

Hormonoterapia del cáncer

Farmacología de los agentes hormonales

Mario Luis De Romedi

Cáncer de mama

Tratamiento Hormonal

Cáncer de mama

Tratamiento hormonal - Aspectos históricos

1896: Beatson realiza la primera ooforectomía en pacientes con cáncer avanzado con respuestas favorables.

Lancet 2;104-107,1896.



*Clarke MJ, Ovarian ablation in breast cancer, 1896-1998
Br. Med. J., 317: 1246-1248, 1998*

Maniobras hormonales en el tratamiento del cáncer de mama avanzado

Ablativas (1900-1950)

- Ooforectomía.
- Hipofisectomía.
- Suprarrenalectomía

**Ablativa Radiante:
Ooforectomía actínica**

Aditivas (1940 -1960)

- Estrógenos
- Andrógenos
- Progestágenos
- Corticoides

**Antagonistas de la acción hormonal: (SERM)
Tamoxifeno (1960)**

Inhibidores de la síntesis de esteroides: (1970)
•Aminoglutetimida

**Ablativa química:
Análogos LHRH (1980)**

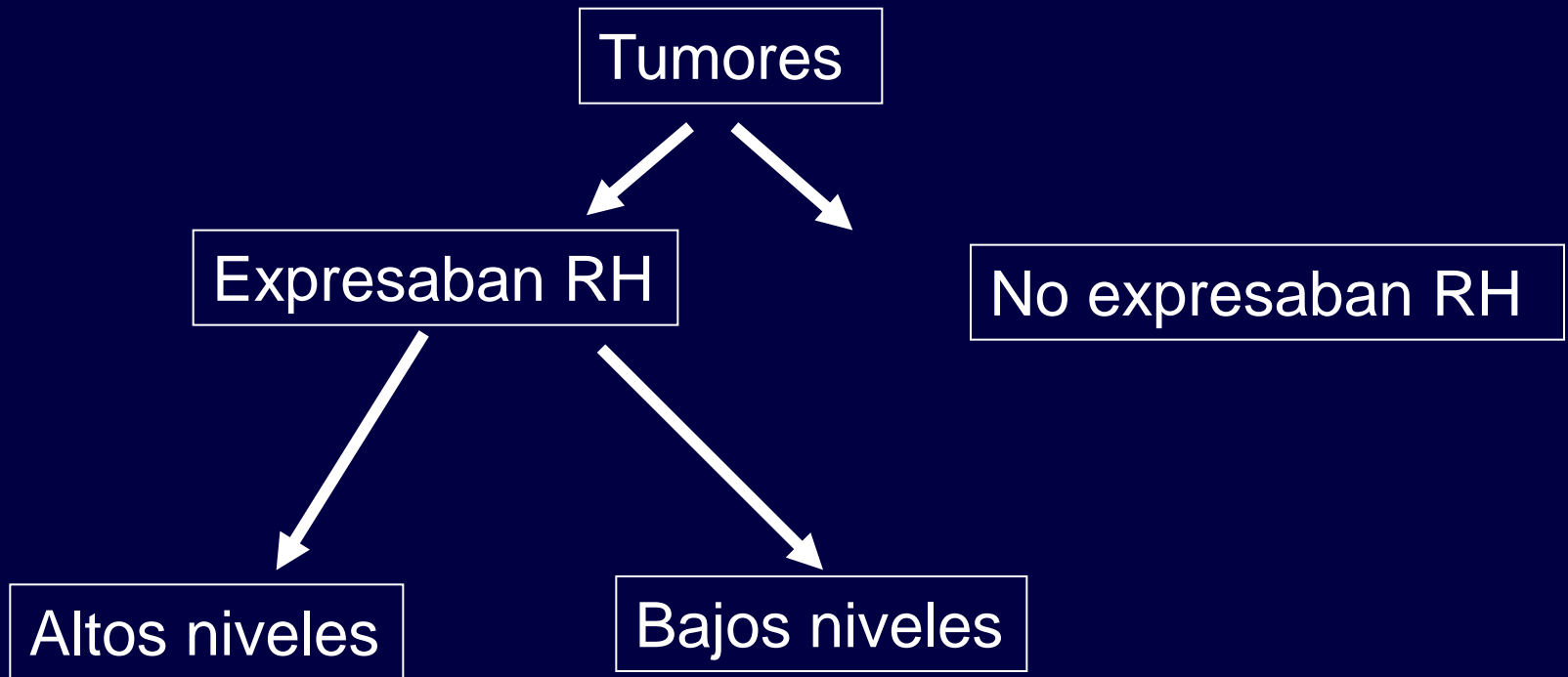
**Inhibidores de aromatasas(80-90)
Anastrozole, letrozole, examestano**

Fulvestrant (2000)

Cáncer de mama

Tratamiento hormonal - Aspectos históricos

- 1968 Jensen descubre los Receptores Hormonales.

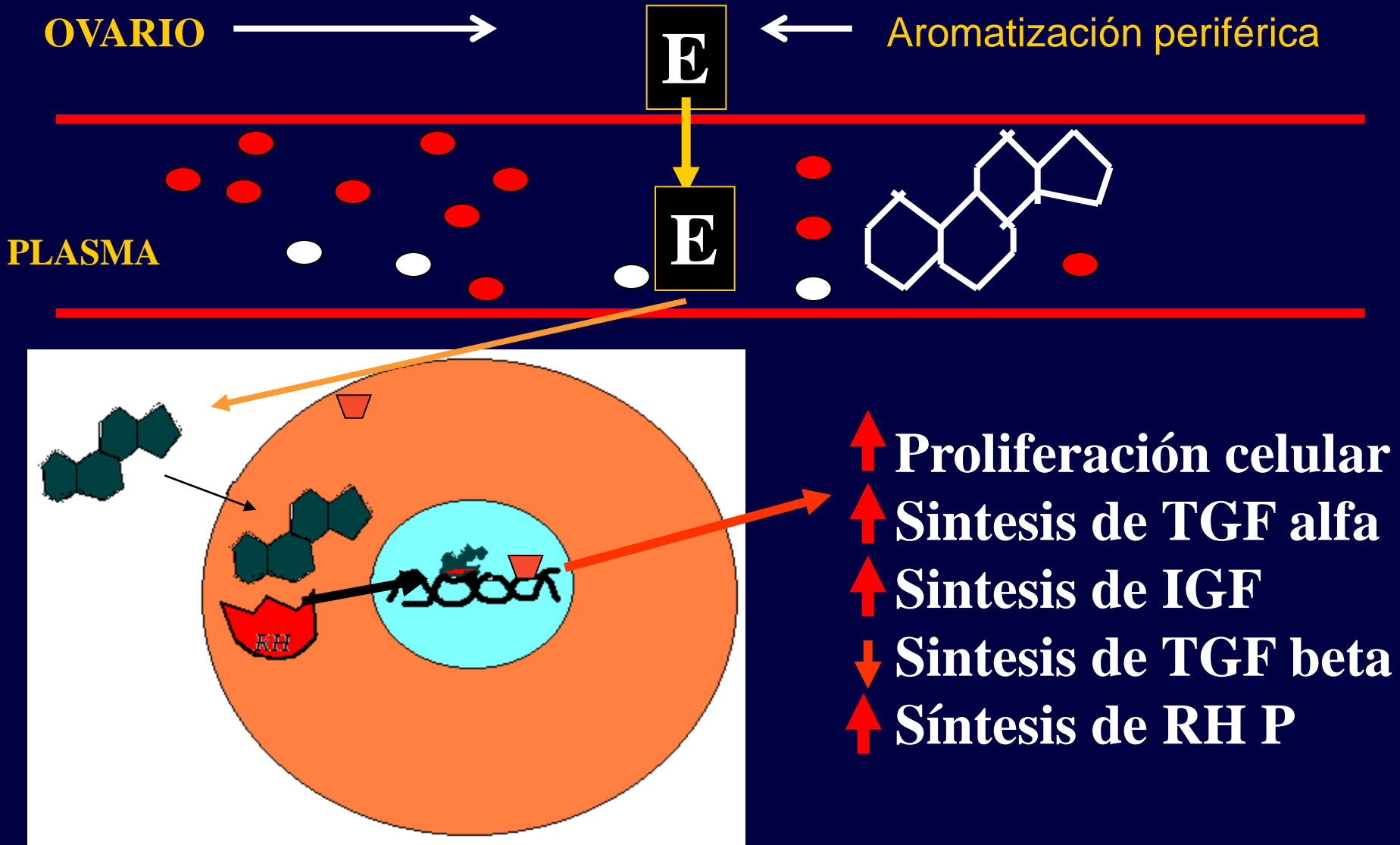


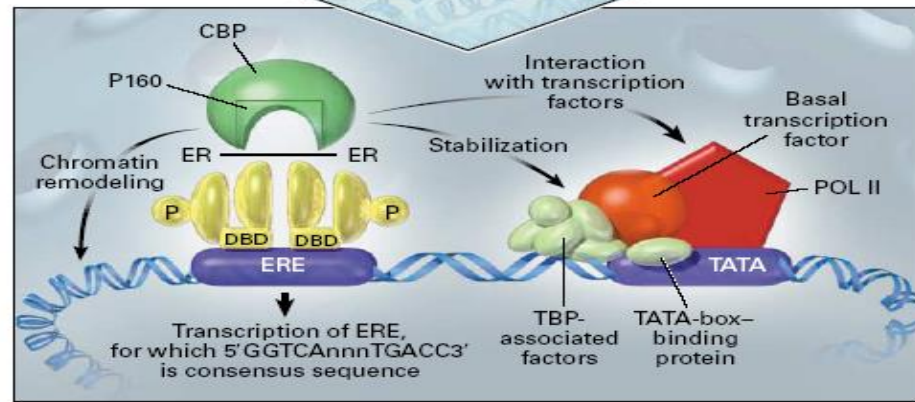
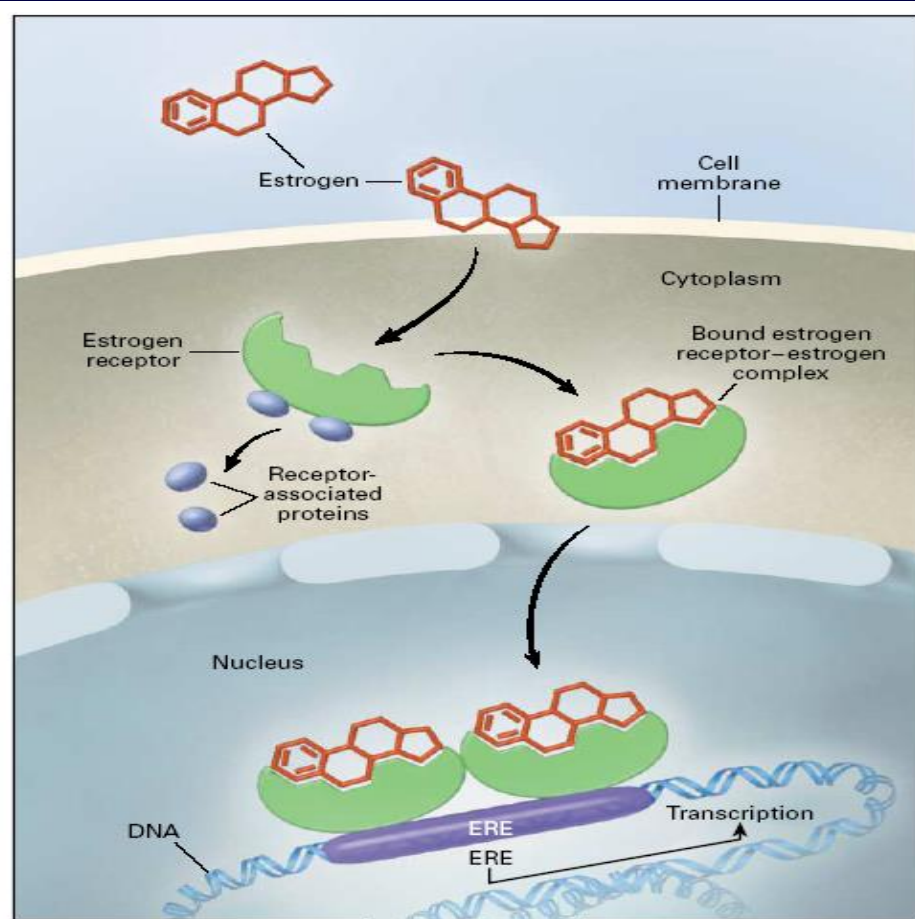
Cáncer de mama metastásico

Respuesta al tratamiento endocrino correlacionando niveles de Receptores Hormonales

Valor RH fmol	% resp	Estado de RH	% resp
< 3	6	RH E(-) P(-)	9
3-10	46	RH E(+) P(-)	32
10-100	81	RH E (+) P(+)	71
>100		RH E (-) P(+) 5% de las veces	Símil RHE y P(+)

Mecanismo de acción de hormonas esteroideas





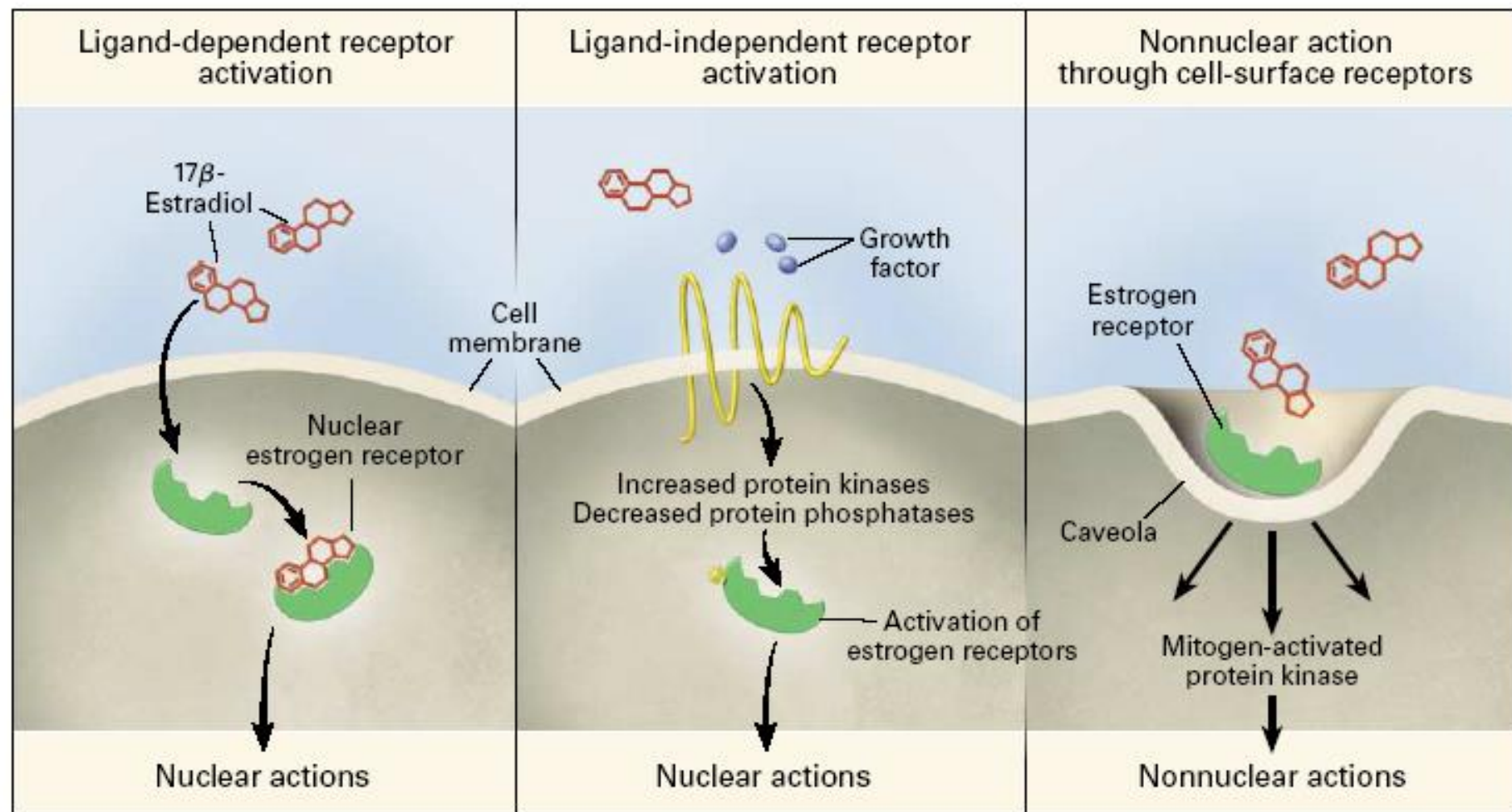


Figure 4. Ligand-Dependent and Ligand-Independent Estrogen-Receptor Activation.

