y adrenales. Los estudios clínicos con ketoconazol en cáncer prostático están limitados y la toxicidad en los niveles de la dosis requerida está definida incompletamente.

Recientemente, el interés mayor en nuevos métodos de tratamiento hormonal del cáncer prostático se ha centrado alrededor de los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante. Se han evaluado a muchos compuestos y se ha aprobado al leuprolid para que circule en los E.U. La droga requiere de administración parenteral y la recomendación en este momento es de una dosis --

subcutánea diaria de 1 mg. Con este esquema de dosis se suprime la testos
terona confiablemente y consistentemente a niveles de castración después
de una estimulación inicial transitoria. El incremento que aparece durante
1 semana (la primera) de terapia con análogos de hormona liberadora de hormo
na luteinizante no es de importancia clínica en la mayoría de los pacientes.
Sin embargo, los pacientes que tienen compromiso neurológico limitante
o enfermedad metastásica que amenaza la vida no deberían de recibir un
análogo de hormona liberadora de hormona luteinizante como tratamiento inici
al. Sobre todo, hay buena evidencia de que 1 mg. de leuprolid por día es
equivalente terapéuticamente pero no más efectivo que los estrógenos o, --
presumiblemente la orquiectomía. Sin embargo, los efectos colaterales son
limitados y no hay relación aparente toxicidad cardiovascular relacionada
con la droga. Otras preparaciones de la hormona liberadora de la hormona -
luteinizante están en estudio y parece que dan las mismas respuestas.

Para los pacientes que acepten la orquiectomía hay poca razón para seguir
el tratamiento con cualquiera de las formas alternativas de terapia endócrina.
En el momento actual no hay datos convincentes de que cualquier forma --
de terapia endócrina sea más efectiva que la orquiectomía, incluyendo los --
métodos de ablación andrógena total. La administración oral de dietiletil--
bestrol persiste en ser la alternativa usada más comúnmente para el tratami
ento a la orquiectomía.

Se asocian dosis de 3 a 5 mg. con complicaciones tromboembólicas significativas
y 1 mg. puede suprimir los niveles de testosterona incompletamente. Por
lo tanto, para los pacientes que se niegan a la orquiectomía, especialmente
aquellos con enfermedad cardiovascular, un análogo de la hormona luteinizante
podiera ser una alternativa atractiva de tratamiento.

Los esfuerzos adicionales en la terapia hormonal de cáncer prostático no pare
ce que vayan a producir cualquier mejora significativa en la sobrevida del
paciente comparada con el tratamiento endócrino convencional. A pesar del enen

tusiasmo que está alrededor del concepto de ablación andrógena total, - existe la evidencia de una subpoblación de células de cáncer próstatico existente, que son andrógeno-independiente y sugiere que no hay forma - de terapia hormonal que pudiera ser curativa. Los resultados de los ensayos clínicos progresivos con muchas de las drogas y sus combinaciones discutidas y comentadas hará que el entendimiento del tratamiento hormonal del cáncer prostático sea mayor. De aquí en adelante, la selección - de la terapia endócrina de un paciente en particular debería estar basada primariamente en la preferencia del paciente para una forma dada de tratamiento, los efectos colaterales anticipadamente conocidos y el costo del tratamiento.

FIGURAS

FIGURA 1.- Representación esquemática del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, la producción andrógena adrenal y el metabolismo andrógeno intracelular. Los tratamientos que interrumpen el ciclo, están subrayados y el punto en el cual ejercen su influencia está marcado por dos líneas.

FIGURA 2.- Respuesta objetiva típica en un paciente con cáncer metastásico. a) antes de la terapia, b) 3 meses después de orquiectomía. Respuesta a la enfermedad similar puede ser anticipada en la mayoría de los pacientes después de la deprivación adecuada andrógena por métodos alternativos.

FIGURA 3.- Los efectos endócrinos de la administración de análogo de hormona liberadora de hormona luteinizante. Inicialmente, ocurre estimulación de gonadotropinas y testosterona seguida de una supresión profunda.

FIGURA 4.- Un espécimen de orquiectomía de un hombre de 63 años después de - 13 meses de tratamiento con análogo de hormona liberadora de hormona luteinizante muestra fibrosis peritubular y escasas de células de Leydig. Respuesta de la orquiectomía después de la falla de la terapia con análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, ésta ha sido mínima o sea la respuesta.

CAPITULO III

TERAPIA HORMONAL EN EL CANCER AVANZADO DE LA PROSTATA. SUS PREMISAS

La inquietud de los investigadores se ve estimulada por los resultados obtenidos aunque parciales por los investigadores que manejan el cáncer de mama, donde se demuestra y se aplica clínicamente receptores, hormonales y se aplican exitosamente tanto en tratamiento como en predicción.

Esto estimuló a la investigación de receptores prostáticos, y sus antecedentes importantes o más recientes es el que establece JENSEN en 1962 el reporta que un estrógeno radioactivo se retiene por mucho tiempo en el órgano blanco, pero retener quiere decir que debe permanecer mucho tiempo en el órgano blanco ya que muchos estrógenos y otras sustancias son retenidas por el órgano blanco pero no influyen en su comportamiento biológico.

