



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Evidencia actual acerca de bloqueo hormonal intermitente en cáncer de próstata

J.D. López, G. López-Fontana* y R. López-Fontana

Cátedra Urología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Clínica Andina de Urología, Mendoza, Argentina

Recibido el 16 de enero de 2012; aceptado el 12 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Deprivación androgénica;
Intermitente

KEYWORDS

Prostate cancer;
Androgenic deprivation;
Intermittent

Resumen

Objetivos: Revisar la aplicación de la hormonoterapia intermitente en el cáncer de próstata.
Material y método: Se realizó una revisión sistemática en la base de datos de MEDLINE y COCHRANE utilizando las palabras MeSH (*Medical Subject Headings*) «*prostate cancer, androgenic deprivation e intermittent*». Fueron incluidos aquellos con el mejor nivel de evidencia, que hayan sido publicados en los últimos 10 años.

Resultados: La hormonoterapia intermitente es una de las herramientas del armamentario urológico que utilizamos en circunstancias especiales. De este análisis se destaca: la posibilidad de poder recuperar la función sexual durante el periodo de suspensión del tratamiento (*time off*) debido a la recuperación de los valores de testosterona manifestando además una mejoría de los síntomas; disminución de los costos y, que presenta el mismo control oncológico comparado con el bloqueo hormonal completo.

Conclusión: Aun son controvertidos los beneficios en la calidad de vida y en la aparición de efectos secundarios a largo plazo propios del bloqueo hormonal continuo. Por lo tanto y por ahora solo deberíamos ofrecer la terapia intermitente en pacientes selectos.

© 2012 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Current evidence about intermittent androgenic deprivation in prostate cancer

Abstract

Objectives: To identify clinical application of intermittent hormone therapy in prostatic carcinoma.

Material and methods: We conducted a systematic review in MEDLINE database and COCHRANE Library using the words MeSH "prostate cancer, androgenic deprivation and intermittent". There were included those with the best level of evidence and published in the last 10 years.

Results: Intermittent hormone therapy is one of the tools we use in urological armamentarium for special circumstances. This analysis highlights: possibility to regain sexual function during the period of suspension of treatment (*time off*) due to the recovery of testosterone levels also demonstrating an improvement in symptoms, decreased costs preserving the same oncological control compared to complete androgenic deprivation.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gastonlopezfontana@hotmail.com (G. López-Fontana).

Conclusions: There is still controversy about the benefits in quality of life and the emergence of long-term side effects typical of continuous hormonal therapy. Therefore and until now, we should only propose intermittent therapy in selected patients
© 2012 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Recientemente la Sociedad Americana de Oncología o *American Cancer Society* publicó que el cáncer de próstata (CAP) es el segundo cáncer más frecuente diagnosticado hoy en día y el sexto como causa de muerte en hombres, con una incidencia de 903.500 casos nuevos anualmente¹. Los urólogos estamos viviendo un constante debate en términos de su controvertido método de *screening* y su difícil tratamiento.

Al momento del diagnóstico, la gran mayoría son localizados y el tratamiento, en estos casos, continúa siendo el quirúrgico a pesar de que contamos con otras alternativas tales como la radioterapia, braquiterapia, terapia ablativa y vigilancia activa entre otros².

En cambio, en pacientes con CAP metastásico, el tratamiento estándar es el bloqueo hormonal (BH). Sus pioneros fueron Huggins y Hodges quienes, a principio del 1940, demostraron excelentes resultados obtenidos con la orquiectomía en pacientes con CAP metastásico y sintomático, hallazgo que desencadenó su galardón con el Premio Nobel en 1966³. Este tratamiento es actualmente el tratamiento estándar, llevando a una respuesta objetiva y sintomática en aproximadamente el 80% de los pacientes⁴. Sin embargo, está asociado a efectos secundarios no despreciables que incluyen sofocones, pérdida de la libido, disfunción eréctil, disfunción cognitiva, fatiga, depresión, osteoporosis, ginecomastia, anemia, pérdida de masa muscular y síndrome metabólico que incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares⁵⁻⁹. Este fue el motivo por el cual surge el concepto del bloqueo hormonal intermitente (BHI) basado en periodos alternantes de bloqueo hormonal y de cese del tratamiento, lo que permitiría una recuperación hormonal y, de esta manera, disminuir los efectos secundarios no deseados, atrasando también la condición de cáncer hormonorrefractario como etapa final de la historia natural de la enfermedad¹⁰⁻¹². Este fenómeno fue bien demostrado en un estudio preclínico publicado por Bruchofsky et al. en el cual hallaron un aumento 500 veces más de células andrógeno independientes en proporción a 20 veces de células andrógeno dependiente posterior a la castración en modelos animales (ratones Shionogi)¹³. También Akakura et al. demostraron que el periodo de progresión a un CAP hormonorrefractario fue 3 veces mayor para el BHI que para el continuo¹⁴. Aparentemente, la supresión androgénica en algún momento y por causas desconocidas llevaría a la célula madre prostática a un estado de insensibilidad a las hormonas; por lo tanto, interrumpir la supresión androgénica «temporariamente» ayudaría a mantener al tumor sensible^{15,16}.

