

# Cáncer de próstata avanzado

Carballido Rodríguez JA \*

## RESUMEN

■ En este trabajo se realiza una revisión sobre el cáncer de próstata, dada la importancia del mismo así como por el elevado aumento de casos en estos últimos años. Se definen las distintas categorías clínicas, orientándose hacia su forma avanzada y analizando las diferentes opciones terapéuticas: farmacológicas y no-farmacológicas (p.e. quirúrgicas). También se analizan los nuevos fármacos aparecidos para el tratamiento de esta patología.

PALABRAS CLAVE: Próstata. Cáncer prostático. Tratamiento.

Inf Ter Sist Nac Salud 1998; 22: 33-43.

## ABSTRACT

■ In this article is carried out a review about of prostate cancer due to its importance and its great increase of cases during the last years. It defines the different clinic categories making a special point of its advanced stage, analyzing the therapeutic options: pharmacologics and no-pharmacologics. Also is described the new drugs for treatment of this pathology.

KEY WORDS: Prostate gland. Prostatic cancer. Treatment.

El cáncer de próstata en la sociedad occidental y finalizando el actual siglo XX está adquiriendo una dimensión relevante y progresiva desde el punto de vista sanitario, social y secundariamente económico. Su presentación clínica ocurre fundamentalmente en varones en la década de los sesenta años y su repercusión, en lo que se refiere a morbilidad y mortalidad de la enfermedad, experimenta un incremento progresivo con la edad; esta circunstancia y la longevidad estimada de la población masculina actual refuerza su transcendencia desde la perspectiva epidemiológica, potenciada también por la reconocida mejoría en su diagnóstico como consecuencia de la introducción de nuevas tecnologías.

Actualmente, esta patología tumoral del varón está considerada en términos de incidencia como un problema de salud pública en Estados Unidos (EE.UU) donde para el año 1997 se estimaron 334.500 casos de nuevo diagnóstico y 41.800 muertes, representando la

segunda causa de muerte tras el cáncer de pulmón (1). En la Comunidad Europea en el año 1995 se comunicaron 76.100 casos nuevos (2).

En el análisis de la incidencia del cáncer de próstata es necesario destacar varios acontecimientos. Por un lado, en los últimos cuarenta años se reconoce que el número de casos de cáncer de próstata se ha triplicado y por otro, el incremento de nuevos casos diagnosticados en varones de menos de 60 años se estima en un 15% (3).

En la presentación de la enfermedad es preciso identificar el *factor de riesgo hereditario* ya que éste es 2-3 veces superior en los familiares de primer grado y el «*carácter migracional*» de la enfermedad, ya que se ha observado una mayor incidencia de cánceres de próstata en generaciones de inmigrantes a países con mayor desarrollo tecnológico e industrial. También está aceptado el papel etiológico de la dieta grasa en el desarrollo del cáncer de próstata.

(\*) S<sup>o</sup> Urología. Hospital Universitario «Clínica Puerta de Hierro». Madrid.

## PATOLOGÍA Y CATEGORÍAS CLÍNICAS

El tumor de próstata representativo por excelencia es el *adenocarcinoma* y en su desarrollo actualmente se ha revitalizado el papel de las mutaciones y cambios observados en la función de diversos oncogenes y genes supresores involucrando a los oncogenes, a las mutaciones del gen p-53, a la sobreexpresión del oncogen c-erb B2-neu y a la expresión alterada de las E. cadherinas; alteraciones todas ellas que deben enmarcarse adecuadamente en momentos evolutivos muy diversos de la enfermedad y en el contexto de las amplias y variadas interacciones tisulares que se establecen a nivel prostático entre los componentes epitelial y glandular de la próstata y que implican a diversas hormonas y factores de crecimiento tisular que en condiciones normales asumen la responsabilidad de regular adecuadamente los procesos de desarrollo, maduración y crecimiento tisular prostático.

El cáncer de próstata en la mayoría de los casos se localiza preferentemente en la zona periférica de la glándula prostática (55%-70%) y en la zona transicional (25%-50%); esta circunstancia facilita su eventual detención por examen dígito rectal ya que los crecimientos en zonas centrales de la glándula son minoritarias (<10%) (4).

El sistema de graduar las lesiones histológicas atendiendo al *criterio de Gleason* es el más extendido y se construye asignando una puntuación según la mayor o menor diferenciación y la histología glandular. Su importancia práctica se desprende de la aceptada, con carácter universal, influencia pronóstica en la enfermedad de este sistema de gradación histológica (5).

Un aspecto importante a considerar en este momento de la descripción del cáncer de próstata es la constatación de los cambios observados en la forma de diagnóstico inicial de la enfermedad. Efectivamente, en los últimos años se ha acudido a un incremento en el diagnóstico de la enfermedad en fases iniciales de la misma, es decir, en la categoría clínica de enfermedad localizada u órgano confinada (estadio T1-T2). En EE.UU. este modelo de enfermedad representa hoy día la mayoría de los casos de nuevo diagnóstico, si bien en nuestro medio esta circunstancia se cifra todavía lejana. En esta situación clínica los tratamientos con intención radical, bien prostatectomía radical o radioterapia con intención radical son los tratamientos de elección y ofrecen resultados de supervivencia superior a 10 años (3,6).

La introducción progresiva de nuevas técnicas diagnósticas aplicadas al cáncer de próstata y las

propias campañas desarrolladas para el screening o diagnóstico precoz del cáncer de próstata, lamentablemente no han conseguido, al menos por el momento, modificar la circunstancia de que la mayoría de los pacientes actualmente en nuestro medio todavía se diagnostican en fases de enfermedad localmente avanzada o diseminada.