Posterior a Jensen vienen muchos otros investigadores en los que se destacan TOFT y GORSKY que conforman lo anterior pero señalan además de que el mecanismo que retiene el estrógeno marcado es una proteína, lo que avanza en nuestra idea de lo que es un RECEPTOR. (son proteínas desde el momento de retener una sustancia marcada).

LIAO otro investigador muy productivo en este renglón de la investigación reporta considerables adelantos, al señalar ese efecto de esteroide androgénico reducido por una proteína específica tiene una traducción clínica y una traducción biológica, que incluye el aumento considerable en la síntesis de DNA en el núcleo celular, eso significa reproducción celular.

Aquí se comenzaba a configurar a grosso modo el concepto de receptor hormonal:

- 1.- Son ESTEROIDES, que se pueden medir marcando esteroides y luego midiendo sus concentraciones en el órgano blanco.
- 2.- Son captados por proteínas y establecen complejos receptor proteico esteroides, sus efectos parecen ser la reproducción celular a través de sintetizar RNA.

Posterior a esto se incrementa la investigación de tratar de encontrar el andrógeno responsable ya que sabemos que el andrógeno alimenta la célula tumoral. Pero no se encuentra testosterona sino la forma activa, un metabolito que es la DHT considerando que puede formar complejos con receptores.

Sabiendo de antemano que la reducción de testosterona a DHT esta mediada por la enzima 5 alfa reductasa, también se requiere la participación de la misma. Se demuestra que se produce fijación androgénica tanto a nivel del citoplasma como en el núcleo y pueden los mismos ser bloqueados por compuestos que, por lo mismo se consideran antiandrógenos, entonces no solo se ha avanzado en los componentes que participan en el complejo sino en su repercusión biológica y en su posible antagonización.

La revisión profunda del tema señaló que la definición debe de incluir ciertas características insustituibles.

- 1.- Demostrar mucha afinidad específica y saturabilidad.

Por que? hay muchas proteínas que son receptores anormales o inespecíficos, que son capaces de fijar, pero su afinidad no es lo suficiente y por lo tanto, los complejos que forma no tienen un papel biológico. Por lo que se enfatiza que deben tener un alto grado de afinidad, especificidad y saturabilidad hacia hormonas esteroides, y no solo que deben formar complejos sino que deben ser retenidas por el núcleo por mucho tiempo, y eso es lo que debe reunir una definición de receptores hormonales.

por lo menos hasta el momento, pudiendo ser en corto tiempo modificada pero hay razones de peso para pensar que esta definición será válida - por mucho tiempo.

Profundizando más en el tema, la vida media de un receptor androgénico, ha sido cuantificada entre 60 y 90 minutos, este concepto de vida media es muy interesante, ya que durante la vida media cuantificada, casi no ocurren recambios entre el citoplasma y el núcleo.

Conviene mencionar que está sujeto a un proceso dinámico muy activo, caracterizado por la introducción a la célula de diversas sustancias, su captación por diversas proteínas, su introducción al núcleo donde se recambia constantemente con receptores que están en el núcleo con complejos que pasan al citoplasma y otra vez penetran al núcleo, hay un juego constante cuando este juego llega a un equilibrio en el que ya no hay recambio entre el núcleo y el citoplasma ni tampoco hay síntesis de nuevos complejos se considera que ese es el momento de mayor actividad biológica y de mayor reproducción celular.

Y donde los investigadores creen que es la médula de la biología del cáncer - prostático.

La vida media para receptores androgénicos es de 60 a 90 minutos. Pero se ha medido además en este momento la cantidad de moléculas receptoras que oscila entre 3000 y 5000 moléculas.

Con lo ya expresado anteriormente es el concepto de vida media, lo que no logre los requisitos señalados de cierta concentración en la molécula receptora, el cierto estaticismo en el intercambio del núcleo y citoplasma y la máxima actividad biológica pudiera significar nada para el tumor ni tampoco para control en su momento.

Quedando claro que no es un concepto estático como todos los conceptos sino que es sensible y dinámico, que hay muchos factores que lo modifican, y que intervienen en él, aparte de disputar su entendimiento y ha dificultado su comprensión, no es como el de mama, en el de la próstata hay muchas proteínas de este tipo y el tumor es heterogeneo.

El trabajo de evitar factores de contaminación para los investigadores es bastante difícil, la temperatura parece ser uno de los factores más importantes, así hablando de receptores hormonales es próstata de ratas se encontró que el complejo se forma entre 20 y 40 grados centígrados, más de 40 grados es difícil que se forme el complejo o que actúe biológicamente. Hay estadísticas que hablan de cero grados tienen la temperatura óptima, pero se refieren a otras perspectivas, esa temperatura sirve para preservar muestras para determinar receptores.

Los receptores antiesteroides, los investigadores señalan algunos ejemplos. Los anticuerpos antitestosterona, los anticuerpos anti DHT. El utilizarlos ha producido una cosa fundamental, es capaz de disociar esteroides fijos a proteínas no receptoras, esto es una forma de investigar las proteínas inespecíficas y complejos lábiles y que son uno de los efectos que pueden influir en el comportamiento de los procesos y la teoría que ya se expresó en las líneas anteriores, y muy frecuentemente en tejido prostático proteínas inespecíficas que son capaces de competir por breve tiempo con las proteínas específicas y conseguir receptores lábiles que no tengan respuesta biológicas.