The estrogen receptor can be activated by estrogen (left-hand panel) or independently of estrogen — for example, by growth factors that increase the activity of protein kinases that phosphorylate different sites on the receptor molecule. In this model (center panel), the unbound but activated receptor will then exert transcriptional effects. In the case of the nonnuclear estrogen-signaling pathway (right-hand panel), cell-membrane estrogen receptors are located in cell-membrane invaginations called caveolae. Their activity is linked to the mitogen-activated protein kinase pathway, resulting in a rapid, nonnuclear effect.

Fuentes productoras de Estrógenos

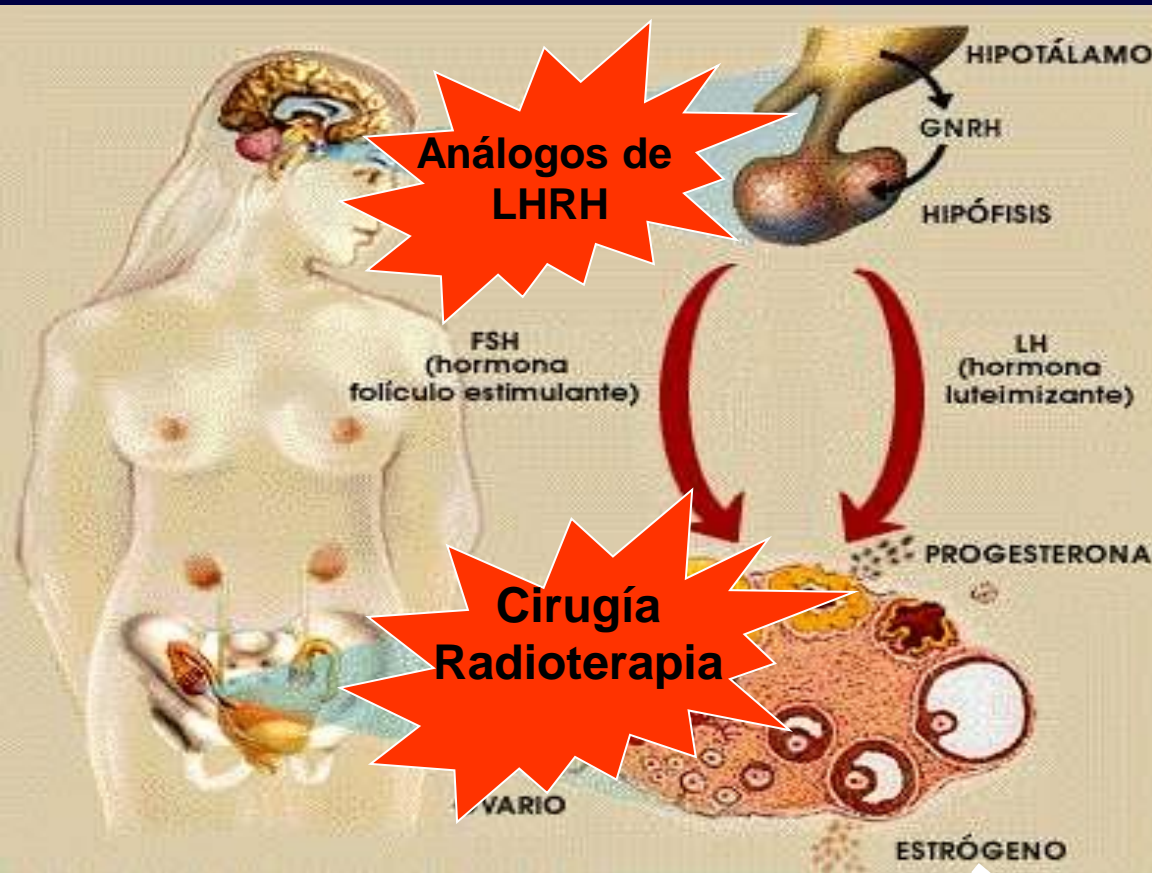
- **PREMENOPAUSIA**

- Ovarios
- Glándula suprarrenal
- Grasa periférica

- **POST-MENOPAUSIA**

- Glándula suprarrenal
- Grasa periférica

PREMENOPAUSIA



POST-MENOPAUSIA

Glándula suprarrenal

Inhibidores Aromatasas → Estrógenos

Tejido adiposo

TAMOXIFENO

BLANCO

Es importante tener en cuenta
que el tratamiento Hormonal
Adyuvante debe indicarse solo
en las pacientes con tumores
hormono-dependientes RH (+)

En enfermedad avanzada si RH (+)

Pero a veces por clínica

Cuidado con los posibles falsos
negativos

Receptores Hormonales

- El método de estudio estándar es IHQ.
- Variaciones dependientes de técnica intra e inter-laboratorio.
- Valor predictivo positivo de respuesta hormonal es de un 30 a un 60%.
- Falsos negativos de un 30 % dependiendo del nivel de corte para (-) y del tiempo de fijación del material (3 vs 6 vs 8 hs)

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

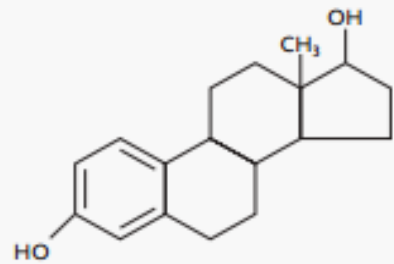
Derivados Trifeniletílenos

- Tamoxifeno
- Toremifeno
- Droloxifeno.
- Idoxifeno

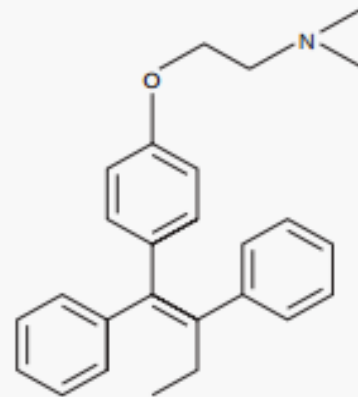
Derivados Benzotiofénicos:

- Raloxifeno

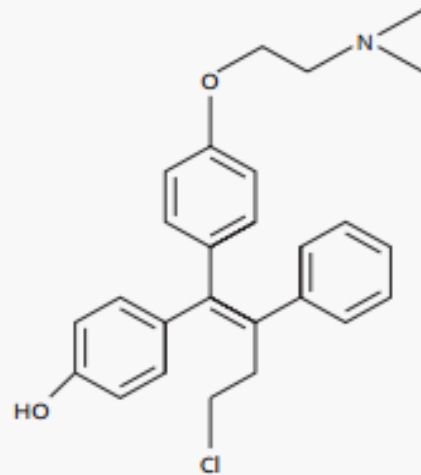
SERMs



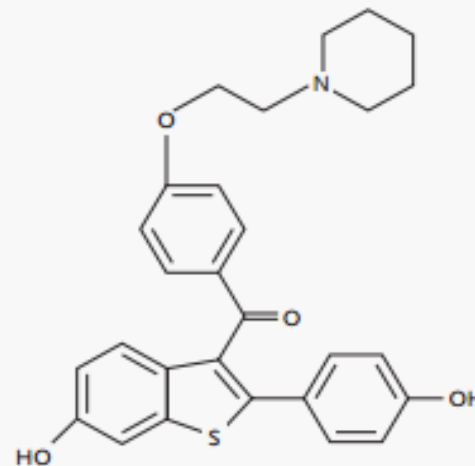
17β-Estradiol



Tamoxifen



Toremifene



Raloxifene

Figure 1. Chemical Structure of 17β-Estradiol, the Main Physiologically Relevant Estrogen, and the Three SERMs Approved by the Food and Drug Administration.

SERMs porque pueden ser activadores ó inhibidores?

- Unidos al RH E alfa son estimuladores
- Unidos al RH beta son inhibidores
- Diferente concentración de los RH en los tejidos blanco
- Diferente conformación del sitio ligando del RH
- Diferente expresión de coactivadores ó co represores

Tamoxifeno

- **Desarrollado a fines de la década del 60, aprobado su uso en cáncer de mama avanzado (FDA) en 1977.**
- **Se indica el trans – tamoxifeno (sal citratada).**
- **Esta forma tiene mayor afinidad a los RH.**
- **Modulador selectivo de los receptores hormonales.(efectos agonistas en algunos órganos blancos y antagonistas en otros)**
- **Como metabolito el trans-hidroxi tamoxifeno tiene una afinidad similar al estradiol a los RH.**

Tamoxifeno

- Absorción por vía oral es muy buena.
- Vida media de la droga y sus metabolitos es 7 a 14 días.
- Dosis usual 20 mg por día. Dosis mayores no han demostrado ser superiores.
- En tratamientos prolongados el estado de equilibrio de la droga se mantiene por casi 10 años, administrada por vía oral.
- Persistencia en los tejidos por varios años.

Tamoxifeno

- Metabolismo hepático.
- Excreción fecal.

Interacciones:

Aumenta la acción de la Warfarina por competencia con la enzima metabolizadora.

Tamoxifeno no útil de inicio en algunos pacientes con tumores RH (+): Por que?

Se comporta como agonista parcial

- **Interrelación con otros Receptores (HER 2, EGFR)**

Insuficiente activación:

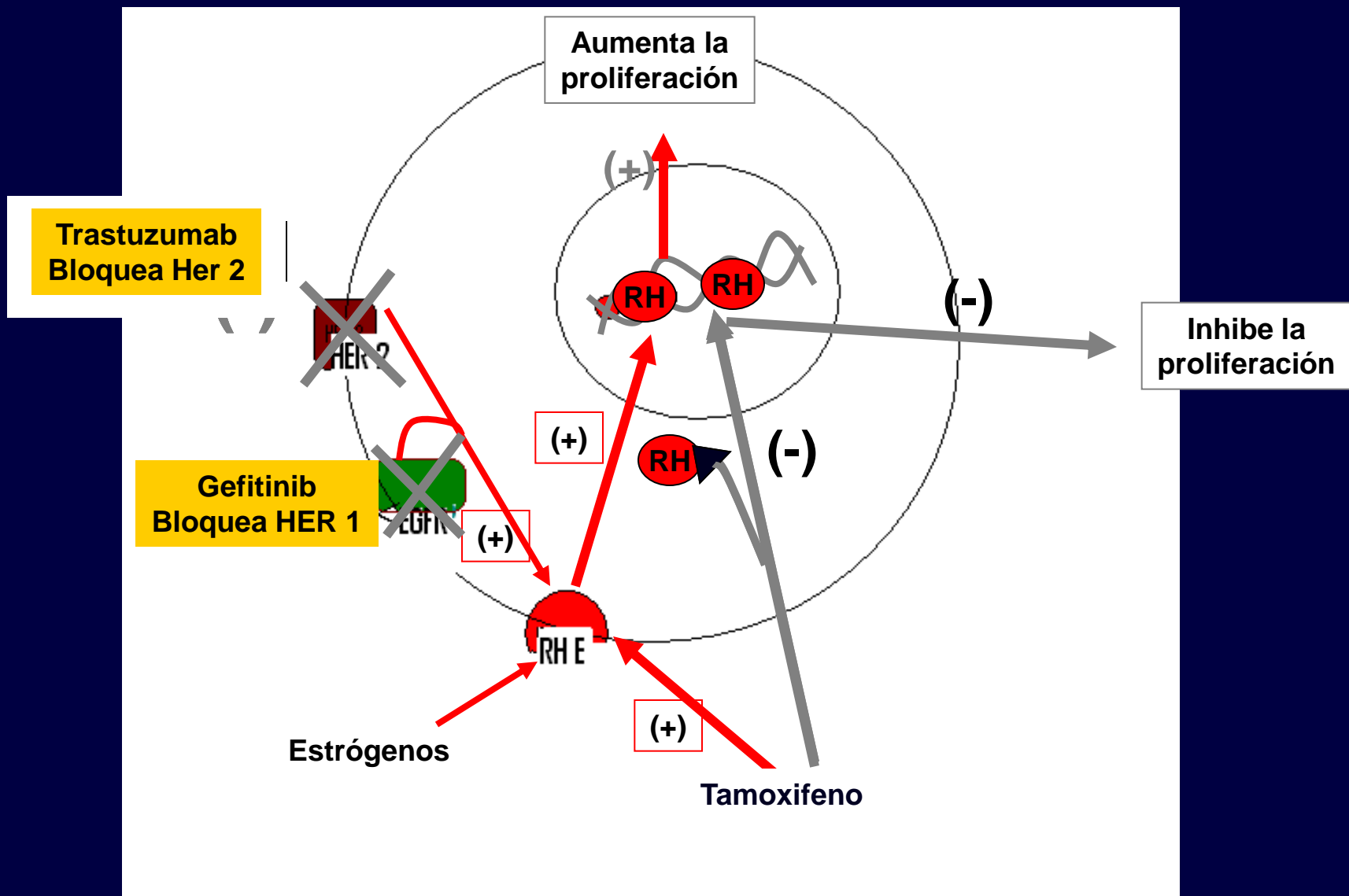
- Uso concomitante de drogas que inhiben su activación.
- Diferentes genotipos.