Una visión más pragmática de la situación real que se vive asistencialmente en nuestro medio nos lleva necesariamente a considerar con mayor relevancia estas formas de enfermedad tumoral, no sólo porque son todavía las formas más frecuentes de primer diagnóstico de la enfermedad sino también porque debemos asumir que aproximadamente el 22%-48% de los casos diagnosticados inicialmente de enfermedad localizada, evolucionan hacia estas otras categorías clínicas bien por recidiva local, progresión biológica en las cifras de antígeno específico prostático (PSA) o desarrollo de enfermedad metastásica (3,7).

En los pacientes con estas categorías de enfermedad tumoral prostática las opciones terapéuticas disponibles son muy variadas y los criterios de calidad de vida y tolerancia al tratamiento, asumida la eficacia terapéutica, han adquirido una importancia progresiva ya que las cifras de supervivencia media se establecen en torno a los tres años.

El eje terapéutico en estas formas evolutivas de la enfermedad prostática es la privación androgénica cuyo fundamento históricamente está establecido desde Huggings y Hodges en 1941 al observar la dependencia androgénica del cáncer de próstata. Su carácter paliativo, aunque no curativo, a lo largo de estos últimos 50 años nos permite enfatizar su aceptación y eficacia terapéutica en esta enfermedad y en sus complicaciones habituales como son el dolor óseo y la uropatía obstructiva (5,8).

### CARCINOMA DE PROSTATA. ENFERMEDAD AVANZADA. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA. FACTORES PRONÓSTICOS

En sentido estricto, la enfermedad prostática avanzada incluye dos categorías clínicas diferentes, a saber, la *enfermedad metastásica* propiamente dicha (D<sub>1-2</sub> N+M<sub>1</sub>) y la *enfermedad localmente avanzada* definida como aquella con extensión extracapsular prostática y sin evidencia de enfermedad metastásica (C ó T<sub>3-4</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>).

Esta rigidez conceptual –grosso modo– para estas dos formas diferentes de enfermedad prostática es rigurosamente válida sobre todo por lo que supone de

contraposición a la enfermedad localizada a órgano-confinada, es decir, intraglandular (A-B ó T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>).

No obstante, la incorporación de nuevas evaluaciones en el diagnóstico de la enfermedad y basadas en la determinación del antígeno específico prostático (PSA) así como el conocimiento más exhaustivo de la naturaleza de la enfermedad tumoral prostática, ha modificado progresivamente el concepto de enfermedad avanzada de tal forma que se han ido integrando otras situaciones clínicas como las que se derivan de la identificación de elevaciones de las cifras del PSA tras tratamientos con intención radical, o de la propia evidencia de la presencia de factores pronósticos desfavorables (ej. alto grado de diferenciación, etc.) desde el momento del diagnóstico inicial y, que en el futuro se detectarán con mayor precisión al establecerse paulatinamente con carácter definitivo los diagnósticos moleculares.

Así definida la enfermedad prostática avanzada, se acepta que su manipulación hormonal a través de la deprivación androgénica constituye su eje terapéutico inicial primordial. Las eventuales modificaciones en su utilización estarán condicionadas, no sólo por la propia categoría de la enfermedad, sino también por la eventual presencia o no de determinados factores pronósticos con reconocida influencia pronóstica en la enfermedad y en su propia respuesta al tratamiento endocrino. La consideración por tanto, de los factores pronósticos en esta enfermedad es primordial, y refleja su reconocida heterogeneidad (3,5).

La evaluación diagnóstica de estos pacientes implica, con carácter imperativo, la identificación y posterior monitorización de diversos parámetros bioquímicos y morfológicos que se obtienen de las técnicas de imagen y que finalmente posibilitarán estratificar adecuadamente la enfermedad.

En este sentido, la determinación del PSA, una glicoproteína producida por las células epiteliales prostáticas, se comporta como un marcador tumoral prostato-específico aunque no cáncer-específico. Su incorporación al diagnóstico precoz del cáncer de próstata ha sido muy significativa incrementando un 200% el diagnóstico de cánceres órgano-confinados. Su contribución en el diagnóstico y extensión de la enfermedad prostática avanzada aporta también información relevante desde el punto de vista clínico, fundamentalmente, en lo que se refiere a la respuesta observada en sus niveles sanguíneos tras la deprivación androgénica como maniobra terapéutica. Este parámetro se considera más representativo que los valores que se determinaron antes de iniciar el

tratamiento de la enfermedad. En este sentido, el descenso del PSA por debajo de niveles de 10 ng/ml ó 4 ng/ml a los 3, 6 ó 12 meses tras el tratamiento, se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad y predice el tiempo para la progresión y la supervivencia, si bien, por el carácter transcripcional de su síntesis regulada por andrógenos, el PSA no siempre debe considerarse como un indicador absoluto de la extensión tumoral sobre todo en enfermos previamente tratados.

Las técnicas de diagnóstico por imagen también han contribuido eficazmente al diagnóstico y a la evaluación de la extensión de la enfermedad tumoral prostática avanzada o metastásica. La ecografía transrectal y la tomografía axial computarizada (TAC) han sido las dos técnicas con mayor desarrollo en los últimos años, si bien, en el momento actual los estudios mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sustituyen progresivamente a la (TAC) en la evaluación de los ganglios linfáticos. La gammagrafía ósea mantiene su alta sensibilidad para la detección de lesiones metastásicas de carácter osteoblástico a pesar de su menor especificidad, situación que puede obligar a la práctica de radiografías óseas convencionales; no obstante, su preferencia en la indicación para la evaluación inicial del paciente se mantiene hasta la actualidad.

Desde el punto de vista práctico, la mayoría de los pacientes con cáncer diseminado de próstata tienen participación del esqueleto óseo, si bien la diseminación linfática tanto regional como a distancia no es infrecuente, sin embargo la enfermedad visceral en el momento del diagnóstico inicial ocurre en menos del 5% de los pacientes.