A la luz de la evidencia en estudios preclínicos, surge el concepto y debate sobre el BHI, motivo por el cual, estimuló el desarrollo de estudios clínicos sobre el tema. En este sentido, fueron Klotz et al. quienes desarrollaron y publicaron el primer estudio clínico en el año 1986 utilizando el BHI

como tratamiento¹⁷. Consistió en la suspensión del dietilestilbestrol en pacientes con CAP metastásico luego de que manifestaran una respuesta clínica objetiva al tratamiento. Una vez que los pacientes comenzaban nuevamente con los síntomas derivados del CAP, el tratamiento era nuevamente reiniciado, reportando una rápida respuesta clínica nuevamente. Estos resultados estimularon el desarrollo de nuevos trabajos sobre BHI en distintos centros.

Sin embargo, ¿cuál es la evidencia actual sobre este esquema de tratamiento y cuál es el peso estadístico y científico de las publicaciones en la literatura? Por lo tanto, nuestro objetivo es comunicar los resultados obtenidos de una revisión sistemática y crítica de las mejores publicaciones a la fecha sobre bloqueo hormonal intermitente en cáncer de próstata.

Adquisición de la evidencia

Se realizó una revisión sistemática en la base de datos de MEDLINE y COCHRANE utilizando las palabras MeSH (*Medical Subject Headings*) «*prostate cancer, androgenic deprivation e intermittent*». Fueron incluidos aquellos con el mejor nivel de evidencia, que hayan sido publicados en inglés y dentro de los últimos 10 años.

Síntesis de evidencia

El beneficio oncológico del bloqueo hormonal continuo (BHC) para el tratamiento del CAP metastásico continua siendo paliativo, ya que la enfermedad se volverá hormonorresistente indefectiblemente (24 meses). Además, durante el periodo de tratamiento, el paciente no se encuentra exento de los efectos secundarios propios del bloqueo hormonal. Por lo tanto, el BHI cumpliría al menos 3 beneficios para el paciente portador de un CAP metastásico; posibilidad de poder recuperar la función sexual durante el periodo de suspensión del tratamiento (*time off*) debido a la recuperación de los valores de testosterona manifestando además una mejoría de los síntomas; disminución de los costos y, el más importante, que presente el mismo control oncológico comparado con el BHC.

Varias son las hipótesis planteadas para explicar la posibilidad de utilización de la hormonoterapia intermitente así como también la forma y tiempo de aplicación.

Básicamente, el objetivo del BHI es mejorar la calidad de vida en pacientes con CAP metastásico con iguales o mejores resultados oncológicos que el BHC.

Los resultados de los estudios de fase 2 presentan sesgos, ya que sus diseños fueron muy heterogéneos, con pacientes enrollados en distintos estadios de la enfermedad, además con distintos valores del antígeno prostático específico (APE) que determinaba la suspensión del tratamiento, variaciones en el tiempo de cada ciclo y régimen de tratamiento;