Tamoxifeno

Mecanismos de resistencia:

1. Ausencia de los RH
2. Variante mutada de los RH.
3. Receptores presentes, pero inactivos.
4. Crecimiento del tumor estimulado por la droga. (Incremento de co-activadores como SRC3 (AIB1), correlacionado con sobre-expresión de HER-2 neu)
5. Sobre-expresión del RH $E\beta$

Interrelación entre RH, EGFR, HER 2



Limitaciones en el tratamiento hormonal

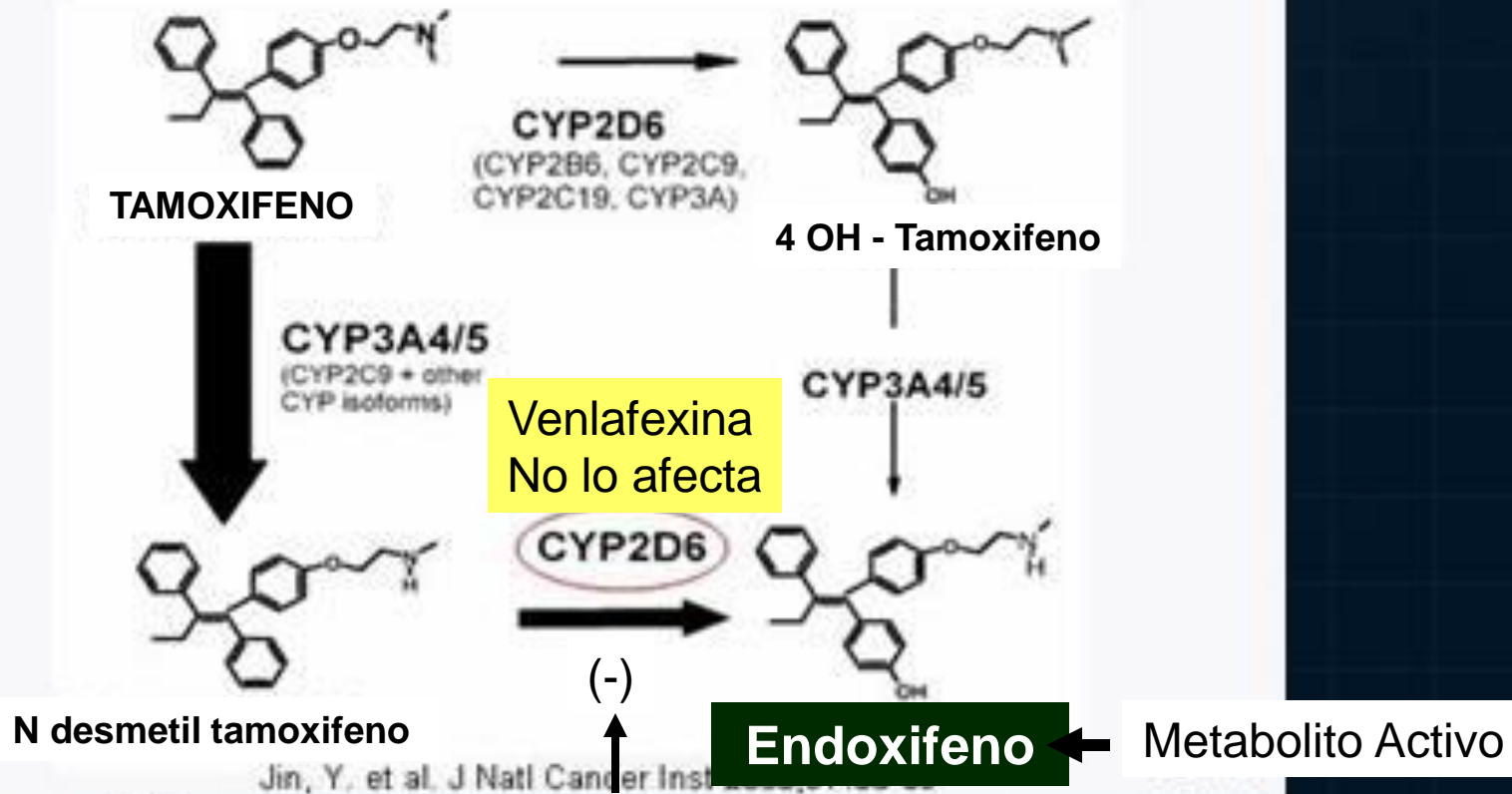
- Existencia de RH E de membrana.
- Correlación entre HER 2 y aumento de RH E de membrana y RH P (-).
- Cambios en la concentración de los RH con el transcurso del tratamiento (hasta un 30 % de negativización de RH E y 50 % en los RH P).

Implicancia de la alteración en la activación del Tamoxifeno

Inhibición por drogas
Alteraciones genéticas

Metabolismo del Tamoxifeno

Vías metabólicas del tamoxifeno

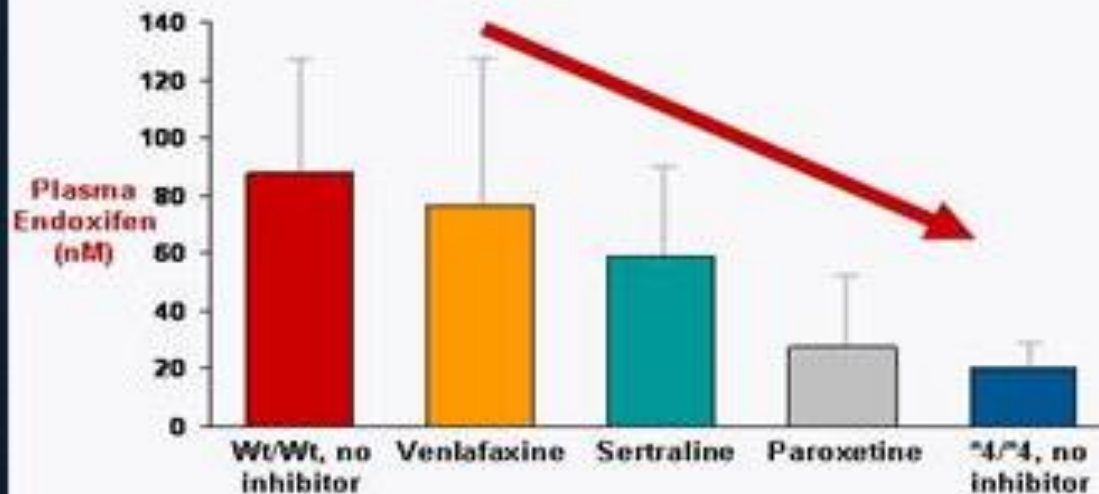


Paroxetina
Fluoxetina

ASCO 2008

Metabolismo del tamoxifeno polimorfismo genético e inhibidores de la CYP2D6

Inhibición de la CYP2D6 afecta las
concentraciones de endoxifeno



Jin Y y col: J Natl Cancer Inst 97: 30 2005

Es necesario solicitar estudio de CYP2D6 para predecir actividad del tamoxifeno?

- Resultados del ATAC y del BIG-1-98
- No evidencias de correlación en inhibición de la actividad de CYP2D6 (metabolizadores alto, bajos ó intermedios, con sensibilidad al tamoxifeno)
- No es necesario solicitarlo
- No tendría implicancia la administración de inhibidores del citocromo (ej: uso de paroxetina)

Tamoxifeno

Efectos adversos:

Post- menopáusicas:

- Tumoradas.
- Flujo vaginal primeros meses, luego sequedad
- Hiperplasia endometrial
- Carcinoma de endometrio.

Premenopáusicas:

- Irregularidades menstruales.
- Amenorrea.
- Quistes ováricos

Eventos tromboembólicos, trombocitopenia, leucopenia, hipetrigliceridemia a veces, toxicidad ocular, tumores del tracto gastrointestinal

Tamoxifeno

Beneficios

- Preserva ó mejora la densidad mineral ósea.
- Mejora el perfil lipídico
- Disminuye riesgo de problemas cardiovasculares
- Disminuye riesgo de cáncer de mama contralateral.

Tamoxifeno

Aplicación clínica:

Útil en el tratamiento del cáncer de mama
RH (+):

- Enfermedad avanzada.
- Tratamiento Adyuvante.
- Quimioprevención (pre y post menopausia)

Toremifeno

- Difiere del Tamoxifeno en un átomo de cloro unido en la **posición 4** de la **molécula**.
- Utilidad clínica similar a la del Tamoxifeno.
- No es carcinogénico hepático en ratas.
- Tiene resistencia cruzada completa con el Tamoxifeno.

Raloxifeno

- Derivado benzotiofeno.
- Afinidad al RH similar al estradiol.
- Desde 1980, discontinuado su uso en el tratamiento del cáncer de mama.
- Se desarrolló como una droga útil para el tratamiento de la osteoporosis, para lo cual está aprobado su uso en la actualidad.
- Aprobado en quimioprevención del cáncer de mama en postmenopausia

Raloxifeno

- Acción similar al Tamoxifeno , exceptuando a nivel endometrial en donde no tiene efecto estrogénico.
- Dosis recomendada 60 mg/día por vía oral
- Síntomas menopáusicos igual ó mayor que el tamoxifeno.

Riesgo Relativo de eventos para Tamoxifeno y Raloxifeno teniendo en cuenta los datos aportados por BCPT y STAR

	Placebo vs Tamoxifeno RR (IC)	Tamoxifeno vs Raloxifeno RR (IC)
Cancer Invasor	0,51 (0,39-0,66)	0,88 (0,95-1,42)
Cancer In situ	0,50	1,40
Cáncer de endometrio		
Todas	2,53	0,62
>50 años	4,01	0,65
ACV	1,59	0,96
TEP	3,01	0,64
Cataratas	1,14	0,79

Tamoxifeno aprobado para quimioprevención en pre y post menopausia
Raloxifeno sólo para post menopausia

Fulvestrant (ICI182.780)

- **Antiestrógeno esteroideo, derivado del estradiol, 100 veces más afín al RH que el Tamoxifeno, sin resistencia cruzada con el mismo.**
- **Antiestrógeno puro en todos los genes estudiados y en todos los tejidos estudiados hasta el momento.**
- **Impide la dimerización del RH.**
- **Degrada los RH.**
- **No atraviesa la barrera hematoencefálica**
- **Dosis recomendada en enfermedad avanzada 250mg a 500 mg mes intramuscular**

Progestágenos

- Fisiológicamente la progesterona estimula la proliferación de las células mamarias.
- Se sugiere que pueden tener un rol en la tumorigénesis mamaria.
- Pueden facilitar el proceso metastásico regulando los receptores de superficie celular como los de laminina para moléculas de adhesión

Progestágenos

- Acetato de megestrol
 - Medroxiprogesterona
-

- Acetato de Ciproterona es el progestágeno de acción antiandrogénica

Progestágenos

Mecanismo de acción

- Inhibición de la secreción de gonadotropinas
- Disminución de la proliferación mediada directamente vía unión con el receptor.
- Disminución de la síntesis de los RH E.
- Inactivación intracelular de estradiol.

Progestágenos

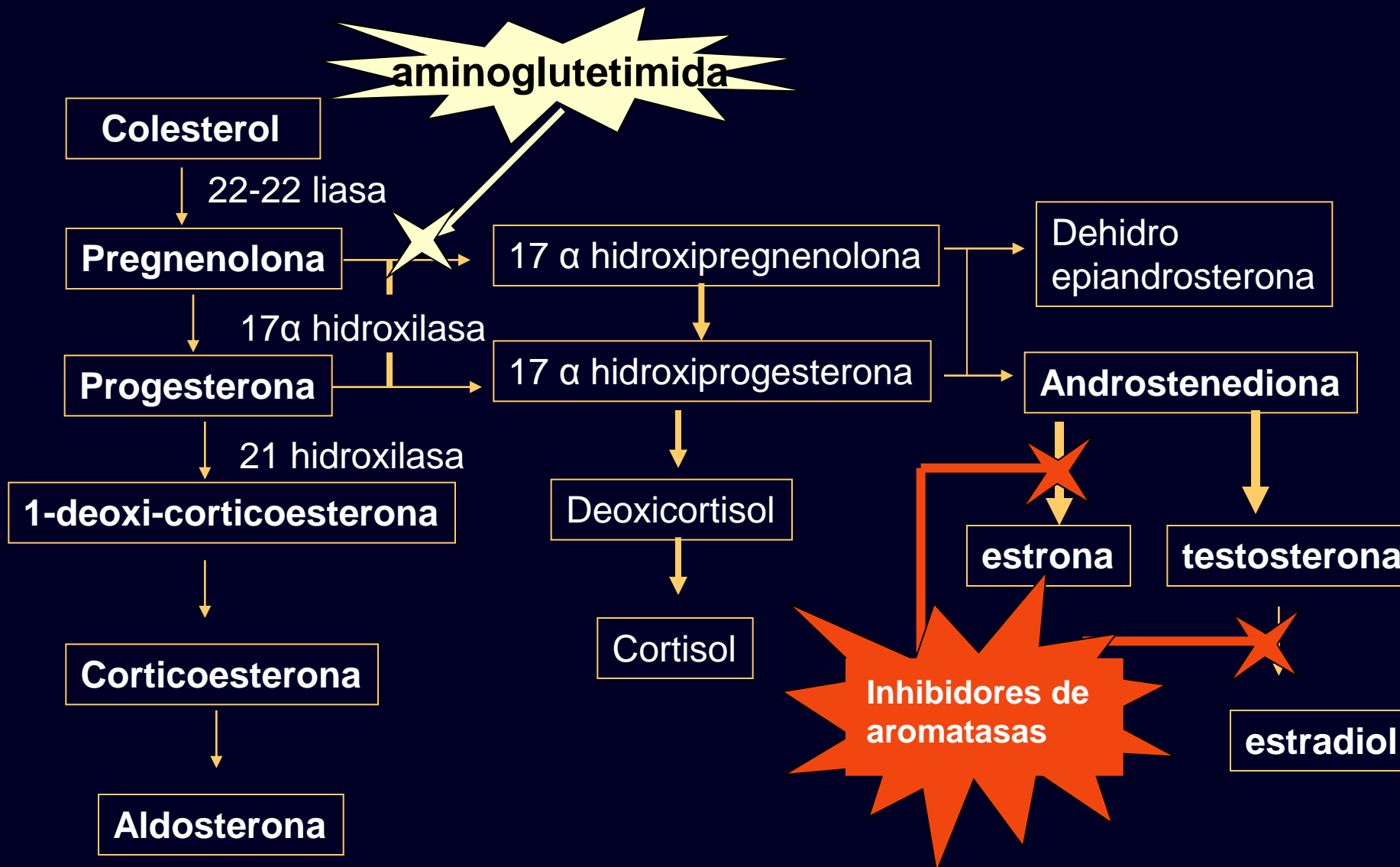
- Dosis recomendadas
- Megestrol acetato: 160 mg / día
- Medroxiprogesterona: 500 mg / 1gr día.
- Efectos tóxicos:
- Aumento de peso, de la presión arterial, retención hidrosalina, hiperglucemia, etc.