La heterogeneidad observada en la supervivencia de los pacientes con enfermedad tumoral prostática diseminada se desprende de la observación de que en un 10% de los pacientes se obtienen supervivencias que pueden alcanzar hasta los 10 años y, por el contrario en similar porcentaje de casos, ésta no llega al año tras el diagnóstico inicial. El término medio de la supervivencia de estos pacientes se estima entre 2 y 3 años y estas consideraciones presuponen la necesidad de establecer subgrupos de pacientes cuyo pronóstico es sustancialmente diferente. En este sentido, múltiples estudios han establecido la importancia de la extensión de la enfermedad como un factor pronóstico relevante en la evolución de la enfermedad y, la extensión concretamente de la enfermedad ósea y visceral ha permitido estratificar a pacientes según que su extensión de la enfermedad fuese «mínima o

máxima» de acuerdo con la mayor o menor afectación del esqueleto óseo y la presencia o no de metástasis viscerales (4,9). Otros factores con influencia pronóstica se refieren a la propia *sintomatología de la enfermedad* definida básicamente por la presencia o no de dolor óseo, anorexia, anemia o modificaciones en las cifras de fosfatasa alcalina (Tabla I).

En cualquier caso y tras una lectura crítica de la literatura, se puede establecer que no existe un factor

pronóstico ideal en relación con la evolución de los pacientes con cáncer de próstata diseminado, sin embargo la evidente heterogeneidad de la enfermedad obliga a una estratificación en base a los parámetros previamente establecidos como único argumento para establecer las adecuadas pautas terapéuticas y poder diseñar estudios prospectivos eficaces para establecer el valor terapéutico de cualquier manipulación en esta categoría de enfermedad tumoral (5,9).

**TABLA I**  
**DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES PRONÓSTICAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO HORMONAL**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESTADO GENERAL DE SALUD (*)</li> <li>• PÉRDIDA RECIENTE DE PESO</li> <li>• EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA</li> <li>• EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA VISCERAL</li> <li>• GRADO TUMORAL (GLEASON)</li> <li>• MODIFICACIONES EN LOS NIVELES DE PSA (**) TRAS MANIPULACIÓN HORMONAL Y NIVELES DE PRETRATAMIENTO</li> <li>• DISTRIBUCIÓN DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS (axiales vs no axiales)</li> <li>• PRESENCIA O NO DE DOLOR</li> <li>• NIVELES DE TESTOSTERONA PRE-TRATAMIENTO</li> </ul>
--

(\*) = Incluye presencia o no de anemia, y alteraciones en las cifras de creatinina y fosfatasa alcalina.

(\*\*) = P.S.A.: Antígeno prostático específico.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS

Inicialmente, las opciones terapéuticas del cáncer de próstata avanzado, están basadas en la deprivación de la estimulación androgénica y se agrupan en cuatro grandes alternativas posibles, a saber (2):

- 1.- Inhibición de la síntesis de andrógenos.
- 2.- Bloqueo periférico de los receptores androgénicos.
- 3.- Ablación de los órganos productores de andrógenos.
- 4.- Interacción con los mecanismos de regulación fisiológica de la producción androgénica.

En la práctica, las dos grandes modalidades de tratamiento se agrupan, bien en opciones basadas en la monoterapia o bien en la terapia de combinación (Tabla II); la elección definitiva de una u otra modalidad de tratamiento hormonal está muy condicionada por múltiples variables pronósticas tanto clínicas como patológicas como ya quedó previamente establecido (Tabla I) (10).

### • MONOTERAPIAS Y BLOQUEO ANDROGÉNICO

#### a) *Castración quirúrgica (Orquiectomía)*

Tradicionalmente la forma más común utilizada para alcanzar los niveles de testosterona correspondientes a castración, era la *castración quirúrgica bilateral*; desde el punto de vista práctico, se trataba de una opción terapéutica eficaz, de poca complejidad, bien tolerado y cuya difusión estaba muy extendida, efectuándose, en la mayoría de los casos, de acuerdo con la técnica quirúrgica de castración denominada subalbugínea.

Los resultados terapéuticos alcanzados con la castración quirúrgica aislada es variable según los autores y se estima en torno al 22-70% de casos con respuestas objetivas, ya que los criterios de evaluación utilizados en los diversos estudios son heterogéneos.

La deprivación androgénica se alcanza con mucha precocidad de tal manera, que la mejoría sintomática dolorosa se cifra en el 72%-80% de los pacientes y la disminución del volumen tumoral ocurre en 6-8 semanas. Sus efectos secundarios se refieren exclusivamente a la deprivación androgénica. El paso de los años y la

**TABLA II**  
**ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA LA**  
**ABLACIÓN ANDROGÉNICA**  
**(Disponibles en España)**

<b>a)</b>	<b>CASTRACIÓN QUIRÚRGICA</b>
	– Orquiectomía
	– Orquiectomía subalbugínea
<b>b)</b>	<b>ESTRÓGENOS</b>
	– Dietilestilbestrol
<b>c)</b>	<b>ANÁLOGOS LH-RH (*)</b>
	– Leuprorelina acetato
	– Goserelina acetato
	– Triptorelina
	– Buserelina
<b>d)</b>	<b>ANTIANDRÓGENOS</b>
	<b>Esteroides:</b>
	– Acetato de ciproterona
	– Acetato de megestrol
	<b>No esteroideos:</b>
	– Flutamida
	– Bicalutamida
<b>e)</b>	<b>INHIBIDORES 5<math>\alpha</math>-REDUCTASA</b>
	– Finasterida
<b>f)</b>	<b>INHIBIDORES DE LA ESTEROIDEOGÉNESIS</b>
	– Aminoglutetimida
	– Ketoconazol

(\*) LH-RH: Luteinizing hormone-releasing hormone (hormona liberadora de gonadotropina).

introducción de nuevas moléculas disponibles por vía oral y el buen perfil farmacológico, han modificado sustancialmente la indicación de este modelo de privación androgénica y no es extraño constatar que para el paciente representa una opción con prácticamente nula aceptación psicológica en la actualidad.

