

## Tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario

### Treatment of hormone-refractory prostate cancer

Dr. Gustavo Jankilevich

#### INTRODUCCIÓN

La orquiectomía (quirúrgica o farmacológica) ha sido la base del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata no localizado por más de medio siglo, desde que C. Hodges y C. Huggins reportaron y demostraron la relación directa de la dependencia de andrógenos y cáncer.

Tal descubrimiento les valió a los investigadores lograr el Premio Nobel.

Sin embargo, la principal causa de muerte en pacientes con cáncer de próstata es la aparición de clones celulares resistentes a la privación androgénica.<sup>7</sup>

Estas poblaciones celulares crecen a pesar de niveles séricos de testosterona de castración.

La concepción teórica actual afirma que al diagnóstico, el tumor presenta tres fenotipos dominantes: el dependiente de andrógenos, el sensible a andrógenos y el andrógeno-independiente.

El fenotipo dependiente a andrógenos requiere un nivel de andrógenos crítico para su crecimiento y desarrollo (sin dicho estímulo las células mueren).

En este sentido las células tumorales son similares a las células epiteliales normales de la próstata.

El fenotipo sensible a andrógenos no muere con la privación y entran en un estado de quiescencia (*dormant cells*).

Por último, el fenotipo independiente resulta indiferente a los niveles de andrógenos para su crecimiento.

#### *¿Cómo las células independientes de andrógenos emergen durante la terapia ablativa o de castración?*

Es la gran pregunta que intenta ser contestada en las últimas décadas.

Hay dos grandes teorías esbozadas.

Una habla de la *selección* celular y la otra afirma que es la *adaptación* de las células a un microambiente pobre en andrógenos, lo que llevaría a cambios genómicos adaptativos para mantener la supervivencia y llevar a la repoblación.<sup>1,2,5</sup>

Clínicamente, la selección de clones celulares resistente sería el hecho más relevante en forma inmediata luego de la maniobra de castración y la adaptación ocurriría más tarde como un fenómeno de la situación. Las dos teorías no serían mutuamente excluyentes, sino complementarias.

La demostración, de que las células basales del epitelio sobreviven preferencialmente a la castración (en contraste con las células epiteliales secretoras), indicaría que células independientes existen aún en la próstata normal, lo cual corroboraría la hipótesis de la *selección*.<sup>3,4</sup>

Oncólogo Clínico.  
Servicio de Oncología, Hospital  
Durand, Buenos Aires, Argentina.

Se desconoce si la célula *stem* que predomina finalmente, es al inicio, dependiente, sensible o independiente a los andrógenos.

De la misma forma la teoría de la emergencia del fenotipo independiente procede realmente de las células *stem* epiteliales.

Numerosos reportes demuestran mutaciones y amplificación en el receptor de andrógeno, el cual sería una tercera vía de hormonorresistencia a explorar.

*Lo cierto es que la ablación hormonal no logra erradicar todos los grupos celulares tanto a nivel local como metastásico, sugiriendo una resistencia intrínseca o al menos un fenotipo andrógeno sensible.*

### **Pacientes progresados inicialmente al bloqueo androgénico**

Los objetivos generales del tratamiento en los pacientes con un tumor de próstata hormonorrefractario son bien diferentes a los de etapas más tempranas.<sup>6,7</sup>

Dejada atrás la chance curativa inicial o el rescate de recaídas solitarias, la paliación de síntomas pasa a ser la meta primordial.

Entre las diversas maniobras terapéuticas, el uso de agentes quimioterápicos para prolongar la sobrevida era, hasta hace un par de años, una verdadera quimera.

De hecho el uso y tiempo para iniciar quimioterapia en este grupo de pacientes era muy discutido.

Pacientes seleccionados, progresados a un bloqueo androgénico pueden responder a una variedad de terapias hormonales de segunda "línea".

Aminoglutetimida, hidrocortisona, retiro androgénico con flutamida, estrógenos, ketoconazol y combinaciones de estas terapias han logrado respuestas clínicas objetivas del 0 al 25% y respuestas del PSA en el 14-60% de los casos.

Más importante es el hecho de que la duración de la respuesta es pobre (1-4 meses), lo cual debe sopesarse con la probable toxicidad.