Progestágenos

- **Administración:** oral, intramuscular.
- **Vida media:**
- **Megestrol:** 10-30hs.
- **Medroxiprogesterona:** 40-60 hs por vía oral pero hasta 50 días por vía intramuscular
- **Metabolismo:** hepático.
- **Excreción:** renal.

Inhibidores de las aromatasas

Sólo para ser usados en el grupo de mujeres post-menopáusicas



Inhibidores de aromatasas

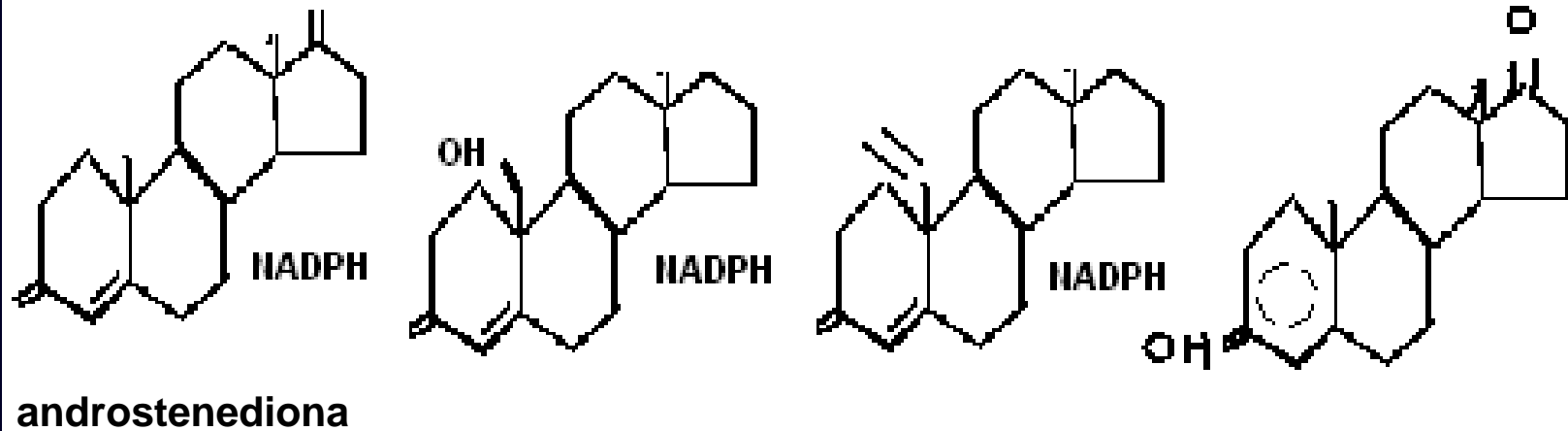
Aromatasa es un complejo enzimático compuesto por dos proteínas:

1. Citocromo p 450 aromatasa
2. NADPH - Citocromo p 450 reductasa

Complejo enzimático Aromatasa

- **Gen responsable ubicado en el cromosoma 15. Pertenece a la familia CYP19.**
- **Contiene genes promotores que dirigen la síntesis de aromatasa en placenta, ovario y tejido adiposo.**
- **En los ovarios la aromatasa está regulada por la FSH.**
- **Fuera de los ovarios no hay evidencia de influencia de la FSH en la aromatización**

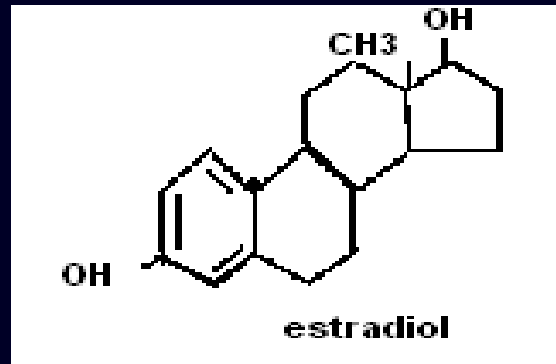
Reacción de aromatización



Pérdida del grupo metilo ubicado en la posición 19

Aromatización del anillo A

Hidroxilación del carbono 3



Inhibidores de aromatasas

No selectivos:

- Aminoglutetimida
- Testolactona
- Trilostane

Selectivos:

- Anastrozole
- Letrozole
- Examestane
- Formestane
- Vorozole
- Fadrazole

Inhibidores de las aromatasas

Tipo I (suicidas)

Esteroides:

Examestane

Tipo II

(competitivos)

No esteroides:

Anastrozole

Letrozole

Inhibidores de aromatasas no selectivos

Aminoglutetimida

- Inhibidor reversible de las aromatasas.
- Buena absorción por vía oral.
- Desarrollado como anticonvulsivante.
- Bloqueo no selectivo de las enzimas, necesitando suplemento con hidrocortisona.
- Dosis recomendadas 500 mg día.

Inhibidores esteroideos

Formestano (4 hidroxí-androstenediona)

- Administración por vía intramuscular
- Por vía oral produce efectos androgénicos
- Dosis recomendadas:
250 mg cada 15 días.
- Bien tolerado en general.

Inhibidores esteroideos

Examestane:

- Derivado de los andrógenos.
- Dosis recomendada 25 mg/ día.
- Suprime los niveles plasmáticos de estrógenos en un 97%, similar a Anastrozole y Letrozole.
- No hay resistencia cruzada con otros inhibidores de aromatasas.

Inhibidores de aromatasas no esteroideas

Anastrozole:

- Disponible para uso clínico desde 1996
- Vida media 50 horas.
- Dosis recomendada 1 mg por día.
- Efectividad en cáncer de mama avanzado y adyuvante similar al tamoxifeno
- Tolerancia: No tiene efecto endometrial, pero aumenta riesgo de osteoporosis, mayor riesgo cardiovascular, dolores musculares y articulares

Inhibidores de aromatasas no esteroideas

Letrozole:

- Supresión estrogénica en un 95%.
- No efectos sobre suprarrenal.
- Dosis recomendadas 2,5 mg.
- Perfil de efectividad y tolerancia similar al anastrozole.

Estrategias para disminuir la producción de estrógenos ováricos

Quirúrgica

- Rápida
- Irreversible
- Reduce el riesgo de cáncer de ovario

Radiante

- 450 cGy en una dosis ó 1000 cGy en 5 días
- Lenta
- Puede ser incompleta

Ambas estrategias son consideradas equivalentes

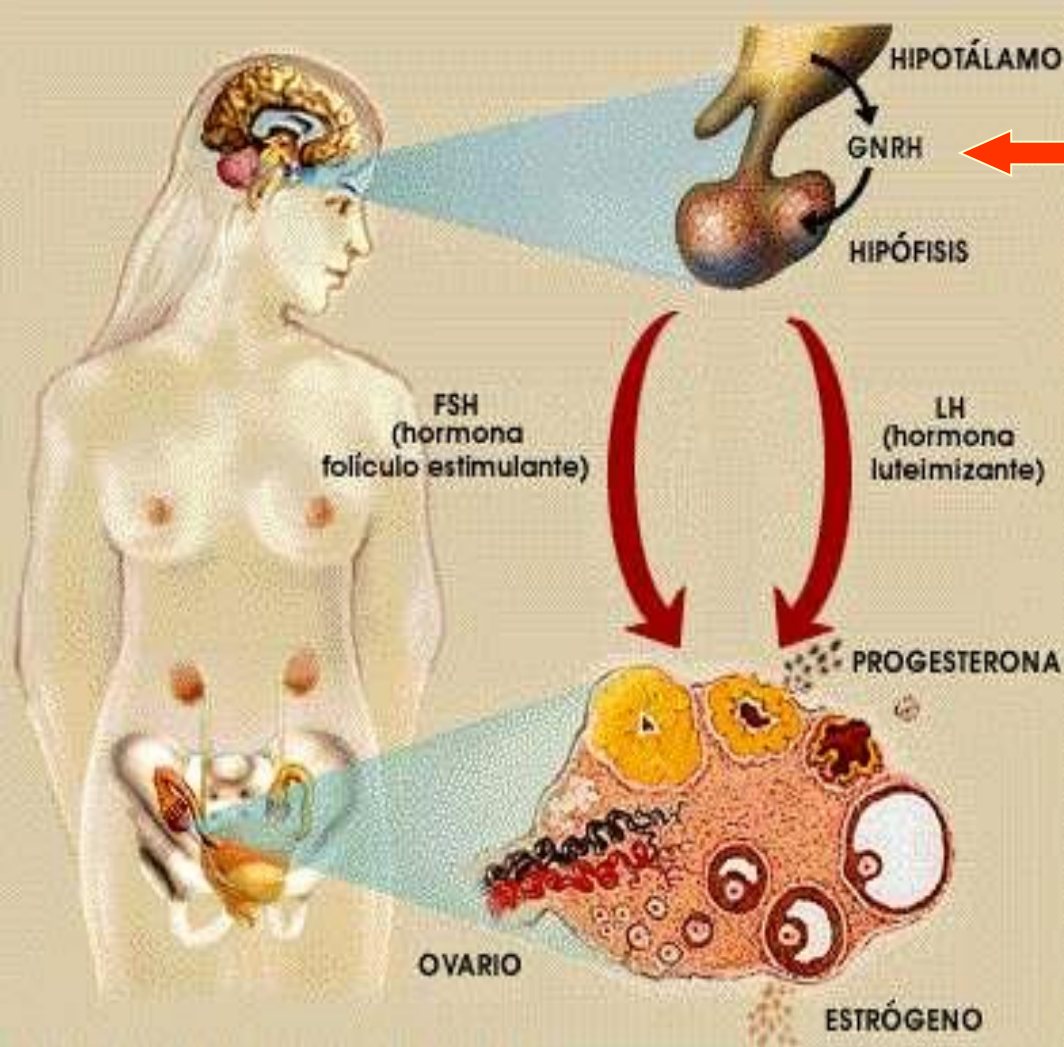
Amenorrea inducida por la quimioterapia

El riesgo es mayor dependiendo de:

- n° de ciclos
- tipo de quimioterapia.
- edad
 - < de 40 años, 30%, reversible la mayoría de las veces
 - > de 40 años, 70%, en general irreversible.

Supresión ovárica

Análogos LH-RH



Análogos LHRH

Producen:

- Inicialmente estimulación.

Luego (2-4 semanas), por:

- Disminución del nº de receptores
- Posible acción en los eventos post unión Receptor-hormona

Disminución de FSH y LH

Como resultado producen Anulación de la producción Ovárica de hormonas

Pueden tener efecto directo en la inhibición de la esteroidogénesis por bloqueo de la 17 alfa hidroxilasa y la 17-20 desmolasa

Estrategias para disminuir la producción de estrógenos ováricos

Análogos LH-RH

Agonistas

- Goserelín
- Leuprolide
- Triptorelín
- Buserelín

Antagonistas

- Degarelix
- Abarelix
- Ganirelix
- Cetrorelix

Estrategias para disminuir la producción de estrógenos ováricos

Análogos LH-RH (agonistas)

Ventajas

- Fácil administración
- Efecto reversible
- Pueden tener efecto antitumoral directo

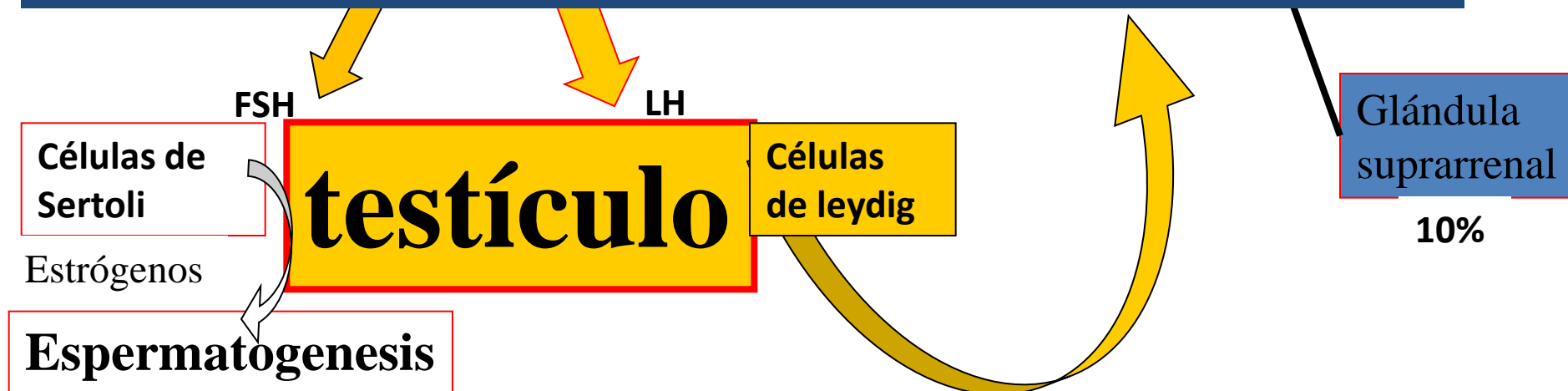
Desventajas

- Crecimiento tumoral luego de suprimir tratamiento.
- Desconocimiento acerca de la duración del tratamiento