Esta modalidad terapéutica conserva su indicación electiva en presencia de uropatía obstructiva del tramo urinario superior y riesgo inminente de compresión medular.

### **b) Estrógenoterapia**

La modalidad de tratamiento con estrógenos ha representado, durante años, la alternativa válida a la castración quirúrgica en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. El mecanismo de acción para la supresión de la testosterona de esta modalidad de tratamiento farmacológico se basa en la inhibición central de la secreción a nivel hipofisario de la hormona luteinizante (LH).

Los tres estudios clásicos con tratamientos basados en la utilización combinada de estrógenos y/o orquiectomía (estudios VACURG = Veterans Administration Cooperative Urological Research Group) con extensa población de pacientes y efectuados entre los años 1960-1975 han demostrado, a pesar de sus reconocidas limitaciones, que los estrógenos retrasan la progresión de la enfermedad, mejoran la supervivencia de los pacientes frente a placebo y se asocian a la aparición de toxicidad dosis-dependiente (11).

La estrogenerapia más difundida se basa en la utilización de *dietilestilbestrol (DES)* a dosis variables entre 1-5 mg; sin embargo, los datos que eventualmente se derivarían de su utilización prolongada son muy escasos y su eficacia terapéutica (respuestas objetivas alrededor del 20%) está muy condicionada a la aparición de efectos adversos de naturaleza cardiovascular y ginecomastia (ambos efectos siempre de naturaleza dosis-dependiente). La dosis óptima de utilización de este fármaco se estimó en 1 mg con un perfil de efectos secundarios más aceptable; en estudios con dosis intermedia de 3 mg los efectos adversos tampoco fueron infrecuentes, si bien es preciso considerar que es la dosis elegida por la mayoría de los clínicos.

### **c) Análogos LH-RH**

El descubrimiento e introducción, al principio de la década de los años 70, de los análogos o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en el tratamiento del carcinoma avanzado de próstata, representa una modificación transcendental en la manipulación hormonal con intención terapéutica, de tal forma, que posibilita la castración química. En el desarrollo farmacológico de estos fármacos se puso de manifiesto que su administración prolongada con la adecuada dosificación se acompañaba de una modificación en la regulación de los receptores a nivel hipofisario y de una pérdida de la secreción normal de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) con un efecto paralelo sobre la secreción testicular androgénica.

Los análogos de la hormona LH-RH poseen una estructura polipeptídica compleja y su administración, en la mayoría de los casos, se efectúa por vía sistémica o nasal, que en dosis suprafisiológicas inhiben la síntesis de gonadotropinas. En la actualidad se dispone de moléculas diversas con esta propiedad terapéutica, a saber, *buserelina*, *goserelina*, *leuprorelina* y *triptorelina*, y la incorporación de todas ellas al arsenal terapéutico del cáncer de próstata ha sido progresivo. La



disponibilidad de formulaciones depot mensuales desde finales de los años ochenta y trimestrales en los últimos dos años han favorecido el cumplimiento del tratamiento por el paciente, siendo aceptados universalmente como un método eficaz de castración.

El mecanismo de acción de estos fármacos posee algunos aspectos de elevada trascendencia clínica. Entre ellos destaca el fenómeno del «flare up» (llamada) y su propia eficacia clínica, toxicidad y aceptable perfil terapéutico para el paciente.

El fenómeno del flare es la traducción práctica, en la clínica, de la acción bifásica del mecanismo de acción de estos fármacos que, en una fase inicial de su actividad farmacológica, elevan transitoriamente los niveles de gonadotrofinas y testosterona, lo cual puede condicionar un empeoramiento clínico inicial de la enfermedad estimado entre el 8%-32% de los pacientes y referido básicamente al dolor. Su aparición, tendría muchas consecuencias en situaciones de insuficiencia renal obstructiva preestablecida o compromiso neurológico medular incipiente secundario a afectación metastásica. Este fenómeno, infrecuente, se circunscribe a la primera y segunda semana de tratamiento ya que posteriormente, tras 2-4 semanas se reducen los valores hormonales hasta niveles de castración, con efecto mantenido al administrarlos en dosis repetidas. En la práctica, es posible minimizar los efectos del flare administrando simultáneamente fármacos antiandrógenos cuya prescripción debe preceder a la del análogo LH-RH durante períodos de tiempo variable que oscilan, según los autores, entre 3 y 21 días.

En cualquier caso, la recomendación complementaria de no utilizar la monoterapia aislada inicial con análogos LH-RH en presencia de insuficiencia renal obstructiva, eventual compromiso medular o enfermedad sintomática, es siempre necesaria.

Los resultados terapéuticos alcanzados tras la administración de análogos LH-RH en cáncer de próstata diseminado y localmente avanzado son prácticamente superponibles, en todos los estudios, a los alcanzados mediante castración quirúrgica. En los ensayos clínicos llevados a cabo con esta forma de monoterapia hormonal se alcanzaron respuestas objetivas entre el 35%-50% en los pacientes y respuestas subjetivas en el 80%-90% (3). No hay evidencia que su utilización se derive de mejores resultados que los alcanzados con castración quirúrgica, sin embargo, su tolerancia y aceptación por los pacientes es llamativamente superior y en el 75% de los pacientes a los que se le ofrece la elección

entre ambas alternativas terapéuticas optan por la castración química.

Desde el punto de vista práctico, la eficacia clínica demostrada tras la utilización de los análogos LH-RH debe ser considerada en el contexto de tratamientos y de prolongada prescripción que siguiendo las recomendaciones del *1<sup>st</sup> International Consultation on Prostate Cancer* (Mónaco 1996) representan una alternativa y no una sustitución de la orquiectomía (12).