motivo por el cual, es difícil poder realizar una comparación sin sesgos. Recientemente, Abrahamsson publicó una revisión sistemática y exhaustiva sobre BHI y su eficacia en el tratamiento del CAP¹⁸. Sobre los estudios de fase 2, el autor concluyó que si bien el tratamiento presenta beneficios potenciales en cuanto a la tolerabilidad del mismo, se necesitan estudios de fase 3 que demuestren qué pacientes se beneficiarían con este esquema de tratamiento, cuál sería el porcentaje de respuesta y sobre todo si presenta beneficios en la sobrevida. Este es el motivo por el cual hacemos mención especial a aquellos estudios de fase 3 publicados a fecha actual. Calais da Silva et al. desarrollaron un estudio de fase 3 randomizado y prospectivo del *South European Urological Group* (SEUG) en el cual randomizaron un total de 626 pacientes divididos en 2 grupos: 314 que fueron tratados con BHI y 312 con BHC¹⁹. En este trial, fue evaluado como objetivo primario el tiempo que transcurrió hasta la progresión subjetiva u objetiva de la enfermedad y, como secundario, la sobrevida y calidad de vida. Además, también fue registrado el tiempo sin tratamiento (*time off*) en el grupo bajo el esquema de BHI. Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes en estadio clínico cT3–cT4 M0, cT3–cT4 M1, APE mayor o igual a 4 ng/ml, edad menor a 80 años y *performance status* 0–2 (WHO). Todos los pacientes fueron sometidos a un tratamiento de inducción por 3 meses con acetato de ciproterona 200 mg por 2 semanas seguido de inyección mensual de un análogo LHRH de depósito más ciproterona a dosis de 200 mg diarios. Aquellos pacientes con valor de APE menor a 4 ng/ml o un descenso mayor al 80% del valor de APE con respecto al inicio del tratamiento fueron randomizados. Los pacientes randomizados al grupo bajo BHI cesaron el tratamiento y aquellos a tratamiento continuo recibieron 200 mg de ciproterona por día más el análogo de LHRH. En el grupo 1, la terapia fue nuevamente restaurada cuando el APE se incrementaba a mayor o igual a 10 ng/ml en pacientes sintomáticos o mayor o igual a 20 ng/ml en pacientes asintomáticos. Un 40,4% (127 de 314 pacientes) progresaron del grupo con BHI y un 34,3% (107 de 312) del grupo con BHC. No hubo diferencias de significación estadística en la supervivencia describiéndose 170 y 169 fallecidos en el grupo 1 y 2; respectivamente. Los efectos secundarios propios del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo 2 con mayor número de muertes por trastornos cardiovasculares (52 vs 41). Además, los pacientes tratados con BHI refirieron mejor función sexual. Finalmente la mediana de tiempo sin tratamiento en el grupo 1 fue de 52 semanas (CI 95%: 39,4-65,7). Frente a este estudio, los autores concluyeron que el BHI debería ser tenido en consideración ya que no está asociado a menor sobrevida ni deterioro clínicamente significativo en la calidad de vida, con mejor función sexual y hasta beneficios económicos. Previamente de Leval et al. habían publicado otro estudio pero con menor número de pacientes enrollados (68 pacientes) divididos en 2 grupos: 33 con BHC y 35 con BHI²⁰. Evaluaron como resultado principal el tiempo a desarrollar un CAP hormonorresistente. Ambos grupos eran homogéneos. La tasa estimada de progresión a 3 años fue significativamente menor para el grupo con BHI (7% ± 4,8%) versus el grupo con BHC (38,9% ± 11,2%, $p = 0,0052$). Los autores concluyeron que el BHI podría mantener al CAP hormonorresistente por mayor tiempo. Sin embargo, las limitaciones de esta

publicación es el poco tiempo de seguimiento (30,8 meses) y los pocos pacientes enrollados. Recientemente, Langenhuisen et al. desarrollaron un estudio prospectivo y randomizado comparando BHC versus BHI en pacientes con CAP metastásico. Evaluaron el valor del APE pretratamiento como valor predictivo para progresión y el rol de la dinámica de la testosterona sobre la calidad de vida²¹. Si bien los criterios de inclusión fueron similares a los estudios de fase 3 publicados, el periodo de inducción fue mayor (6 meses) y utilizaron distintas drogas para el bloqueo hormonal central y periférico. Obtuvieron como resultado que en pacientes con CAP metastásico y valores elevados de APE previo al bloqueo hormonal o dolor, presentaban peor pronóstico. Además aquellos pacientes con BHI y bajo APE nadir presentaron mayor tasa de progresión comparados con BHC. Si bien reportaron mayor efectos secundarios en pacientes con BHC, no encontraron mayores beneficios en la calidad de vida entre ambos esquemas de tratamiento. Este fenómeno lo explican con el hallazgo de que los valores de testosterona se mantenían en valores de castración luego de la suspensión del tratamiento durante el BHI y que no llegaba a recuperarse antes de reiniciar el bloqueo. Motivo por el cual, los autores concluyeron que el BHI no es una buena opción de tratamiento en muchos pacientes con CAP metastásico.