Una de las primeras implicaciones médicas ha sido ésta, todos los tumores poseen en diversas medidas receptores androgénicos, o sea que el concepto hormo-
noresistencia y hormonosensibilidad es una idea que debemos olvidar por lo menos en términos biológicos.

Estamos de acuerdo que clínicamente podríamos categorizar algunos pacientes como sensibles y resistentes pero eso es un poco esquemático y rígido. En realidad todos los tumores tienen en diversas medidas receptores androgénicos; los hay muy ricos y los hay muy pobres en receptores.

Pero la condición clara es que no podemos categorizar rígidamente los tumores en resistentes o sensibles a mecanismos hormonales.

Esto es muy importante, por lo que debemos aceptar y de hecho ha sido una observación de todos los urólogos que manejamos esta patología que aunque -- no hayamos cuantificado con mucho rigor que todos los tumores sean cual fueren y que inclusive los indiferenciados tienen una respuesta inicial en -- ciertos grados.

Las evaluaciones de seguimiento para fines de evaluación, clasificación y -- predicción que incluyen unas cuantas semanas o unos pocos meses no tienen -- validez, de acuerdo a esto se recomienda un seguimiento para un paciente. -- Para predecir debe incluir un año en forma óptima a nuestro modo de ver.

Esto da lugar a un cambio radical en muchas de nuestras concepciones clínicas respecto al comportamiento hormonal, inclusive los que son pobres en receptores, no se pueden decir que son receptores negativos o los que son ricos en positivos.

Se esta hablando de receptores ricos o pobres, en lo que respecta al cambio en esa riqueza o pobreza de receptores puede predecir su comportamiento siendo de tal o cual línea.

En este trabajo la cifra que hemos empleado para receptores citosólicos por arriba de 50 F mol por gramos de proteínas implican receptividad a esteroides androgénicos y por lo tanto, bloquear esta receptividad.

El receptor nuclear con 500 F mol. por mg. de DNA por arriba de eso habla que está en la misma línea de dependencia hormonal.

El tumor está siendo alimentado por esteroides, y estos a su vez están siendo bien recibidos por los receptores y la diferencia es clara; si están siendo bien recibidos podemos incidir bloqueando ese mecanismo de recepción.

Cuando tenemos cifras menores podemos considerar que es posible que ese tumor inespecífico este siendo alimentado por crecimiento autónomo que no dependa de mecanismos hormonales.

Algunos investigadores han hecho pronósticos en base a receptores nucleares o citoplasmicos, eso ha dado lugar a porcentajes muy desviados de la proyección esperada, las siguientes estadísticas son en base a receptores citoplasmicos y nucleares las cuales son muy confiables, ya que cuando encontramos tumores con receptores nucleares y citoplasmicos elevados por arriba de 500 F mol nucleares y 50 F mol citoplasmicos respectivamente, a dos años estos continuaban en control hormonal en el 80% de ellos. Eso habla de una extraordinaria eficacia en por lo menos su papel predictivo.

En las cuatro combinaciones posibles en forma descendente en cuanto a porcentajes de supervivencia y por tanto, de respuesta a manejo hormonal. Los tumores con receptores nucleares altos que son los determinantes y citoplasmicos bajos, lo que implica 500 F mol en el uno y por debajo de 50 F Mol en el citoplasmicos al cabo de 2 años respondían 75% al manejo hormonal ligeramente por debajo del grupo anterior.

En cambio cuando el receptor nuclear es bajo y el receptor citoplasmico es alto, se perdía notablemente la dependencia hormonal, a dos años no había ya respuesta hormonal, y a un año el 25% seguía bajo control.

Finalmente, cuando ambos receptores estan por debajo de las cifras que hemos señalado, su respuesta implicaba 6 meses, estos tumores se podrían -- considerarse como tumores hormono-resistentes antes o como hormono-negativos para un paciente determinado.

A 6 meses todavia la mitad de ellos respondían esto, esto avala el concepto de que todos tienen en cierto grado respuesta, sin embargo, al año habian muerto todos, esto también avala la predicción tan notable que nos da el medir receptores nucleares y citoplásmicos en forma razonable.

Hay un porcentaje del 23% en tumores con receptores nucleares y citoplasmicos ricos, y no responden o sea que se comportan como si sus porcentajes -- hubieran sido bajos, la respuesta es muy vaga e imprecisa.

Los investigadores señalan estas posibles causas de falla positiva por presencia de células autónomas, lo cual nos parece el factor más factible de ocurrir ya que es posible que pueda existir mecanismos de competencia entre células hormono-dependiente y células autónomas, que al abatir el primero -- por intermedio del mecanismo hormonal estamos dando lugar a que la competencia sea dispar e y las células autónomas adquirieran una mayor producción -- y estas, aunque tengamos receptores ricos que no necesariamente signifique una cantidad paralela al número de células malignas, aunque tengamos receptores ricos, el 23% va a fracazar a manejo hormonal, porque las células autónomas van a determinar totalmente el comportamiento biológico.