#### d) Antiandrógenos

En el grupo de fármacos con actividad ablativa hormonal destacan los denominados antiandrógenos cuyo desarrollo clínico inicial se basó en el intento de búsqueda de alternativas a la orquiectomía y estrogenterapia. Entre los denominados genéricamente, antiandrógenos se identifican dos grupos diferentes, a saber, los antiandrógenos esteroideos y los no esteroideos, todos los cuales posibilitan disponer actualmente de cuatro fármacos diferentes, todos ellos por vía oral, y evaluados en múltiples estudios en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado (5).

- Los «antiandrógenos esteroideos» fueron los primeros disponibles y poseen actividad progestágena y glucocorticoide. Están representados fundamentalmente por el *acetato de ciproterona* cuyo mecanismo de acción se basa, por un lado, en su efecto progestacional disminuyendo la secreción de LH y FSH por feed-back negativo hipotalámico y por otro en un efecto de bloqueo periférico sobre los receptores prostáticos. Su utilización en la práctica produce impotencia la cual debe asumirse como un efecto farmacológico.

- Los «antiandrógenos no esteroideos» actúan teóricamente y de forma exclusiva sobre los receptores y al carecer de efecto progestacional se les considera «antiandrógenos puros» cuya principal diferencia respecto a los anteriores es su propiedad de mantener niveles sanguíneos normales de testosterona con el beneficio secundario desde el punto de vista de la sexualidad y que se deriva de su potencial conservación.

En el momento actual se dispone de tres agentes antiandrógenos no esteroideos, a saber, *nilutamida* (no comercializada en España), *flutamida* y *bicalutamida*. Todas poseen una estructura similar, si bien su farmacocinética permite considerar a la bicalutamida (de incorporación más reciente) como un antiandrógeno de semivida larga cuya administración puede efectuarse una sola vez al día (2).

En la práctica, la eficacia clínica y toxicidad de todos los antiandrógenos se ha establecido, en la mayoría de los casos, en pacientes con cáncer de próstata avanzado y en tratamiento combinado con análogos LH-RH. La experiencia clínica en monoterapia con antiandrógenos es limitada y se refiere mayoritariamente a la experiencia alcanzada con flutamida.

– El acetato de *ciproterona* es un antiandrógeno utilizado desde hace más de 25 años con una dosificación de 300 mg diarios; aunque su tolerancia es buena, destaca su toxicidad a nivel cardiovascular (que es menos importante que la producida por el dietilestilbestrol, en dosis de 3 mg) y desde el punto de vista hormonal puede producir impotencia y pérdida de la libido en al menos el 40%-86% de los pacientes. Su eficacia clínica es superior a la de otro antiandrógeno esteroideo como es el acetato de megestrol (supervivencia media 3,2 años vs 1,8 años) sin embargo en monoterapia no se ha mostrado equivalente a la castración o al bloqueo androgénico máximo.

– La *flutamida* también es un antiandrógeno del que se dispone de extensa información clínica. Su dosificación recomendada es 750 mg/24 h. dividida en tres tomas ya que su semivida es corta. La eficacia clínica en monoterapia fue evaluada en diversos, aunque escasos, estudios comparativos y el beneficio alcanzado, en términos de respuesta objetiva, se estableció en el 56%-80% de los casos, similar a la alcanzada con dietilestilbestrol pero no equivalente a la de la castración o bloqueo androgénico máximo (3,5).

La toxicidad de la flutamida es, en términos generales, aceptable si bien hay que destacar los de naturaleza gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarreas) responsables de abandonos de tratamiento en el 10%-20% de casos. También se ha descrito hepatotoxicidad con elevación de las enzimas hepáticas, siendo transitorias en algunos casos, y con carácter excepcional, pueden llegar a ser graves con riesgo vital.

– Los datos clínicos disponibles tras la utilización de *bicalutamida* son los más recientes. Desde el punto de vista de eficacia clínica, los resultados tras monoterapia en cáncer de próstata avanzado no permiten establecer, por el momento, conclusiones definitivas. Inicialmente, la dosis de 50 mg ha mostrado una eficacia inferior a la castración, si bien, existen datos preliminares con mejores resultados en dosis de 150 mg. En terapia de combinación con

análogos LH-RH es un fármaco eficaz con la indicación aprobada para esta patología (13).

El perfil de tolerancia gastrointestinal y seguridad de este fármaco es bueno, con menores efectos adversos gastrointestinales que con la flutamida. Esta circunstancia se ha puesto de manifiesto al analizar los resultados, tras 95 semanas de seguimiento, de un estudio con 813 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásico y en el que se comparaba la asociación de un análogo LH-RH con flutamida frente a bicalutamida. Los abandonos del tratamiento por la aparición de diarrea se elevó al 28% en el grupo de flutamida frente al 2% en el de bicalutamida (14). Los efectos secundarios más frecuentes tras la utilización de este fármaco han sido ginecomastia y mastodinia, con evidente discomfort para los pacientes.

Tras la utilización terapéutica de los antiandrógenos conviene destacar la eventual mejoría bioquímica (en cifras de PSA) y clínica, de carácter transitorio (8-15 meses) observada tras la retirada de la flutamida en pacientes con cáncer avanzado de próstata en progresión. Esta observación clínica se ha relacionado recientemente con el desarrollo de mutaciones del receptor androgénico y su consideración es teóricamente extensible a todos los antiandrógenos. Asimismo, todos ellos comparten como indicación clínica la prevención del fenómeno del «flare» tras su utilización previa a la administración de análogos LH-RH y su indicación más extendida es en terapia de combinación con análogos LH-RH en cáncer de próstata avanzado.