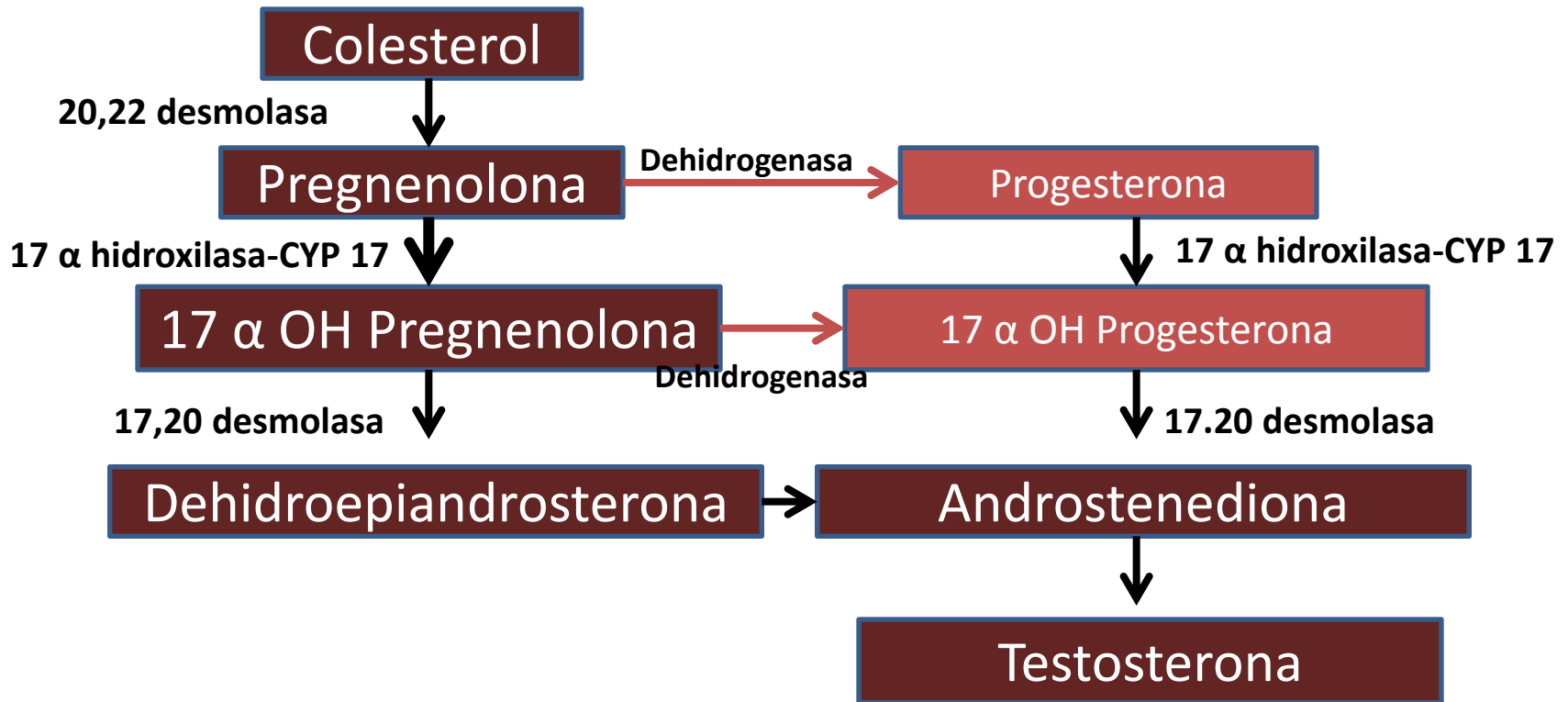
- **Función endocrina masculina**
- **Farmacología de los agentes hormonales utilizados en el cáncer de próstata**

Células de sertoli:

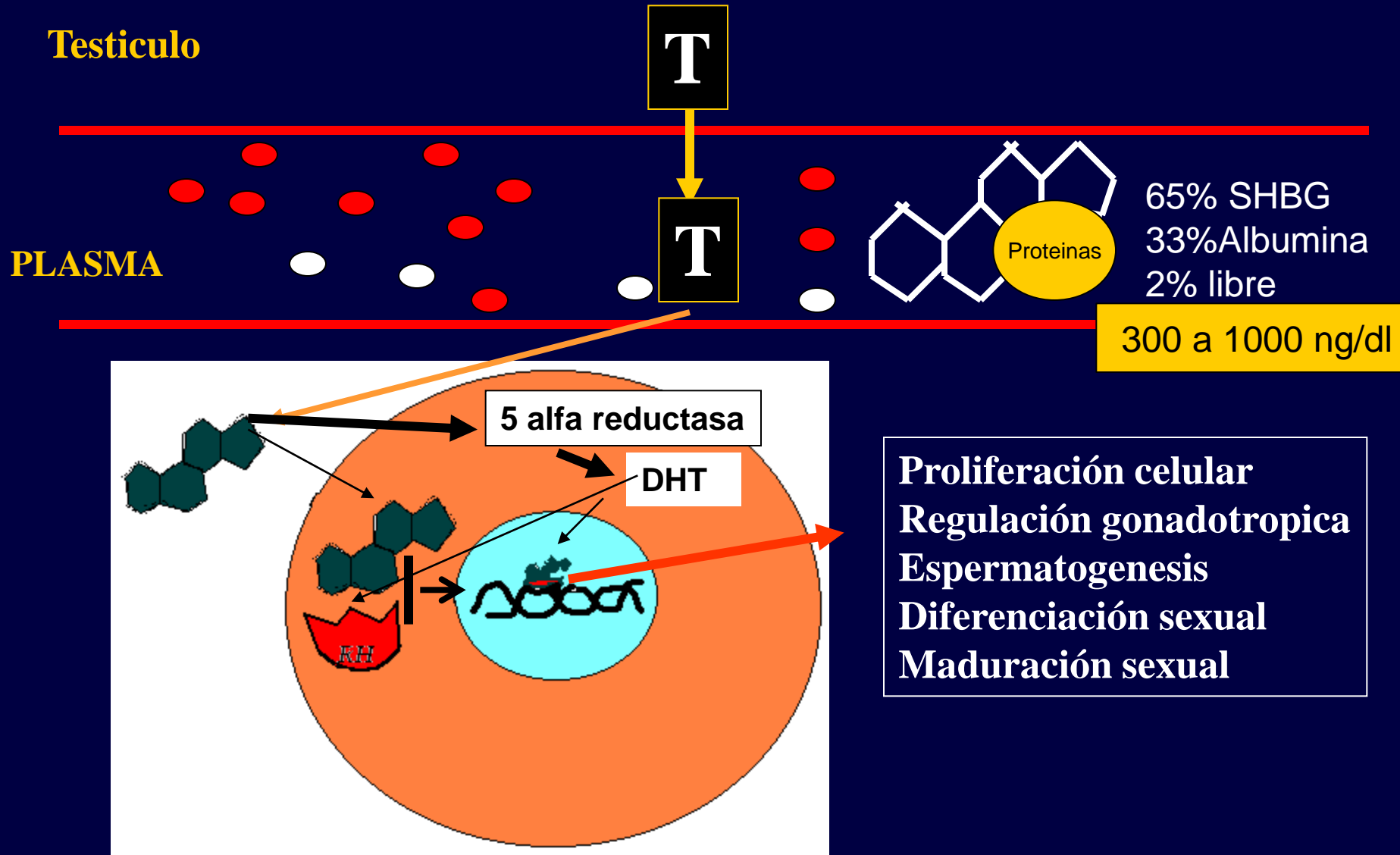
- Tienen relación con la maduración de los espermatozoides.
- Sintetizan la proteína transportadora de andrógenos intracelular. (No andrógenos)
- Sintetiza inhibina
- Tiene complejo aromatasa por lo que sintetiza estrógenos.

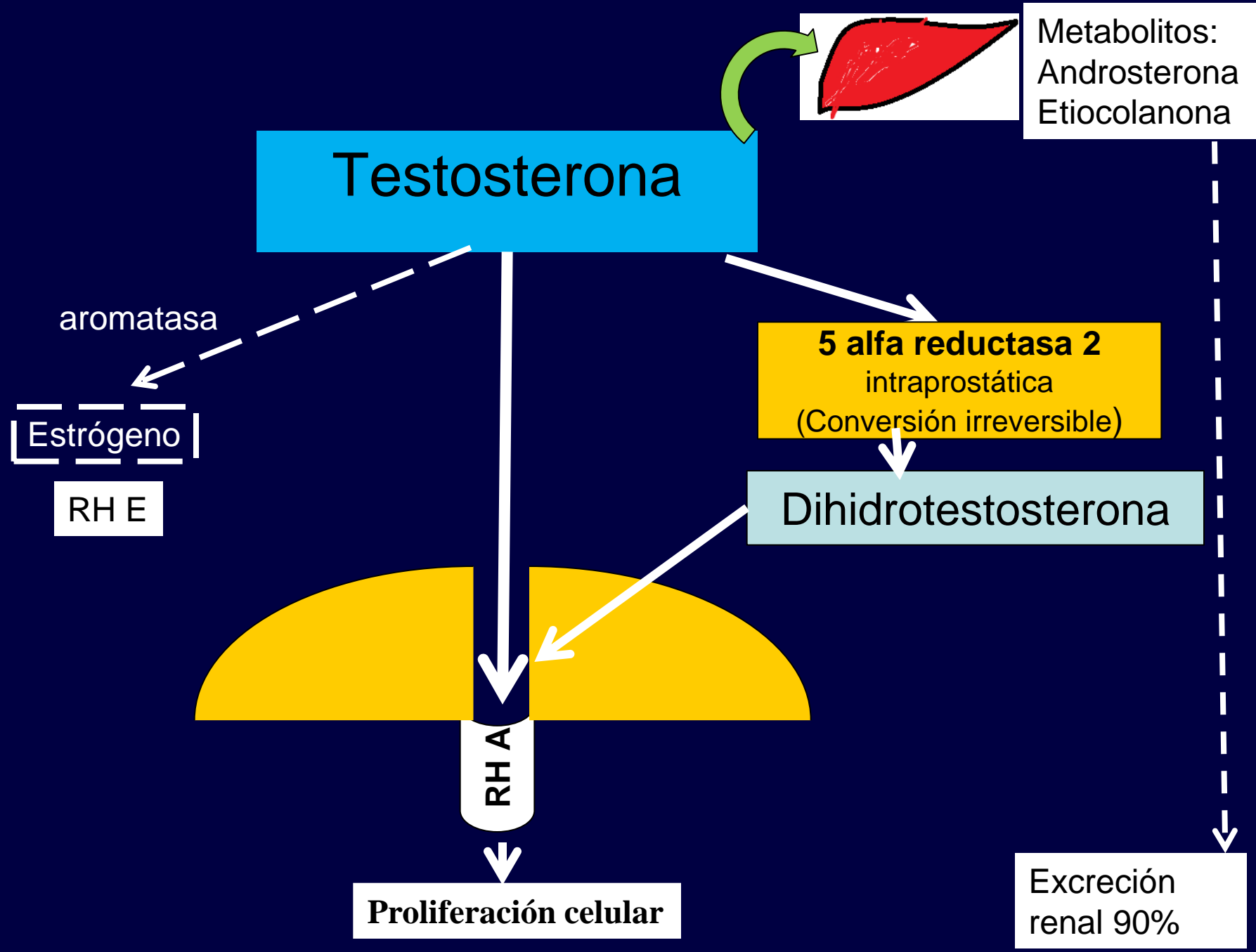


Síntesis de Testosterona Testicular



Mecanismo de acción de hormonas esteroideas





Testosterona

Metabolitos:
Androsterona
Etiocolanona

aromatasa

Estrógeno

RHE

5 alfa reductasa 2
intraprostática
(Conversión irreversible)

Dihidrotestosterona

RHA

Proliferación celular

Excreción renal 90%

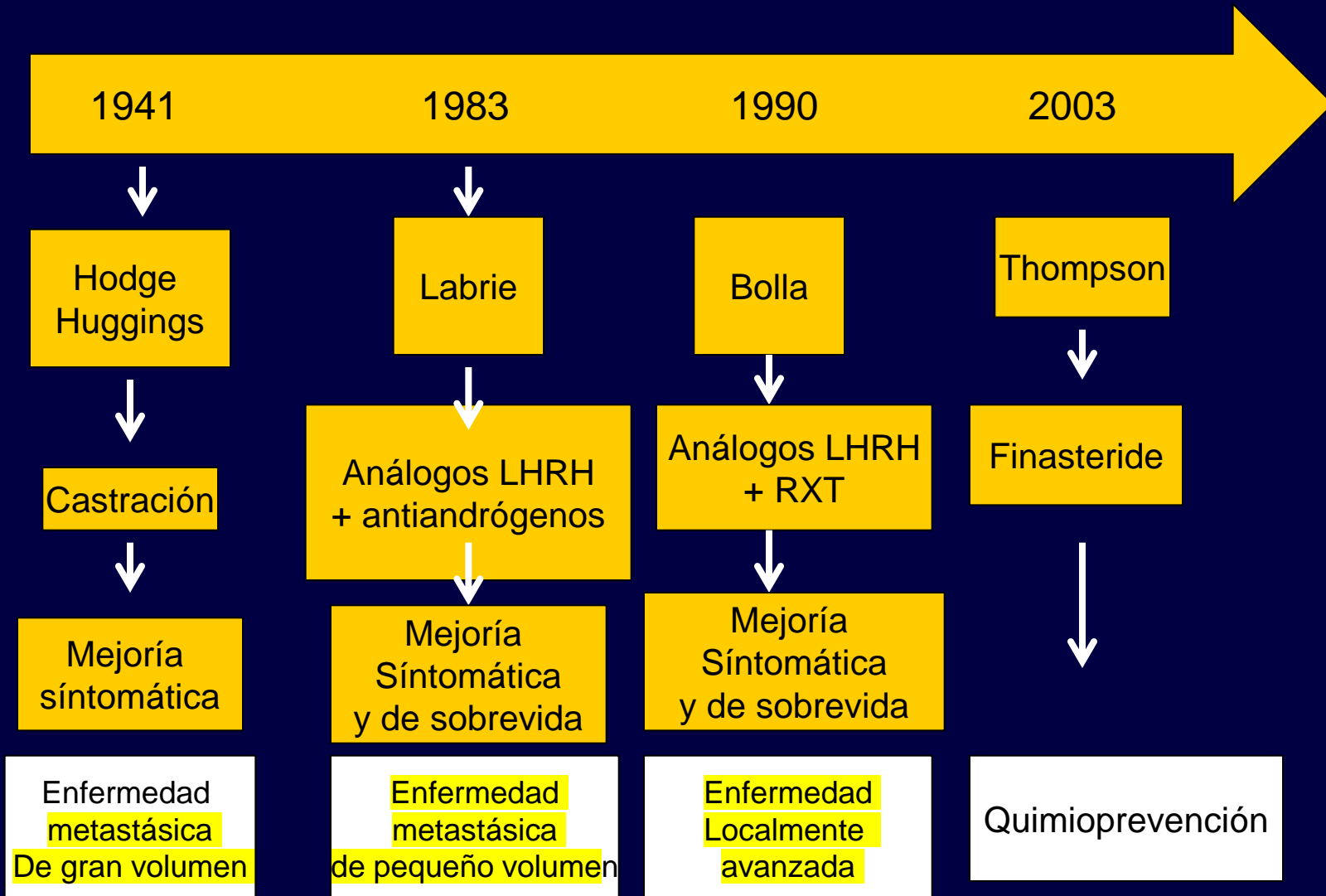
Receptor androgénico

- No hay evidencias de dependencia de la presencia ó niveles de expresión del RH A y de la respuesta en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata.
- El RH A es normal y está expresado en la mayoría de las células tumorales.
- **Luego de deprivación hormonal** surgen alteraciones que lo hacen **mas sensibles a menor concentración de hormonas circulantes ó/y a otros ligandos**