Otra posibilidad son la heterogeneidad en las células del tumor y la presencia de receptores anormales, o sea, que son muchas las posibles respuestas a esas fallas, pero la primera nos parece la más factible, y ha sido la que se ha manejado por mucho tiempo, ya que las células autónomas en cierto momento determinan el comportamiento biológico del tumor que ha recurrido después del manejo hormonal.

Finalmente, todos nuestros esfuerzos y costos, se dirigen a bajar la testosterona del plasma y conseguir; eso significaba hacer todo lo posible en el tratamiento del cáncer de la próstata pero en los actuales momentos aun que seguimos haciendolo resulta bastante rudimentario.

CAPITULO IV

Se diseñó la clínica de Cáncer de Próstata en el año de 1984, con objeto de sistematizar el estudio y manejo de los pacientes con cáncer de próstata. El trabajo de la clínica se dividió en trabajo asistencial, docente y de investigación.

Los resultados que aquí se demuestran se originan de un trabajo monumental iniciado en la fecha en que se estableció la clínica. Con el transcurso del tiempo, la organización del trabajo ha debido actualizarse de acuerdo a dos aspectos fundamentales: La evolución del conocimiento en este apasionante tema y la recarga de trabajo asistencial que ha representado y que se calcula aumenta en un 10 a 15% anualmente.

Esó significa que con los incrementos calculados actualmente en cuanto a casos nuevos, esa clínica estará manejando para 1990 una cifra cercana a los 800 pacientes, lo cual ahogaría cualquier grupo de estudio, por lo que se ha debido sistematizar y deberá seguir regulándose en lo futuro lo cual va incluir las unidades de apoyo, y deberá de desconcentrarse de la clínica excepto los casos nuevos.

La clínica quedará con las funciones para las cuales fue creada que son de investigación, docencia, y de tipo normativo, no será un super servicio de Urología, sino que la urología será siendo manejada dentro de los cauces de una disciplina general pero con normas que se intentan muy actuales y siempre dialécticas y flexibles.

En la clínica deberá de distinguirse dos grandes grupos de trabajo como son los cánceres curables entendiéndose los localizados, y el gran universo que son los cánceres que solamente se les podrá ofrecer un tratamiento paliativo que son más del 90% y todos los que van más allá del estadio C ---

así estructurada la clínica nos permitirá obtener la mayor productividad de la misma con el simple hecho de revisar periódicamente unos archivos que deberán ser perfectamente diseñados para hacerlos funcionales y fácilmente retroalimentables, eso es factible a corto plazo y deberá de conseguirse en forma perentoria.

Este es uno de los trabajos que la clínica va a aportar, es probable que para dentro de un año el trabajo sea obsoleto, es muy probable y hasta deseable, ya que en estos momentos un estudio que se maneja o un concepto que se mantiene vigente durante más de un año es un concepto que no ha sido revisado.

CAPITULO V

MATERIAL Y METODOS

Para trabajar el tema que se eligió en esta tesis de Post-graduo se hubo que ir a los archivos de la clínica, a las políticas que le dieron lugar y al estado actual de la misma.

Se decidió utilizar la experiencia en el tratamiento paliativo en el cáncer avanzado de la próstata se excluyeron todos los expedientes de aquellos pacientes con tumores localizados a los que se les ofreció haya sido ejecutada o no una cirugía radical con fines curativos. Se mantuvieron bajo estudio todos los tumores metastásicos de la próstata, fueron excluidos con el tiempo aquellos que por diversas causas desertaron o que se manejaron en otro grupo de estudios, entre esos grupos de estudio existe uno que requiere mención especial que se maneja en conjunto con el departamento de Endocrinología que son los análogos del LHRH protocolo interesante que ha sido y será motivo de revisión en otro tipo de trabajo pero por el momento pasamos por alto ya que en este trabajo no fueron incluidos en el gran universo de paciente con carcinoma avanzado de la próstata motivo de este estudio.

Los expedientes revisados dentro de la clínica de cáncer metastásico de la próstata, se buscó que incluyeran algunos requisitos mínimos para ser evaluables, como son el diagnóstico histopatológico, incidentes o circunstancias quirúrgicas, perfil de hormonas y todas aquellos procedimientos pendientes a estadificar el caso, obviamente todos habían sido encasillados como cánceres metastásicos.

Todos ellos fueron manejados con diversos patrones de hormono-regulación -- aunque finalmente la gran mayoría cayeron en un manejo con fosfestrol-tetra sódico, este se eligió por varias razones :

1.- Parecía dar una mejor respuesta en cuanto a castración funcional y en cuanto a mejoría objetiva, (entre parentesis la mejoría subjetiva ya no la consideramos un parámetro útil para valorar respuesta). Volviendo al fosfestrol tetrasódico se decidió su uso por circunstancias coyunturales ya que en cierto momento no se dispuso de otros estrógenos, y cuando se dispuso de ellos ya nuestra evaluación arrojaba resultados muy favorables al fosfestrol-tetrasódico; hasta la fecha se maneja este medicamento en el gran volumen de pacientes con enfermedad metastásica.