#### • MÁXIMO BLOQUEO ANDROGÉNICO (MAB). TERAPIA DE COMBINACIÓN

Como ha quedado reflejado, la manipulación hormonal en pacientes con cáncer avanzado de próstata es posible llevarla a cabo con diversos fármacos o cirugía, alcanzando respuestas objetivas en un grupo significativo de pacientes con diferencias según qué opción terapéutica sea la elegida, siendo poco llamativas cuando el objetivo es la consideración del tiempo para la progresión (12-18 meses) o el período de supervivencia (24-36 meses).

La legítima búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes o la propia optimización de las pautas disponibles, ha sido una constante a lo largo de los últimos años. En este contexto, se enmarca el concepto de terapia de asociación o bloqueo androgénico completo que contempla la

utilización de un análogo LH-RH y un antiandrógeno asociados (7,10,15).

El fundamento teórico del bloqueo androgénico máximo o completo (MAB) se basa en el propio fracaso de la deprivación androgénica, bien por la presencia de células insensibles o indiferentes a la acción del bloqueo hormonal o bien por la presencia de otro grupo celular sensible a la acción de dosis bajas de la testosterona o de una manera más concreta de la dihidrotestosterona. Esta fuente de hormona androgénica no bloqueada por la deprivación androgénica deriva de la glándula suprarrenal y diversos autores, a partir de lo establecido por Labrie y col en 1983, han centrado el interés por bloquear esta fuente de andrógenos adrenales (10% del total de andrógenos circulantes) con capacidad para convertir en dihidrotestosterona cantidades suficientes para estimular el crecimiento tumoral prostático a partir de la androstendiona y de la dehidroepiandrosterona (16). El modelo terapéutico propuesto da lugar al concepto de bloqueo androgénico completo, con la hipótesis de que el bloqueo de los andrógenos residuales debía traducirse en un determinado beneficio clínico.

Tras la descripción inicial de este modelo de tratamiento de combinación se han publicado múltiples experiencias clínicas cuyo objetivo era definir el beneficio potencial de esta asociación de análogos LH-RH y antiandrógenos frente a los regímenes de monoterapia; en conjunto se pueden estimar en más de 125 los estudios diseñados con este objetivo incluyendo miles de pacientes con diseños en los que se modificaba bien el tipo de antiandrógeno o de análogos LH-RH. De todos ellos, la evaluación conjunta del bloqueo androgénico completo frente a castración médico-quirúrgica se realizó a partir de 22 estudios de forma aleatoria y diseñados con este objetivo, revisándose recientemente a través de un meta-análisis, cuya conclusión no permitió fijar ningún concepto clarificador respecto al bloqueo androgénico completo (17).

Los resultados alcanzados hasta la actualidad todavía no permiten establecer el papel real del beneficio alcanzado tras bloqueo androgénico completo frente a bloqueo androgénico simple. Los estudios publicados con el objetivo de comparar los resultados de ambas modalidades terapéuticas poseen diseños similares, si bien su comparación no siempre es posible ya que existen diferencias entre los tipos de castración elegida (química frente a quirúrgica), el tipo de antiandrógeno seleccionado y finalmente en el tamaño de la muestra de los diferentes estudios (4,7).

Los estudios con mayor número de pacientes se sintetizan en la Tabla III, pero hay que tener en cuenta que la ventaja, en términos de beneficio terapéutico mediante bloqueo completo, no es un factor común en todos los estudios, por lo que hay que orientarse hacia el poder estadístico de los resultados alcanzados (4,7,15,18,20). En este sentido, el beneficio terapéutico alcanzado con bloqueo androgénico máximo en términos de incrementar el período de progresión y de la supervivencia media fue de 2 y 7 meses respectivamente en el estudio del NCI-0036. Por otro lado, en el meta-análisis previamente comentado, la supervivencia a los cinco años fue superior en el grupo de pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo (19,7% de los pacientes vs 16,7%) sin resultar esta diferencia estadísticamente significativa (4,18).

El análisis detallado de los resultados y sus correspondientes estratificaciones en los estudios con mayor número de pacientes, han permitido identificar subgrupos de pacientes en los que el beneficio terapéutico alcanzado tras bloqueo androgénico máximo fue manifiesto. Este subgrupo de pacientes se corresponde con la presencia de enfermedad mínima metastásica y su definición no está homogéneamente establecida. La hipótesis actualmente aceptada de enfermedad metastásica mínima debe referirse al estado general de salud del paciente, ausencia de enfermedad metastásica visceral y presencia de enfermedad ósea tumoral de localización centrípeta (preferentemente axial); en estas circunstancias, las diferencias observadas en el estudio NCI-Intergroup 0036 en la evaluación del tiempo para alcanzar la progresión varió de 19 a 29 meses (4,18).

En cualquier caso, la población de pacientes con cáncer de próstata metastásico que cumplen los criterios de enfermedad mínima son muy pocos, siendo la forma más común de presentación de la enfermedad la denominada «*extensa*»; por otro lado el beneficio terapéutico del bloqueo completo no está todavía definitivamente establecido.

En otro orden de cosas, de los conceptos previamente desarrollados se desprende, no obstante, la conveniencia de iniciar el tratamiento hormonal desde las primeras fases de enfermedad diseminada. Este planteamiento resuelve, al menos parcialmente, una controversia mantenida durante años relativa a la oportunidad de efectuar hormonoterapia precoz o tardía (presencia de síntomas en estos pacientes con enfermedad diseminada). Otra enseñanza práctica, se desprende de la necesidad de *individualizar la elección terapéutica*



**TABLA III**  
**RESUMEN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS ENTRE BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO (MÁXIMO) EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO NO TRATADOS PREVIAMENTE (\*)**