En los últimos años fueron publicados distintas revisiones en la literatura intentando de aclarar el rol del BHI en el CAP metastásico. Prapotnich et al. en su publicación, basada también en la experiencia del *Instituto Montsouris*, concluyeron que el BHI debe ser considerado actualmente como un tratamiento seguro y confiable para el CAP metastásico excepto en pacientes con enfermedad metastásica severa o con un valor de APE superior a 100 ng/ml antes del inicio del tratamiento²². Sin embargo, en esta revisión, no fueron seleccionados publicaciones que demuestren la tasa de sobrevida con BHI comparado con el BHC. En el 2007, el grupo *Cochrane* publicó otra revisión sistemática de 5 ensayos randomizados y controlados en los cuales hubo una falencia en los pacientes bajo BHI en lo que a la sobrevida respecta, motivo por el cual, no se pudo llegar a una conclusión sobre el rol del BHI en el CAP metastásico²³. Una revisión más completa fue llevada a cabo por Abrahamsson evaluando más variables como la calidad de vida, eficacia y tolerabilidad del BHI¹⁸. En esta extensa y sistemática revisión, el autor concluyó que el BHI parece ser tan efectivo como el BHC con la ventaja que presenta mayores beneficios en la calidad de vida y en la tolerabilidad, especialmente en la recuperación de la potencia sexual. Sin embargo, aún faltan datos que determinen si el BHI tiene el potencial de prevenir aquellos efectos secundarios a largo plazo que se observan con el BHC. Finalmente, Buchan y Goldenberg publicaron recientemente otra revisión concluyendo que el BHI ofrece beneficios significativos en la calidad de vida, particularmente sobre la función sexual durante los periodos sin tratamiento (*time off*)²⁴. Además que no es inferior al BHC en relación con la sobrevida y con el tiempo de progresión a hormonorresistencia.

El BHI parece ser una buena opción dentro del CAP metastásico; sin embargo, qué paciente podría beneficiarse con este tratamiento. En relación con esto, Crook et al. sugieren en su publicación que pacientes con recurrencia local o bioquímica después de radioterapia podrían beneficiarse con BHI debido a que se encuentran libres de tratamiento

por periodos prolongados siendo menos posible desarrollar un CAP hormonorresistente²⁵. De Leval et al. demostraron que el BHI era superior que el BHC en pacientes con CAP pobremente diferenciado o en aquellos sin evidencia de metástasis óseas²⁰. En cambio, De la Taille et al. revelaron que los pacientes candidatos a BHI son aquellos mayores de 70 años con CAP localizado, escala de Gleason menor o igual a 7 y cuando el periodo sin tratamiento fue superior a 1 año²⁶.

Algunas publicaciones han determinado criterios para pacientes que no serían candidatos a BHI^{23,27,28} tales como tumores voluminosos, con numerosos ganglios linfáticos o metástasis óseas, tiempo de duplicación del APE menor a 9 meses y valor del APE al inicio mayor de 100 ng/ml o dolor severo.

En la actualidad, el bloqueo hormonal intermitente continúa siendo controvertido a pesar de los estudios publicados. Recientemente fue publicada la actualización de las Guías Europeas de Urología (AEU) en la que se considera que continúa siendo empírico el umbral de APE sobre el cual debe suspenderse y proseguir el bloqueo hormonal, que el ciclo de inducción debe durar entre 6 y 9 meses, que el tratamiento debería detenerse cuando existe una verdadera respuesta en el valor del APE (menor a 4 ng/ml en pacientes con CAP metastásico o de 0,5 ng/ml en pacientes con recidiva) y reinstaurarse al producirse progresión clínica o cuando el valor de APE sube por encima de un umbral fijado empíricamente (normalmente 4 ng/ml en pacientes no metastáticos y 10 a 15 ng/ml en situaciones metastáticas). Además, el tratamiento se mantiene del mismo modo que en el ciclo de inducción, entre 6 y 9 meses, en función del tiempo necesario para alcanzar un nadir de APE. Por lo tanto, concluyen que el BHI no debería ser considerado como un tratamiento experimental a pesar de la falta de ensayos clínicos randomizados con seguimiento a largo plazo (Nivel de Evidencia 2)²⁹. En relación con esto, se están llevando a cabo 2 ensayos multicéntricos y randomizados (NCIC PR7 y SWOG 9346), tratando de determinar los beneficios en términos de calidad de vida del BHI sobre el BHC y sobre la prevención de aparición de efectos secundarios a largo plazo.