Se ha abierto el abanico como era natural a otros grupos de trabajos que incluyen la asociación de estrógenos de otros elementos como antiandrógenos, otro pequeño grupo separado de este trabajo en concreto como son los análogos del LHRH. Y algunos grupos dispersos un tanto anárquicos que han incluido grupos manejados con ketoconazol, radioterapia y quimioterapia.

Una vez seleccionados los pacientes para este trabajo su control se lo señaló bajo las siguientes bases :

Practicaba la resección transuretral y diagnosticaba por reporte de patología se estableció la fecha en que se elaboró el diagnóstico, con las características de diferenciación celular y la fecha en que se inicia el manejo hormonal, en lo sucesivo se citaba al paciente por razones técnico-administrativa cada 3 meses para hacerle marcadores tumorales, esos marcadores que usamos en este hospital por razones de credibilidad son la fracción próstática básicamente, la cual se repite cada 3 meses, cada 6 meses se pide gabinete complementario que incluye básicamente la participación de medicina nuclear para hacer gammagrafía hepatoesplénica y osea. En caso seleccionados se incluyen radiología convencional (como la serie osea metastásica) y de rutina se solicita tele de tórax.

La dosis de hovan que usamos es de 360 mg. en 24 horas por vía oral. La vía intravenosa la hemos dejado para casos escapados con severo deterioro de su estado general y que amerita hospitalización temporal para manejo con fosfestrol tetrascodico intravenoso aunque sus bases teóricas no estan bien planteadas, es un hecho que los pacientes escapados, y el concepto de escape documentado con dos determinaciones consecutivas de fracción prostáticas elevadas y un deterioro clínico correspondiente con tal escape los pacientes así considerados se apartaron para otro tipo de tratamiento como radioterapia o quimioterapia análogos, etc.

Los que seguían bajo control que son hasta la fecha la mayoría se han seguido manejando con fosfestrol tetrascodico a las dosis ya señaladas.

En su oportunidad se incluyó la orquiectomía como tratamiento complementario o adicional, en virtud del consenso ya establecido recientemente en todos los centros oncológicos del mundo en que la terapia de asociación reducia un poco más de sobrevida y de calidad, abatiendo probablemente algunos efectos indeseables de algunas de las monoterapia empleadas anteriormente.

Los esquemas habituales, actuales de terapia de asociación son orquiectomía más antiandrógenos, análogos más antiandrógenos, y en algunos casos aislados estrógenos más antiandrógenos. En nuestro medio estamos empleando estrógenos, orquiectomía y en un grupo seleccionado hemos empezado a incluir antiandrógenos asociados a la orquiectomía. Los antiandrógenos que estamos empleando es el acetato de ciproterona, pero por disponibilidad el grupo en que se maneja dicho medicamento es muy limitado.

CAPITULO VI

En el capítulo de resultados, debemos hablar en un trabajo de estas características, de aspectos generales, no podemos puntualizar si consideramos que la tesis se refiere a un aspecto parcial del gran trabajo que maneja la clínica de cáncer de próstata, esto es la hormono-regulación, nuestros resultados contemplaran basicamente si la organización de la clínica para estos fines está bien fundamentada y si los resultados en términos generales se apegan a los obtenidos o los deseables en otro grupo de estudios.

Por otra parte, nuestros resultados también lleven una intención crítica de evaluar nuestros esquemas desde este punto de vista nuestros resultados aquí consideramos pueden glosarse en los siguientes términos :

- 1.- La hormono-regulación del cáncer de próstata avanzado en la clínica de cáncer de próstata del Hospital de Especialidades del Centro Médico — "LA RAZA" está siendo manejada con los criterios actuales, esos criterios actuales que son sometidos a una revisión periódica que trata de ser ágil y flexible parten desde los estrógenos más remotos históricamente hablando como el dietilestilbestrol, el TAS entre otros, hasta el concepto moderno de los antiandrógenos.
- 2.- Los esquemas de regulación y de seguimiento, son muy propios de la clínica y se han diseñado en función de aspectos prácticos, por ejemplo, el incremento porcentual anual de los casos nuevos de cáncer de próstata nos hacen prever un volumen de 800 pacientes para 1990. Eso implica que adaptemos nuestras normas para ese volumen lo que ha establecido en primer lugar una periodicidad no menor de tres meses, salvo en los casos agudos: cada tres meses el seguimiento en la Consulta Externa implica los conceptos generales manejados por el Vacur en cuanto a respuesta al tratamiento hormonal y las normas rutinarias de evaluación de esa respuesta, a saber marcadores tumorales que en este caso -

en nuestro medio son las fosfatasa con la fracción correspondiente y algunas desviaciones gruesas del laboratorio básico como es el hematocrito y la presencia o no de infección urinaria, esta última como dato indirecto -- de recurrencia local del tumor. Cada 6 meses incluimos gabinete, el gabinete incluye valoración por medicina nuclear para hacer centelleograma óseos y viscerales, y una placa de tórax, creemos que con estos recursos tenemos las posibilidades de evaluar oportunamente las desviaciones y corregirlas o por lo menos clasificar en grupos separados de manejo.

3.- Los perfiles o determinaciones hormonales, que deben incuestionablemente acompañar a todo seguimiento riguroso de cáncer de próstata, intentamos aunque no siempre los obtenemos por razones de índice coyuntural, no tenemos -- en este momento los recursos suficientes para tener la plena seguridad que nuestro seguimiento incluya perfiles hormonales cada 3 meses.