ESTUDIO	AÑO PUBLICACIÓN	BRAZOS TERAPÉUTICOS	Nº PACIENTES	% RESPUESTA	PERÍODO LIBRE ENFERMEDAD (MESES)	SUPERVIVENCIA (MESES)
<b>Beland G</b> (Grupo de estudio canadiense)	1991	• Orquiectomía vs • Orquiectomía + Nilutamida	208	20% vs 45% p = 0,001	11,9 vs 12,9 p = 0,3 (N.S.)	19,2 vs 24,7 p = 0,134 (N.S.)
<b>Crawford E</b> (NCI Intergroup 0036)	1989	• LH-RH + Placebo vs • LH-RH + Flutamida	603	35,3% vs 43,6% p = N.S.	13,8 vs 16,9 p = 0,039	29,3 vs 35,1 p = 0,035
<b>Iversen P</b> (DAPROCA)	1993	• Orquiectomía vs • LH-RH + Flutamida	262	48% vs 58% p = 0,047	16,5 vs 16,8 p = 0,69 (N.S.)	22,7 vs 27,6 p = 0,035
<b>Denis L</b> (EORTC 30853)	1993	• Orquiectomía vs • LH-RH + Flutamida	327	61% vs 66% p = 0,008	11,5 vs 10,1 p = 0,002	27,1 vs 34,4 p = 0,02
<b>Tyrell CJ</b>	1993	• LH-RH vs • LH-RH + Flutamida	289	67% vs 65%	32,1 vs 25,3 p = 0,74 (N.S.)	42,2 vs 37,7 p = 0,2 (N.S.)
<b>Boccardo F</b> (PONCAP Study)	1993	• LH-RH vs • LH-RH + Flutamida	373 (158 N+)	35,2% vs 44,3% p = 0,30	12 vs 12 p = N.S.	p = N.S.
<b>Janknegt R</b>	1993	• Orquiectomía vs • Orquiectomía + Nilutamida	457	24% vs 41%	14,9 vs 20,8 p = 0,005	37 vs 29,8 p = 0,041
<b>Bono A</b>	1994	• LH-RH vs • LH-RH + Flutamida	277	p = N.S.	p = N.S.	p = N.S.

(\*) Se incluyen estudios con diseño aleatorio, elevado número de pacientes y seguimientos prolongados.  
 p = N.S. (no significativa).

en cada caso en base al teórico pronóstico que pueda establecerse de la enfermedad en el momento de su diagnóstico inicial y tras disponer de las modificaciones analíticas precoces observadas en el comportamiento de los valores de PSA, una vez iniciada la manipulación hormonal terapéutica.

• **OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS. ESTADO Y DESARROLLO**

La valoración global de los resultados alcanzados mediante la manipulación hormonal en los pacientes con cáncer de próstata avanzado pone de manifiesto

sus limitaciones y, por esta circunstancia, la optimización de esta modalidad terapéutica es una constante en todos los investigadores.

Las alternativas para el desarrollo de otras opciones terapéuticas se integran en la mayoría de los casos en el manejo de la enfermedad en fase de hormono-refractariedad y conviene establecer de antemano que en la actualidad no se dispone de ningún tratamiento estándar con aceptación universal y, por tanto, en la gran mayoría de los casos se trata de aproximaciones terapéuticas de carácter experimental y en las que es preciso definir con rigor el concepto de enfermedad hormono-independiente (19,21).

Esta definición exige contemplar con rigurosidad el grado de cumplimiento terapéutico del paciente, las eventuales modificaciones de los valores de PSA que ocasionalmente descienden tras la supresión de antiandrógenos (síndrome de retirada de la flutamida), y finalmente evaluar adecuadamente el estado general de salud del paciente, ya que en definitiva la mayor o menor invasividad asociada al tratamiento vendrá determinada por la expectativa de su resultado en términos de supervivencia propiamente dicha y de calidad de vida del paciente.

Es preciso considerar que en esta fase evolutiva de la enfermedad tumoral prostática la supervivencia media esperada es corta, ya que el 50% de los pacientes fallecen en menos de 40 semanas y sólo el 10% viven a las 80 semanas.

Los resultados terapéuticos alcanzados en esta fase evolutiva de la enfermedad son poco satisfactorios, ya que los regímenes basados en la quimioterapia sistémica son ineficaces y al igual que la hormonoterapia de segunda línea inducen respuestas parciales de carácter transitorio y en grupos reducidos de pacientes. Las aproximaciones terapéuticas que pueden plantearse en estos pacientes incluyen varias opciones.

La hormonoterapia de segunda línea se limita a la eventual utilización de los **Inhibidores de la esteroidogénesis**, como *ketoconazol* o *aminoglutetimida* en un intento final de inhibición androgénica con respecto a su síntesis de origen adrenal. Los resultados alcanzados se limitan a respuestas parciales en el 17%-21% de los pacientes y con limitaciones terapéuticas relevantes por la toxicidad asociada. En este apartado terapéutico es preciso mencionar también la utilización de dosis bajas de corticosteroides que introducen el beneficio del bajo costo y buena tolerancia con respuestas objetivas bajas pero con una reconocida mejoría asociada de carácter paliativo.

La contribución de los regímenes de quimioterapia clásica en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata es marginal y no introduce ninguna mejoría en los índices de supervivencia (22). La introducción de esquemas de tratamiento mediante hormono-quimioterapia se iniciaron con la incorporación de un agente alquilante, el fosfato de estramustina, pero desafortunadamente los resultados terapéuticos alcanzados no evidenciaron ventajas significativas frente a los tratamientos hormonales convencionales y, por otro lado, asociaciones de este fármaco con otros citostáticos (ciclofosfamida, etopósido, vinblastina...) tampoco han podido demostrar hasta la actualidad diferencias relevantes en las cifras de

supervivencia y se deben seguir considerando como alternativas terapéuticas en desarrollo y en programas de investigación clínica.

En este mismo contexto deben enmarcarse algunas de las líneas de futuro de tratamiento de esta enfermedad y que se basan en el desarrollo de fármacos con capacidad de interferir con los factores de crecimiento tisular implicados en el desarrollo tumoral, frenar o prevenir los fenómenos de angiogenesis, o también el desarrollo de formas diversas de inmunoterapia y modificación es de la expresión génica alterada en estos tumores (5,23).