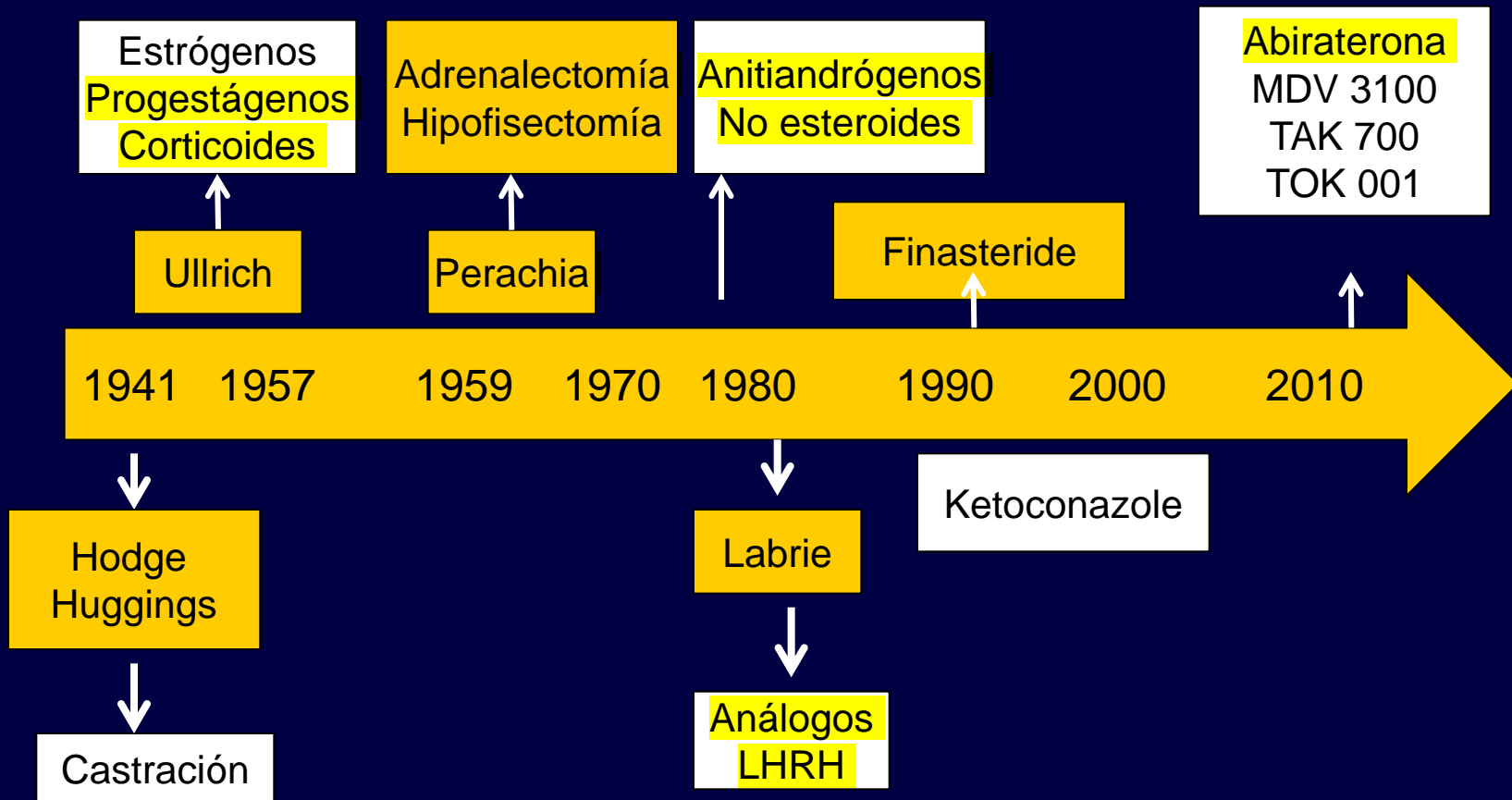
Anulación funcional testicular en el tratamiento del cáncer de próstata

- 1941 Hodge y Hughins describen el beneficio de la castración en el tratamiento de la enfermedad metastásica.
- Considerado el método más efectivo y ampliamente usado.
- Probabilidad de Respuesta 90%
- Resistencia al mismo es universal, dependiendo el tiempo a la misma de la masa tumoral, huésped y biología tumoral

Hormonoterapia en Cáncer de próstata

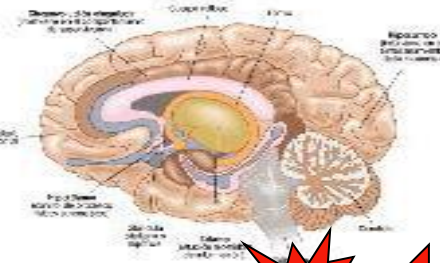


Cáncer de próstata metastásico



Sitios de acción de las maniobras terapéuticas Hormonales en el tratamiento del cáncer de próstata

Corte transversal del encéfalo



- 1. Hipotálamo: núcleo supraquiasmático
- 2. T. hipofisario anterior
- 3. T. hipofisario posterior
- 4. T. hipofisario intermedio
- 5. T. hipofisario lateral
- 6. T. hipofisario medio
- 7. T. hipofisario inferior
- 8. T. hipofisario superior
- 9. T. hipofisario inferior
- 10. T. hipofisario superior
- 11. T. hipofisario inferior
- 12. T. hipofisario superior
- 13. T. hipofisario inferior



Estrógenos – Ciproterona
Agonistas LHRH
Antagonistas LH RH

FSH - LH



Testículos

Orquiectomía

Ketoconazol

10% Suprarrenal

Testosterona (90%)

Antiandrógenos
no esteroides:
Flutamida
Bicalutamida
Nilutamida



Célula tumoral prostática

T → 5 α reductasa → DHT

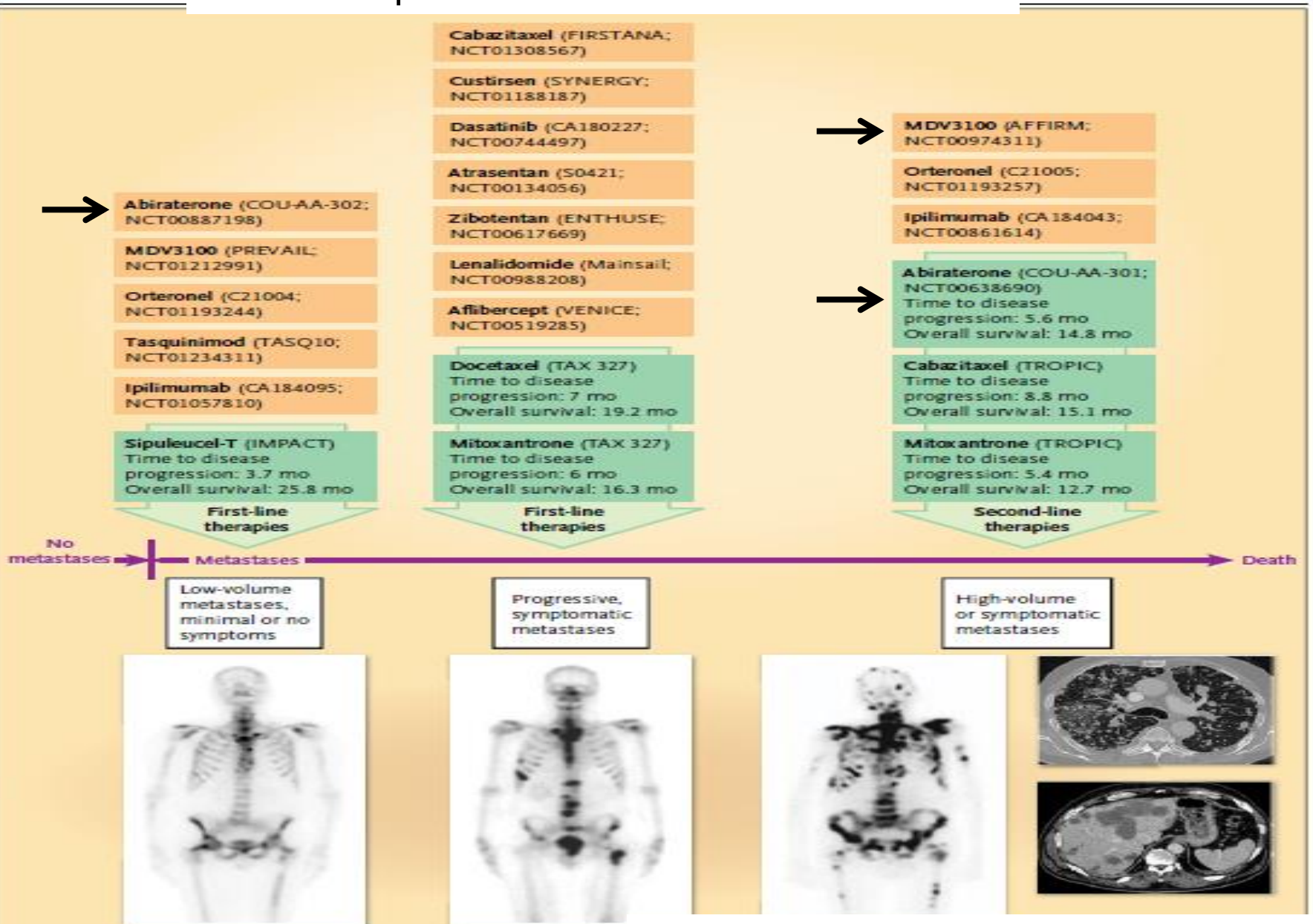
Finasteride
Dutasteride

Proliferación celular

Terapia antiandrogénica: Terapia dirigida a blancos moleculares?

- No siempre.
- Es preferible usar el término terapia de reducción del ligando.

Cáncer de próstata resistente a la castración



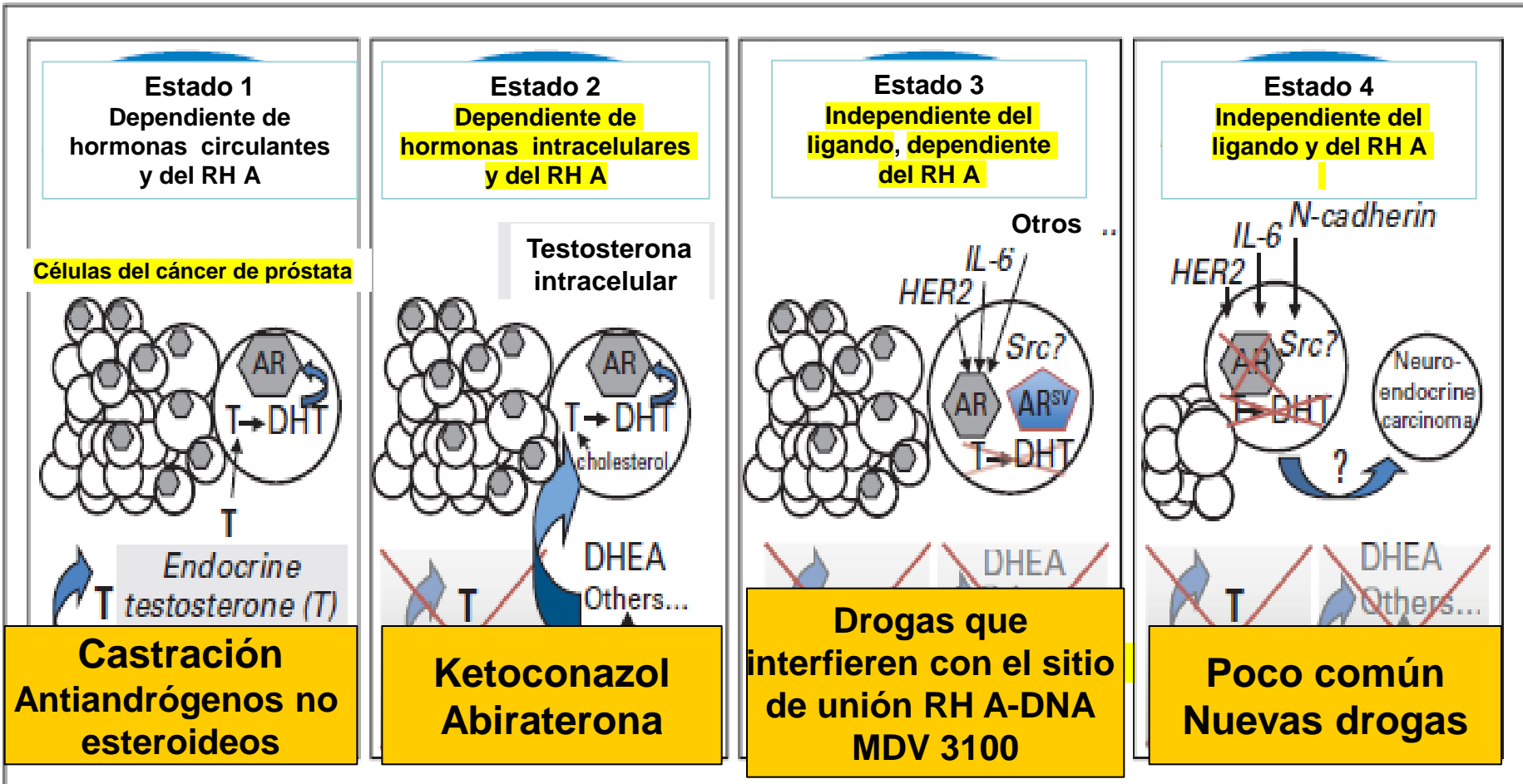
Receptor Hormonal Androgénico

- No se determinan niveles de expresión como predicción de respuesta a primeras maniobras hormonales.
- Continúan teniendo importancia en enfermedad resistente a la castración
- La elevación del APE en enfermedad resistente a la castración implica un RHA activo independiente del ligando.

Implicancia del RH androgénico en la enfermedad resistente a la castración

- Señal del RH A persiste aún con niveles de castración androgénica (<50 ng/dl)
- Una vía es la activación del CYP17, enzima que induce la síntesis de andrógenos suprarrenales, prostático e intratumoral.