De tal manera que esto no nos ha hecho retroceder en nuestro manejo, nos a hecho utilizar otros recursos indirectos, como es el cuadro clínico, los datos clínicos de castración o la ausencia de los mismos, como es la valore--ación del paciente en cuanto a su disciplina, su cooperación, su consistencia etc. De tal manera que podamos considerar si el paciente está siendo castrado, si no esta siendo castrado tenemos que insistir en el manejo que busca la castración o definitivamente en la castración quirúrgica.

4.- En cuanto a la sobrevida, difícilmente podemos comprometernos a valorar nuestras estadísticas con puntos de referencias ajenos al hospital por el -- simple hecho de que el seguimiento todavía no se concluye sino que se concluye con la muerte o la deserción del paciente y el trabajo de esta tésis con-templaron la evaluación a largo plazo que en estos momentos debemos cortar -- por razones formales, pero sentimos que la sobrevida con nuestros esquemas -- actuales no se apartan mucho de las estadísticas generales, y si creemos que la calidad de sobrevida si la comparamos con nosotros mismos como punto de -- referencia hace 5 ó 10 años es mejor, tenemos menos pacientes postrados; el paciente es autosuficiente hasta sus últimas consultas, el estado general es bueno, y cuando hemos tenido casos de defunción, que hasta el momento son po

cos (que los ubicamos no más del 15% desde los primeros que consideramos a partir de 1984) el tiempo de postración terminal es breve, súbito y -- esa permite suponer que hemos agotado hasta optimizar todas las reservas orgánicas funcionales del paciente a través de abatir la altísima morbilidad de los estrógenos que inicialmente manejamos o de la falta de seguimiento del paciente, también debemos de reconocer que el uso en pacientes muy seleccionados de antiandrógenos ha mejorado aparentemente la longitud de la supervivencia y definitivamente ha mejorado la calidad de esta plaza adicional obtenida.

S.- Podemos sin mucho temor a equivocarnos señalar que en este momento este tipo de control y de seguimiento es bueno y recomendable, será mejorable en la medida que dispongamos de mayores recursos técnicos, no de más personal ni de más conocimientos hasta este momento, sino más recursos técnicos, que incluyen por ejemplo una optimización de la determinación hormonal del departamento de Medicina Nuclear, una mejor coordinación con el departamento de Patología de tal manera que sea capaz de retroalimentarnos con marcadores muy sensibles que detecten un diagnóstico y un pronóstico inicial y detecten oportunamente las desviaciones en cuanto a resistencia hormonal, en ese momento tendremos la oportunidad de manejar otras esquemas que como ya aclaramos al inicio de este trabajo son tan diversos como criterios, el paciente con un cáncer de próstata que ya escapado permite con una validez ética indudable utilizar los recursos que actualmente se manejan, -- entre ellos la quimioterapia de la cual se maneja principalmente ciclofosfomida y cis-platinum, radioterapia en casos localizados y antiandrógenos con dosis que podamos manejar con un poco más de libertad, suponemos por esto -- que el antiandrógeno podría manejar cierta dosis respuesta, esa podemos determinarla con un poco más de precisión en cuanto dispongamos de receptores hormonales cuantificados en nuestro medio.

CAPITULO VII

La hormono-regulación del cáncer avanzado de la próstata, no ha modificado en términos trascendentes los criterios que existen desde hace 50 años. Los postulados de Huggins en el sentido de abatir los andrógenos testicular y los extratesticulares para lograr la mejor respuesta hormonal siguen siendo los mismos.

2.- Los cambios han ocurrido en las dosis y en el tipo de estrógenos.

3.- Después de un período histórico muy prolongado que simplemente se cambiaron el tipo de estrógenos y sus dosis se llegó a la conclusión de otros productos como eran los análogos que no es justamente un estrógeno sino como todo el mundo sabe es un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante cuyos manejos están bastante bien documentados y que llenó cierta laguna del manejo hormonal, esta laguna se refería más que nada a evitar el impacto psicológico de la castración quirúrgica.

4.- Entre las conclusiones muy generales y actuales y que sentimos con más perspectiva es la presencia de antiandrógenos, no por los antiandrógenos en sí, sino por el fundamento que dió lugar a ellos, gracias a ellos, o como consecuencia del conocimiento que vamos a mencionar existe la inquietud actual. El urólogo clínico se vió en la necesidad de meterse en el conocimiento de la oncogénesis a nivel celular ya sabemos que para que el DNA se multiplique en los criterios oncológicos conocidos necesita el alimento androgénico, un alimento que requiere de otros mecanismos colaterales como es la enzima que permite el metabolismo intracelular del andrógeno, como es la fijación del andrógeno resultante a su proteína específica, como es la translocación al núcleo, aquí tenemos un defecto un conocimiento no conocemos aunque se acepta que es un mecanismo pasivo a través de la membrana qu-

clear pero suponemos que hay otros mecanismos que participan de esto y que son activos pero que no estan establecidos.