Por otro lado es preciso mencionar que el carácter crónico y mantenido del tratamiento hormonal en ocasiones durante muchos años obliga a replantear la búsqueda de esquemas terapéuticos que disminuyan los efectos secundarios tardíos de la hormonoterapia; en este sentido, es preciso mencionar el desarrollo actual de esquemas terapéuticos que basados en la propia hormonoterapia persiguen este objetivo.

En este apartado se incluyen el desarrollo de la monoterapia con antiandrógenos, el bloqueo androgénico intermitente y el tratamiento de combinación de antiandrógenos y fármacos **Inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa** (finasterida); todas estas opciones terapéuticas deben ser consideradas hoy día como experimentales (3,5). Similar consideración merecen las indicaciones de hormonoterapia mediante bloqueo androgénico completo en la modalidad neoadyuvante a la prostatectomía radical y en la adyuvante a la prostatectomía radical con márgenes quirúrgicos positivos o presencia de enfermedad ganglionar microscópica.

Finalmente cabe establecer el relevante papel de los tratamientos de soporte en las fases más avanzadas de la enfermedad y cuyo objetivo es exclusivamente mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este apartado se contempla el tratamiento del dolor secundario a las metástasis óseas con enfoques diversos que incluyen analgésicos habituales, narcóticos y no narcóticos adecuadamente escalonados, esteroides, difosfonatos, radioterapia externa y la utilización de fármacos marcados con radioisótopos ( $^{89}\text{Sr}$  y otros...).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 273-287.
2. Kirby RS. Recent advances in the medical management of prostate cancer. *Br J Clin Pract* 1996; 50(2): 88-93.
3. Robson M, Dawson N. How is androgen-dependent metastatic prostate cancer best treated? *Hematology*

*Oncology Clinics of North America*; 1996; 10 (3): 727-747.

4. Fleshner N, Trachtenberg J. New developments and controversies in androgen deprivation therapy for advanced prostatic carcinoma. A.U.A. Update Series. Lesson 12 vol XVI. 1997.
5. Hoffman A, Scher HI. Prostate cancer: clinical considerations (En *Basic Research in Urological Oncology*). Luciani L, Debruyne FMJ, Schalken JA eds. 1996; 88: 41-76, Basel, Karger.
6. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomic radical retropubic prostatectomy. Results at ten years. *J Urol* 1994; 152: 1831-1836.
7. Debruyne FMJ. Combined androgen blockade is the treatment of choice for patients with advanced prostate cancer: The argument for. *Eur Urol* 1996 (supp. 2) 29: 34-36.
8. Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med* 1994; 331: 996-1004.
9. Eisenberger M, Crawford E, Wolf M y cols. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer important implications for future trials: results of a Cooperative Intergroup Study INT 0036. *Seminars in Oncology* 231 (5), 1994: 613-619.
10. Denis L. Prostate cancer: primary hormonal therapy. *Cancer* 1993; 71: 1050-1058.
11. Schroeder FH. Hormonal therapy for prostate cancer. (En *Prostate diseases*, Lepor, Lawson Eds). Ch 27, págs. 347-363. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1993.
12. Crawford ED, Fourcade R, Iversen P y cols. Management of newly diagnosed, metastatic prostate cancer, Committee 9 First International Consultation on Prostate cancer Proceedings. S.C.I. 1966. Monaco.
13. Schellhammes P, Sharifi R, Black N y cols. Maximin androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: outcome of a controlled trial of bicalutamide vs flutamide each in combination with LH-RH analogue therapy. *Urology* 1996; 47: 54-60.
14. Kolvenbag GJCM, Blackledge GRP. Worldwide activity and safety of bicalutamide: a summary review. *Urology* 1996; 47: 70-79.
15. Bono A, Braussi M, Ferrari P y cols. Maximal androgen miterdrawal vs chemical castration in advanced prostatic cancer: results of an Italian multicenter study (abstract). Societe Internationale a'Urologie, 23 rd. Congres, Sydney 1994.
16. Labrie F, Dupont A, Balanger A y cols. New approaches in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. *Prostate* 1983; 4: 579-594.
17. Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group. Maximun androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3.283 deaths in 5.710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265-269.
18. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod D y cols. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-424.
19. Logothetis CJ. Management of androgen independent prostatic carcinoma. En *Prostate diseases* (Ed Lepor-Lawson). Ch. 28; 364-367. W. Saunders Co. 1993. Philadelphia.
20. Denis L, Carneiro L, Bono A y cols. Acetato de goserelina más flutamida frente a la orquiectomía bilateral: Ensayo fase III EORTC 3.853. *Urology* 1993; 42(2): 119-130.
21. Carballido J. Cáncer de próstata hormono-independiente. Definición y posibilidades terapéuticas. (En *Cáncer de próstata. El futuro de hoy*. Villavicencio H, Resel L eds). Idepsa. Madrid 1996; 123-134.
22. Eisenberger MA, Abrans JS. Chemotherapy for prostatic carcinoma, *Ann Oncology* 1992; 7: 472-476.
23. Carballido J. Fundamento biológico y perspectivas de futuro en el tratamiento del cáncer de próstata. En *Conferencia de consenso sobre carcinoma de próstata* (Ed LA Rioja). 183-188. Ene Ediciones. Madrid 1996.

**FE DE ERRATAS**

En el número anterior (*Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22:12) en la evaluación de «**FLUTICASONA**» se han omitido las siguientes especialidades:

<b>TRIALONA 50</b>	50 mcg/aplic inh.	120 aplic	PVP: 3.136	Alter, S.A.
<b>TRIALONA 250</b>	250 mcg/aplic inh.	120 aplic	PVP: 10.454	»
<b>RINOSONE</b>	0,05 mg/aplic	120 aplic	PVP: 3.136	Faes, S.A.