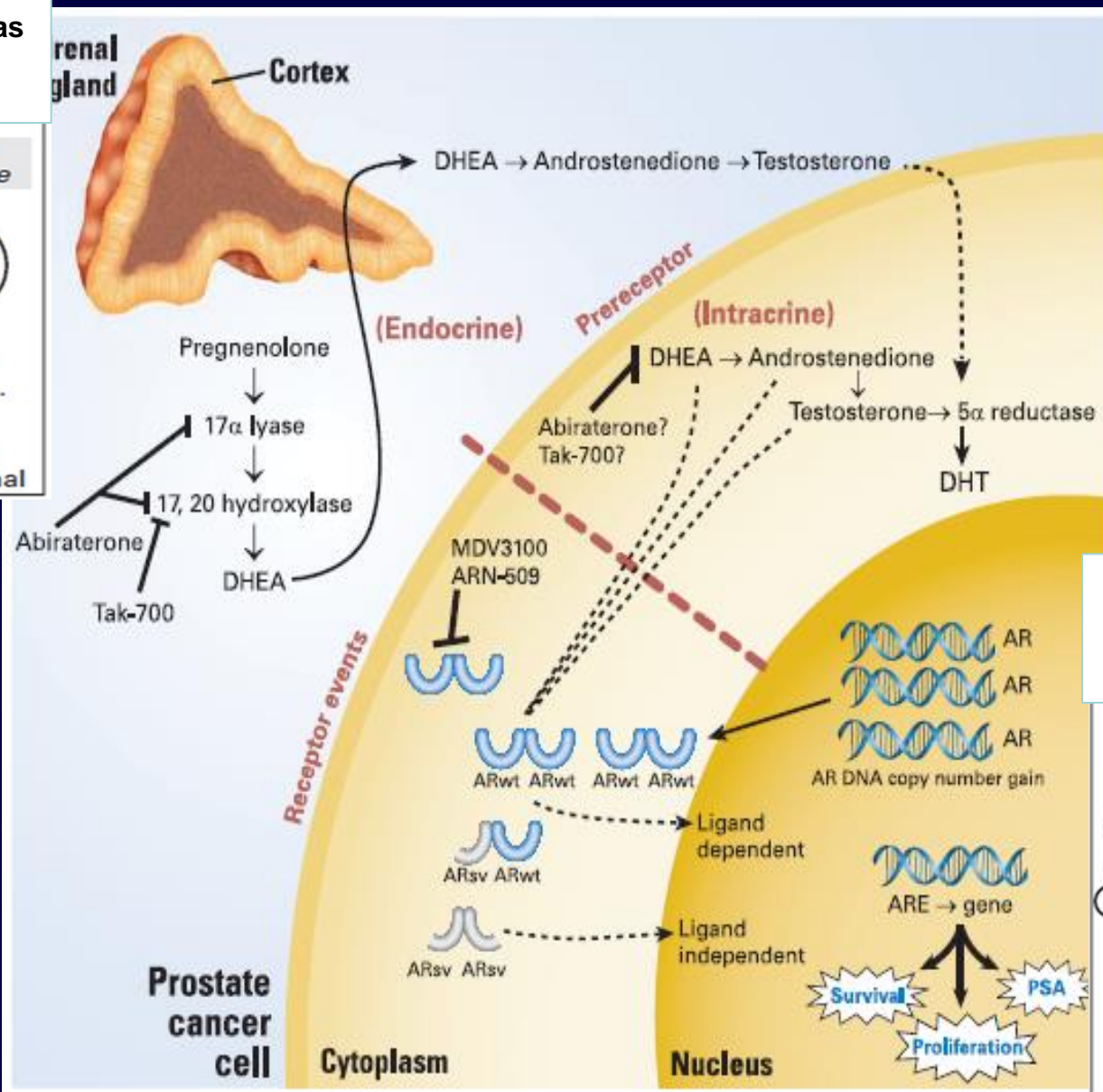
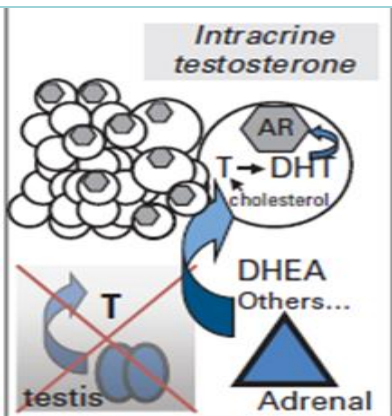
Distintos estados de dependencia hormonal y del RH A



Tumor prostático resistente a la castración

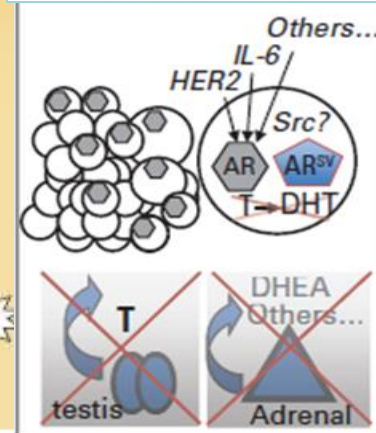
Estado 2

Dependiente Hormonas intracelulares y del RH A



Estado 3

Independiente del ligando, dependiente del RH A

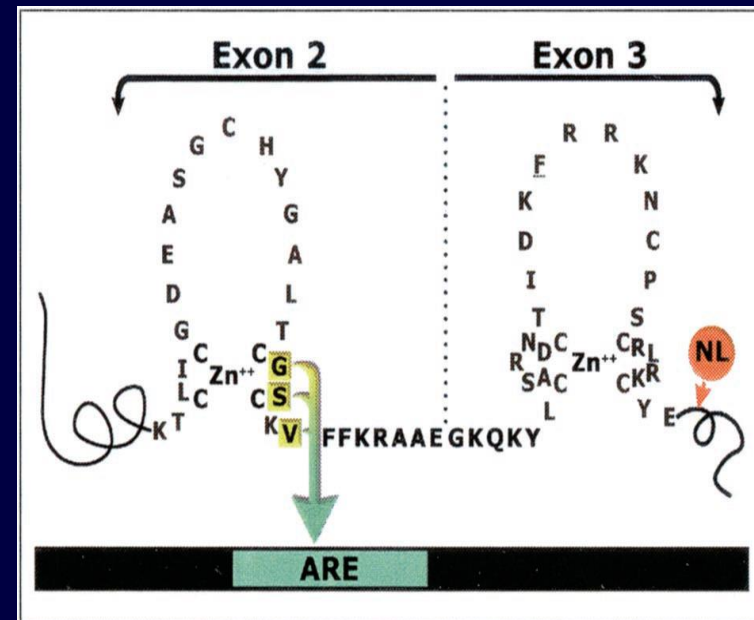
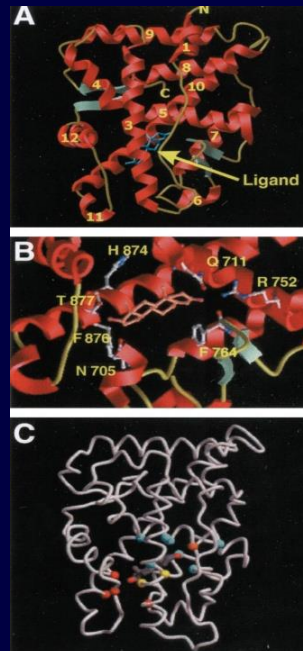
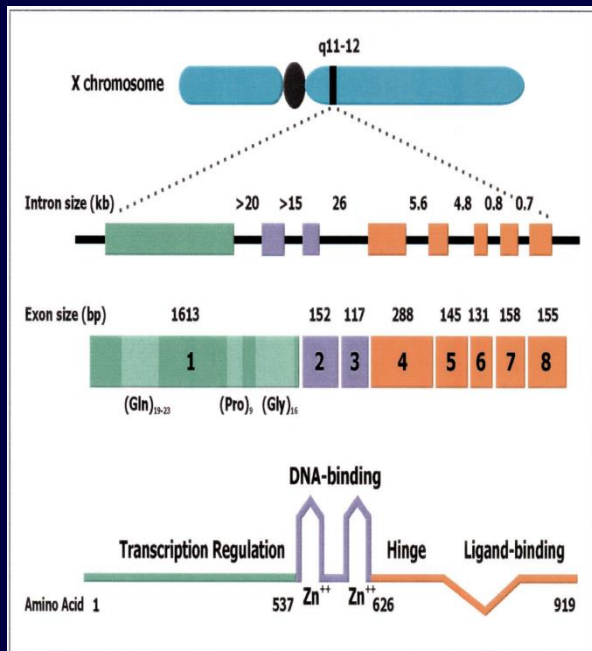


Mecanismos de resistencia

- Aumento de las enzimas que producen testosterona intracelular (CYP 17)
- Activación del RH A independiente del ligando (mutaciones de los exones 5-6-7)
- Mutaciones inactivadoras que impiden la unión del RH A con elemento respondedor de andrógenos en el DNA
- Aumento del número de copias del RH A

Receptor androgénico

- El **gen del RH A** está ubicado en el cromosoma **10 q 11-12**.
- El fenotipo de las posibles mutaciones es de un solo alelo por lo que no hay influencia de un alelo codominante de tipo wild type



Aspectos farmacológicos del tratamiento hormonal del cáncer de próstata

Antiandrógenos esteroideos

Estrógenos

Ciproterona

Cáncer de próstata

Rol del Dietilestilbestrol

- Compuesto estrogénico semisintético administrado por VO
- Una de las primeras maniobras hormonales no quirúrgicas usadas.
- Uso limitado por mayor mortalidad por toxicidad cardiovascular y tromboembólica.
- 3 mg/día similar efectividad a orquiectomía. (EORTC 30805: 1mg = efectividad)
- Vida media 20 hs.
- Luego de suspensión del tratamiento los niveles de testosterona vuelven a la normalidad en 12 meses
- Similar efectividad que análogos a dosis de 3 mg, y potencialmente más útil que antiandrógenos no esteroides (flutamida).
- Actualmente en desuso / no recomendado.

Cáncer de próstata

Rol del Acetato de Ciproterona

- Progestágeno con efecto antigonadotrópico y menor efecto bloqueante del receptor androgénico.
- Dosis: 50 a 300mg día por vía oral.
- Biodisponibilidad 60%
- Vida media 3 hs
- Toxicidad cardiovascular solo en altas dosis.
Común: ginecomastia, ↓ líbido, dislipemia.
- No recomendado en la actualidad en EUA

Antiandrógenos

No esteroideos

Cáncer de próstata

Antiandrógenos no esteroideos

- | | Dosis recomendada | v 1/2 |
|-----------------------|------------------------|----------|
| • Flutamida | 250 mg c/8 hs | 5-6 hs |
| • Bicalutamida | 50 mg/día (BAC) | 5-7 días |
| • Nilutamida | 150 mg/día | 38-40 hs |
- **Bloqueantes del RH** (flutamida baja afinidad)
 - Toxicidad hepática (hasta 9% con flutamida)
 - **Luego de tratamientos prolongados pueden tener acción agonista parcial, por lo que la suspensión de los mismos pueden inducir respuesta.**

Análogos LH RH

Estrategias para disminuir la producción de andrógenos

Análogos LH-RH

Agonistas

- Goserelín
- Leuprolide
- Triptorelín
- Buserelín

Antagonistas

- Degarelix
- Abarelix
- Ganirelix
- Cetrorelix

Estructura y potencia relativa de GnRH y Análogos

Nombre	Potencia relativa	Vía de administración
GnRH	1	EV
Leuprolide	15	SC, IM
Buserelin	20	SC, IN
Nafarelin	150	SC, IM
Histrelina	150	SC, IM
Goserelin	150	SC
Ganirelix	Antagonista	SC

Análogos LH-RH

Agonistas

Análogos LH-RH (agonistas)

- Administrados por vía SC (ó IM)
- Biodisponibilidad 75-90%
- Vida media entre 3 y 9 hs. (preparaciones de depósito unidos a polímeros de ácido láctico prolongan la vida media)
- Niveles de castración en 2-4 semanas.
- En general se administran 1 vez por mes. (Hay en existencia formulaciones que permiten administrarse cada dos, tres ó cada 12 meses)

Análogos LH-RH agonistas

- Efecto inicial: estimulación de la liberación de FSH y LH, 8 hs luego de la primera dosis. (causal del “flare” en enfermedad avanzada) Se previene con antiandrógenos 2 – 4 semanas previo al inicio del tratamiento
- Luego: inhibición de la síntesis de los RH para LHRH en la hipófisis.
- Disminución de la síntesis de FSH y LH.
- Disminución de los niveles de Testosterona, 3 a 9 semanas de la primera inyección.

Estrategias para disminuir la producción de andrógenos

Análogos LH-RH (agonistas)

Ventajas

- Fácil administración
- Efecto reversible
- Pueden tener efecto antitumoral directo

Desventajas

- “Tumor flare”
- Crecimiento tumoral luego de suprimir tratamiento.

Análogos LH-RH

Antagonistas

Estrategias para disminuir la producción de andrógenos

Análogos LH-RH (antagonistas)

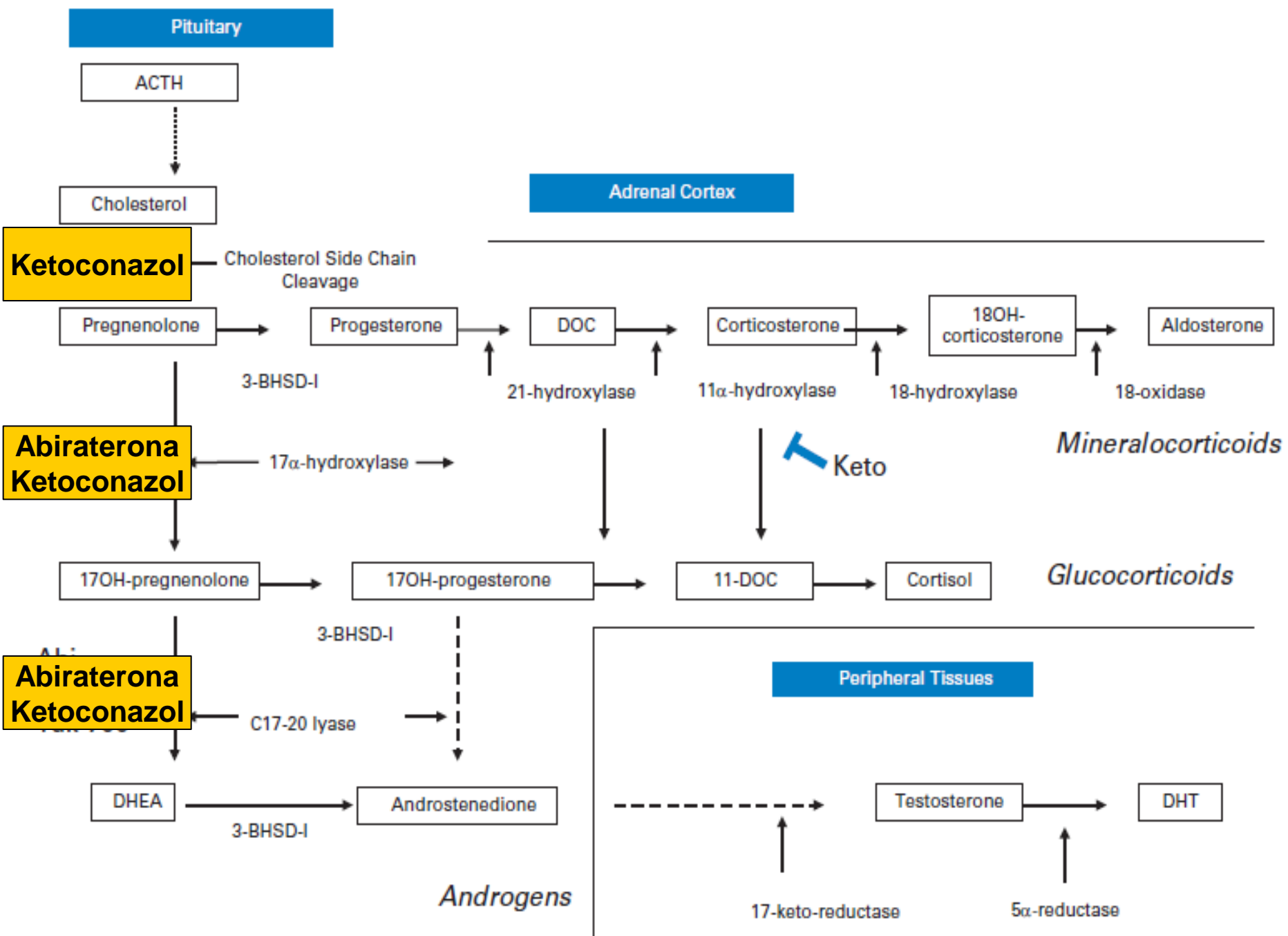
Ventajas

- No produce flare.
- 75% de los pacientes con niveles de castración al día 15 vs 10% con leuprolide.
- No utilizados regularmente en el tratamiento del cáncer de próstata.