Y finalmente, la localización del complejo citoplásmico en su nivel nuclear, donde lo que parece ser el paso último de la hormono-regulación de lugar a la oncogénesis. Identificado este camino fue relativamente sencillo inferir en los sitios potenciales de bloqueo, de ahí conocemos la historia, ahora - sabemos como actuan los criterios de Huggins, como actua la orquiectomía, - los estrógenos, los análogos y lo más importante como actuan y de que selectiva manera lo hacen los antiandrógenos, creemos que aunque los antiandrógenos cambien pronto de tendencia y pase pronto de vigencia ya quedan los cimientos para un conocimiento más profundo que permita no no más detectar el mejor candidato a respuesta hormonal sino modular la respuesta.

Sabemos que los receptores androgénicos tienen cierta influencia estrogénica en algunos artículos se mencionan la posibilidad de que el estrógeno pueda inducir una mejor receptividad androgénica de la proteína específica del citoplasma. Si esto fuera el caso (y parece serlo), el caudal de conocimientos y la amplísima compuerta que se abre a las inquietudes de los investigadores queda ahí como un desafío para ser llenado "y los clínicos estaremos esperando y alerta para ver en que momento empleamos ya no el antiandrógeno sino las consecuencias de este enorme oceano de conocimientos que implica - el citosól y el nucleo de la célula tumoral hormono-dependiente".

CAPITULO VIII

A la luz de los señalamientos hechos cuando hablamos de perspectivas de manejo tenemos que ser muy cautos, no hay una perspectiva concreta, por lo menos no podemos definirla con ese rigor, por que si eso fuera nos comprometería y nos limitaría, nosotros sentimos que las perspectivas de manejo en el cáncer de la próstata se abrieron desde el momento en que por las postrimerias de los 70 y en los inicios de los 80 se establecieron las analogías correspondientes entre los receptores estrogénicos en cáncer de mama y las consecuencias naturales cuando se trató de extrapolar el sustento del conocimiento de la hormona-regulación en cáncer de mama llevarlo al heterogeneo horizonte del cáncer de la próstata, sentimos que un momento culminante en esta apertura de los proyectos y perspectivas del cáncer de próstata ocurrió cuando investigando, la concentración de testosterona en la célula de tumor con una proposición muy concreta en cuanto a buscar una proteína que lo fijará no se encontró testosterona sino dihidrotestosterona eso llevó a la investigación de los trabajadores en estas áreas, la necesidad imperiosa de "meterse" al citoplasma de la célula tumoral, por tanto al nucleo, para tratar de identificar, racionalizar comprender los eventos intracelulares de la oncogénesis del cáncer de la próstata.

Cuando identificamos este campo, como el campo por trabajar, como el surco por abrir, y el reto por aceptar encontramos sin saberlo el del problema del cáncer de próstata no en cuanto a etiología que eso esta muy lejos de resolverse sino en cuanto a hormona-regulación no nomás en cuanto a mejorar al paciente sino a consaguir porcentajes de curación real.

Estas son las perspectivas y esta es nuestra necesidad como clínicos, demos trárselas al investigador inquietárselas al patólogo y en grupo multi-disci-

plinario en el que haya una comunicación permanente, explícita y ágil ir incorporando los conocimientos que de este horizonte intracelular de la célula tumoral se deriven.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Higgins, C. and Hedges, C.V. : Studies on prostatic cancer. I The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1 : 293, 1941.
- 2.- Blackard C.E. : The Veterans Administration Cooperative Urological -- Research Group studies of carcinoma of the prostate a review. *Cancer Chemother Rep.* 59:225, 1975.
- 3.- Brendler H. and Prout G.R. Jr.: A cooperative group study of prostatic cancer; stilbestrol versus placebo in advanced progressive disease. *Cancer Chemother Rep.* 16 :323, 1962.
- 4.- Nesbit R.M. and Baum, W.C.: Endocrine control of prostatic carcinoma : clinical and statistical survey of 1,818 cases. *J.A.M.A.* 143 :1317, 1950.
- 5.- Vermeulen, A. and Verdonck L. : Studies of the binding of testosterone to human plasma. *Steroids*, 11 :609, 1968.
- 6.- Walsh P.C. : Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol. Clin. N. Amer.* 2 :125, 1975.
- 7.- Anderson K.M. and Liao S. : Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei. *Nature* 219:277, 1968.
- 8.- Fang, S. and Liao, S: Androgen receptors. Steroid and tissue specific retention of a 17 beta-hydroxi-5 alpha-androstan-3-one protein complex by the cell nuclei of ventral prostate. *J. Biol. Chem* 246 :16, 1971.
- 9.- Meinwaring, W.L.P. and Irving R: The use of deoxyribonucleic acid-cellulose chromatography and isoelectric focusing for the characterization and -- partial purification of steroid-receptor complexes. *Biochem J.* 134:113, 1973.
- 10.- Coffey, D.S. : The biochemistry and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: *Campbell's Urology* 5th ed. Edited by P.C. Walsh, R.F. Gittes A.D. Perlmutter and T.A. Stamey Philadelphia: W.B. Saunders Co., vol. 1 seet. I. chapt r, p. 233, 1985.
- 11.- Isaacs, J.T. and Coffey, D.S. : Adaption versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res.* 41 :5070, 1981.