Conclusión

La evidencia actual ha puesto al bloqueo hormonal intermitente dentro de las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico o recurrente tras el tratamiento primario. Principalmente estaría indicado como opción en pacientes con recurrencia del tratamiento primario o con cáncer de próstata metastásico; sin embargo, no se beneficiarían aquellos con tumores voluminosos, gran número de metástasis óseas, dolor severo o valor de antígeno prostático al inicio del tratamiento mayor a 100 ng/ml.

Aun son controvertidos los beneficios sobre la calidad de vida y la aparición de efectos secundarios a largo plazo propios del bloqueo hormonal continuo. Por lo tanto y por ahora, solo deberíamos ofrecer la terapia intermitente en pacientes selectos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61: 69–90.
2. Harlan LC, Potosky A, Gilliland FD, Hoffman R, Albertsen PC, Hamilton AS, et al. Factors associated with initial therapy for clinically localized prostate cancer: prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1864.
3. Huggins CB, Stevens RB, Hodges CV. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209–12.
4. Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer.* 1993;72 Suppl.:3888–95.
5. Thompson CA, Shanafelt TD, Loprinzi CL. Andropause: Symptom management for prostate cancer patients treated with hormonal ablation. *Oncologist.* 2003;8:474–87.
6. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: Monitoring and minimizing toxicity. *Urology.* 2003;61 2 Suppl. 1:32–8.
7. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:3979–83.
8. Azoulay L, Yin H, Benayoun S, Renoux C, Boivin JF, Suissa S. Androgen-Deprivation Therapy and the Risk of Stroke in Patients With Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2011;60: 1244–50.
9. Morote J, Planas J. Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation. *Actas Urol Esp.* 2011;35:232–9.
10. Chengalvala MV, Pelletier JC, Kopf GS. GnRH agonists and antagonists in cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2003;3:399–410.
11. Chen AC, Petrylak DP. Complications of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* 2004;6:209–15.
12. Higano C. Androgen deprivation therapy: monitoring and managing the complications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006;20:909–23.
13. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res.* 1990;50:2275–82.
14. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer.* 1993;71:2782–90.
15. Bhandari MS, Crook J, Hussain M. Should intermittent androgen deprivation be used in routine clinical practice? *J Clin Oncol.* 2005;23:8212–8.
16. Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol.* 1998;34 3 Suppl.:375–415.
17. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, Whitmore Jr WF. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer.* 1986;58:2546–50.
18. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2010;57: 49–59.
19. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2009;55:1269–77.

20. De Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer*. 2002;1:163–71.
21. Langenhuijsen JF, Badhauser D, Schaaf B, Kiemeny LA, Witjes JA, Mulders PF. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer (en prensa). *Urol Oncol*. 2011 May 9. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.03.008.
22. Prapotnich D, Sánchez-Salas R, Cathelineau X, Stakhovskiy O, Rocha Jr JE, Vallancien G. Intermittent androgen deprivation (IAD) for advanced prostate cancer. Why not the standard of therapy. *Arch Esp Urol*. 2009;62:689–94.
23. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005009.
24. Buchan NC, Goldenberg SL. Intermittent versus continuous androgen suppression therapy: do we have consensus yet? *Curr Oncol*. 2010;17 2 Suppl.:45S–8S.
25. Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology*. 1999;53:530–4.
26. De La Taille A, Zerbib M, Conquy S, Amsellem-Ouazana D, Thiounn N, Flam TA, et al. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2003;91:18–22.
27. Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Catalan R, Vallancien G. A 16-year clinical experience with intermittent androgen deprivation for prostate cancer. Oncological results. Paper presented at: 24th Congress of the European Association of Urology; March 17–21, 2009; Stockholm, Sweden.
28. Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Cathala N, Vallancien G. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;43:233–40.
29. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2011;35:565–79.