Inhibidores periféricos de síntesis de testosterona

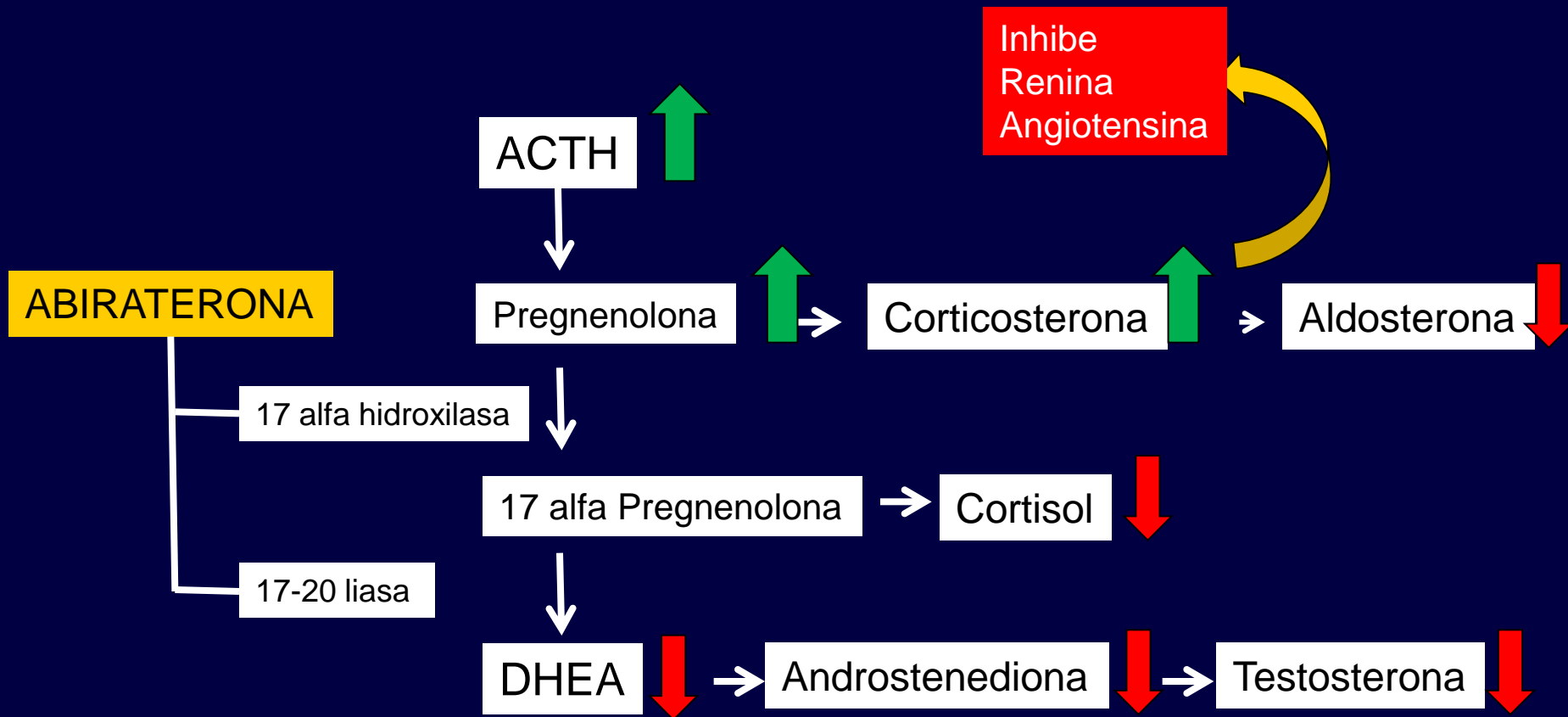
Ketoconazol

Abiraterona



Ketoconazol

- Ketoconazol droga del grupo imidazólico originalmente desarrollada como antifungico
- Dosis en estudios Fase II 800 a 1200 mg administrando hidrocortisona de reemplazo.
- RG 17%, no RC, EE: 50%
- Toxicidad: Nauseas y vómitos 37%,
Hepatotoxicidad
Sequedad de piel.



Abiraterona

- Inhibe CYP17 en forma más potente que Ketoconazol.
- Buena biodisponibilidad oral a dosis de 1000 mg día.
- Vida media 27,6 hs, lo que permite una sola toma diaria.
- No produce insuficiencia suprarrenal, pero eleva ACTH con los consiguientes efectos secundarios (retención hidrosalina, edemas, HTA, hipopotasemia)
- Requiere prednisona 5 -10 mg día para evitar la suba de ACTH (ó inhibidores del RH de los mineralocorticoides)
- Eficacia en población resistente a castración y progresados a docetaxel: RG (↓PSA 50%, HR sobrevida 0,65 (IC 0,54-0,77) mejoría de 4 meses comparado a placebo.

Abiraterona

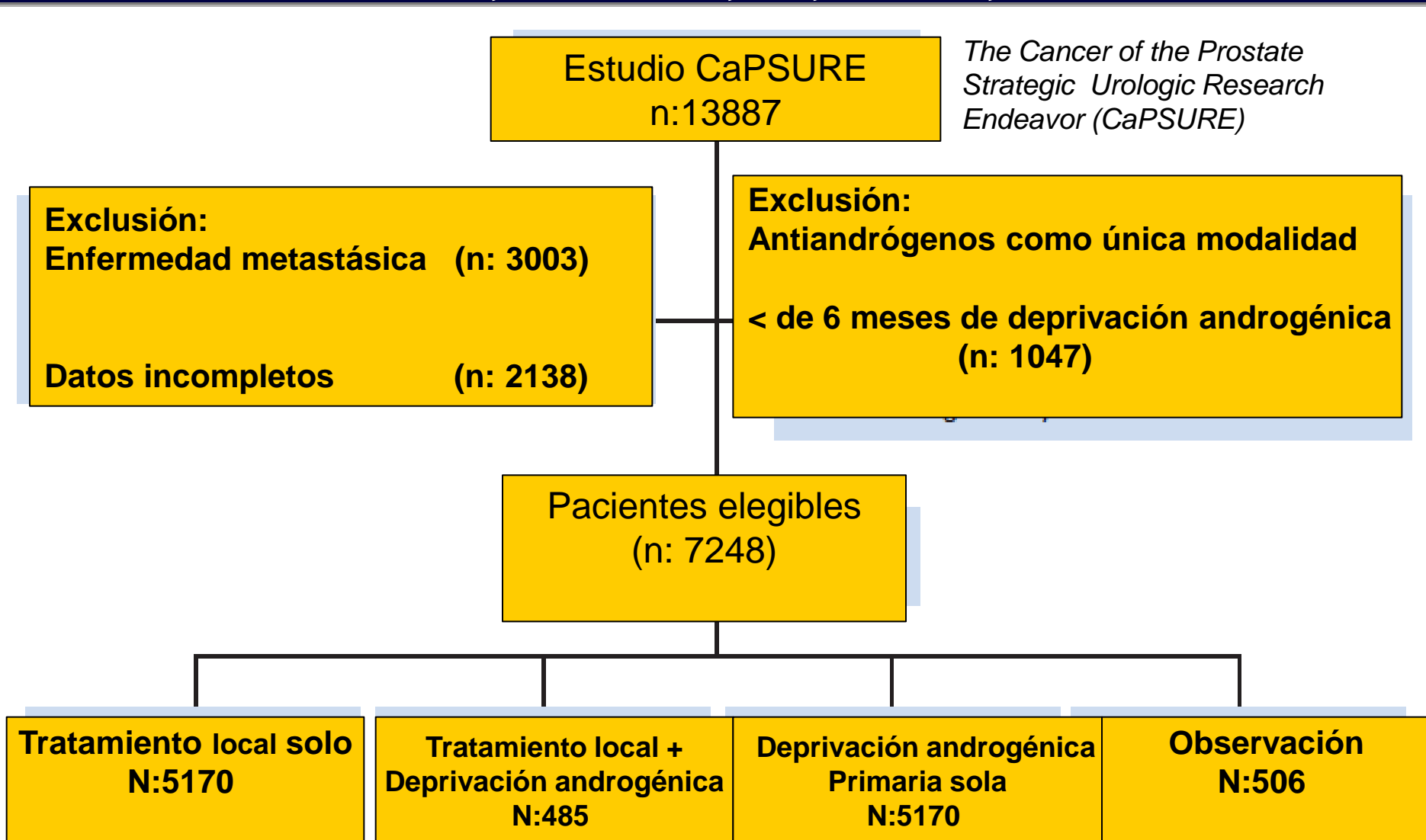
- Es útil en pacientes progresados a HT y en pacientes progresados a quimioterapia.
- Por el momento aprobado su uso para pacientes progresados a Docetaxel *(FDA: 28/4/2011)*
- En curso estudios en fase III en pacientes progresados a HT.

Toxicidad por la terapia de deprivación androgénica

- **Perdida de la libido-Impotencia**
- **Tuforadas, diarrea ó constipación, edemas periféricos, ginecomastia**
- **Osteoporosis**
- **Riesgo cardiovascular**
- **Depresión**
- **Fatiga**
- **Aumento de peso**

Terapia de deprivación androgénica y riesgo cardiovascular

Punnen S., Carroll P et al., JCO,29:3510-16,2011



Terapia de deprivación androgénica (TDA) y toxicidad cardiovascular

The Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE)

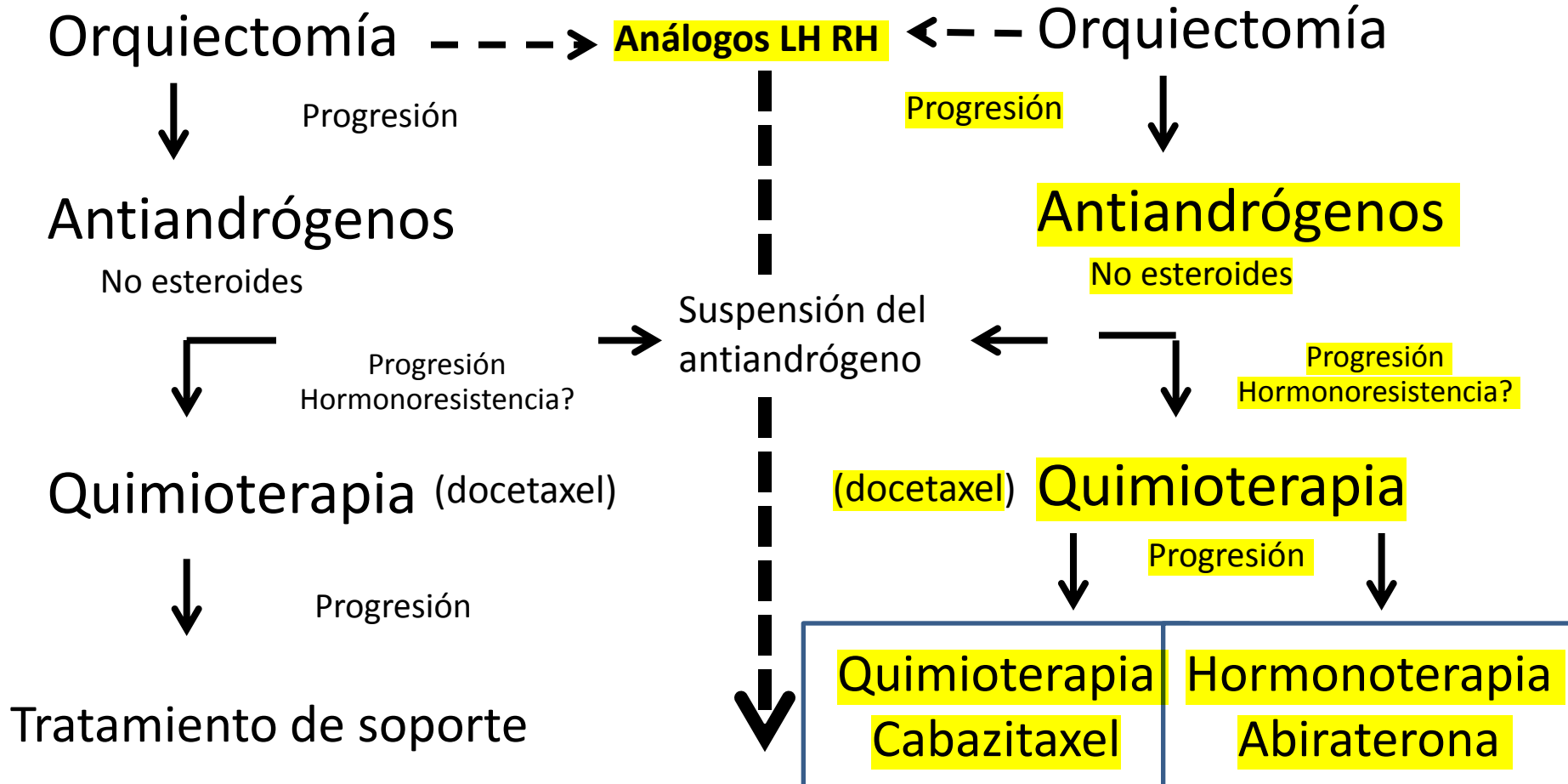
- Hipótesis: Aumento de peso, incremento del tejido graso, hipertrigliceridemia, aumento de LDL, insulinoresistencia.
- Análisis comparando mortalidad causa específica ó por toxicidad CV

No se estableció correlación con TDA y aumento del riesgo de enfermedad CV.

Tratamiento del Cáncer de próstata metastásico

Año 2009

Año 2012



Muchas gracias