- 12.- Isaacs, J.T. : New principles in the management of metastatic prostatic cancer. In : Therapeutic Principles in Metastatic Prostate Cancer. Edited by F.H. Schroeder and G. Richards. New York Alan R. Liss, Inc. - p. 383, 1985.
- 13.- Maatman, T.J. Gupta, M.K. and Montie J.E.: Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate J. Urol. 133:620, 1985.
- 14.- Yanaihara, T. and Troen, P: Studies of the human testis. III. Effect -- of estrogen on testosterone formation in human testis in vitro. J. Clin Endocr. 34 :958, 1972.
- 15.- Bailar, J.C. III and Byar, D.P.: Estrogen treatment for cancer of the -- prostate : early results with 3 doses of diethylstilbestrol and placebo Cancer. 26:257, 1970.
- 16.- Alfthan, O. and Holsti, L .R .:Prevention of gynecomastia by local -- roentgen irradiation in estrogen-treated prostatic carcinoma. Scand J. Urol. Nephrol. 3:183, 1969.
- 17.- The Leuprolide Study Group : Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. New Engl. J. Med. 311 :1281, 1985.
- 18.- Slackard, C.E. Byar, D .P . and Jordan W.P. Jr. : Orchiectomy for ad-- vanced prostatic carcinoma: a reevaluation Urology, 1 : 583, 1973.
- 19.- Robinson, M .R .G. and Thomas, S.S.: Effect of hormonal therapy on -- plasma testosterone levels in prostatic carcinoma. Brit. Med. J. 4 :391. 1971.
- 20.- Tindall, G.T. Payne N.S. and Nixon, D.W.: Transsphenoidal hypophysectomy for disseminated carcinoma of the prostate gland. Results in 53 patients. J. Neurosurg. 50:275, 1979.
- 21.- Straffron, R.A. Kiser, W.S. Robitaille, M. and Dohn, D.F. : Yttrium hypo-- physectomy in the management of metastatic carcinoma of the prostate -- gland in 13 patients, J. Urol. 99 :102, 1968.
- 22.- Fergusson, J.D. and Hendry, W.F.: Pituitary irradiation in advanced -- carcinoma of the prostate : analyses of 100 cases. Brit, J. Urol. 43:514, 1971.
- 23.- Maddy, J.A. Winternitz, W.W. and Norrell, H.: Cryopphysectomy in the management of advanced prostatic cancer. Cancer, 28 :322, 1971.

- 24.- Smith, J.A., Jr. Eyre, H.J. Roberts, T.S. and Middleton, R.G. : -- Transsphenoidal hypophysectomy in the management of carcinoma of the prostate. *Cancer* 53:2385, 1984.
- 25.- Tindall, G.T., Ambrose, S.S., Christy, J. H. and Patton, J.M. Hypophysectomy in the treatment of disseminated carcinoma of the breast and prostate gland. *South. Med. J.* 69:579, 1976.
- 26.- West, C.R. and Murphy, G.P. : Pituitary ablation and disseminated -- prostatic carcinoma. *J.A.M.A.*, 225:253, 1973.
- 27.- Martin, J.B. Reichlin, S. and Brown, G.M. : Effects of hormones on the brain. In : *Clinical Neuroendocrinology*. Philadelphia. F.A. Davis. Co. chapt. 12, pp 293-294, 1977.
- 28.- Huggins, C. and Scott, W. W. : Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer : clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogens. *Ann Surg.* 122 :1031, 1945.
- 29.- Brendler, H. : Adrenalectomy and hypophysectomy for prostatic cancer. *Urology*, 2 :99, 1973.
- 30.- Wongul, T.J. Santen, R.J. Samojik, E., Velhuis, J.D. Lipton A., Harvey H.A. Drago, J.R. and Rohner, T.J. : Clinical and biochemical effect of aminoglutethimide in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *J. Urol.* 129:51, 1983.
- 31.- Steelman, S.L. . Brooks, J .R. Morgan E.R. and Patanelli, D.J. : Anti-androgenic activity of spironolactone. *Steroids* , 14:449, 1969.
- 32.- Walsh.P.C. and Sliteri, P.K. : Suppression of plasma androgens by -- spironolactone in castrated men with carcinoma of the prostate. *J. -- Urol.* 114 :254, 1975.
- 33.- Bada, S., Murali, M. Jitsukawa, S. Hata, M. and Tazaki, H. Antiandrogenic effects of spironolactone : hormonal and ultrastructural studies in dogs and men. *J. Urol.* 119 :375, 1978.
- 34.- Geller, J. Albert, J. Geller, S. and Lopez, D. : Effect of megestrol -- acetate (Megace) on steroid-protein binding in the human prostate. *J. Clin. Endocr. Metab.* 43:1000, 1976.

- 35.- Johnson, D.E . Kaesler, K.E. and Ayala, A.G.: Mestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J. Surg. Oncol.* 7: 9, 1975.
- 36.- Geller, J. Albert, J. and Yen, S.S.C .: treatment of advanced cancer of prostate with megstrol acetate. *Urology*, 12 :537, 1978.
- 37.- Nei, R.O. Florance, K. Koziol. P. and Van Cleave, S: A biological