La duración de las respuestas con el PSA no sobrepasaron los 2-4 meses en estudios clínicos que compararon el síndrome de retiro androgénico con un antiandrogénico (flutamida, bicalutamida) contra ketoconazol y corticoides.<sup>8</sup>

La evidencia demuestra que bajas dosis de prednisona pueden mejorar la situación clínica de grupos específicos de pacientes.<sup>22</sup>

Una comparación aleatorizada directa entre prednisona (5 mg, 4 veces por día) versus flutamida (250 mg tres veces por día) en pacientes progresados a castración clínica o quirúrgica, no demostraron diferencias en sobrevida, pero mejoría sintomática a favor del uso de corticoides.<sup>9,10</sup>

La correcta evaluación de éstas y otras opciones (como los estrógenos), en este contexto, es de rigor en los pacientes candidatos a recibir agentes quimioterápicos.

*Sin embargo, existe un grupo de pacientes que puede responder por tiempo prolongado a una de estas maniobras, por lo que debe tenerse esto en cuenta antes de adoptar tratamientos más agresivos y compartir dicha información con ellos.*

### **Tratamiento de pacientes con enfermedad hormonorrefractaria**

Es de rigor obtener niveles de testosterona plasmática antes de juzgar a un paciente como hormonorrefractario.

Debe tenerse en consideración que en pacientes con tumores sensibles a andrógenos, la respuesta es clínica y el descenso del PSA elocuente.

En cambio, en el escenario de la hormonorresistencia, se considera respuesta al descenso de *al menos* 50% del PSA frente al de base y *al menos* no cambios en los estudios por imágenes.<sup>23</sup>

En este contexto, hasta el 2004 las opciones comprendían corticoides asociados con mitoxantrona.<sup>11,19</sup>

La quimioterapia no había logrado aumentar la sobrevida frente a corticoides solos y las expectativas de la comunidad médica hacia esa forma de tratamiento era escasa.

Ninguno de los diferentes estudios había logrado ventajas, su valor radicaba el alivio del dolor y la mejoría en la calidad de vida.

Por si fuera poco, ante la falta de beneficio en sobrevida, la toxicidad de la quimioterapia limitaba aún más el uso de esta forma de tratamiento.

Debe recordarse que pacientes añosos, poseen un sinnúmero de alteraciones clínicas asociadas que pueden ser más problemáticas que el mismo tumor y limitar la indicación de citotóxicos.

Estudios no aleatorizados habían demostrado que vinorelbine, docetaxel, paclitaxel y otros agentes obtenían resultados prometedores.

Sin embargo, la falta de estudios bien diseñados y sobre todo la falta de beneficio en sobrevida restringían su uso.<sup>12</sup>

El uso de analgesia, radioterapia sobre zonas dolorosas y bifosfonatos terminan de enmarcar las diferentes opciones terapéuticas.<sup>20,21</sup>

### **El docetaxel como nuevo estándar**

Los frutos de varios años de trabajo se vislumbraron con la presentación y posterior publicación de dos estudios que consolidaron al docetaxel como nuevo estándar.<sup>13,14</sup>

El estudio TAX 327 comparó 1.006 pacientes aleatorizados a tres ramas, docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 sema-

nas) docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup> semanal por 5 semanas cada 6 semanas) y mitoxantrona (12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas).

Todos los pacientes recibieron prednisona oral (5 mg dos veces al día).

Luego de un seguimiento de 21 meses, la sobrevida global fue superior para la rama de docetaxel trisemanal contra las otras (50%), docetaxel semanal (43%) y mitoxantrona (40%, *hazard ratio* [HR] for death = 0,76). Sobrevida mediana 18,9 meses docetaxel / prednisona trisemanal vs. 17,4 meses para docetaxel semanal vs. 16,5 meses para la mitoxantrona/prednisona (P = .009).

No hubo diferencias entre la rama con docetaxel semanal vs. mitoxantrona.

Por último, el descenso de PSA y scores de calidad de vida fue superior para las ramas con docetaxel. (P = .009).

Al analizar la toxicidad, ésta fue superior en el grupo con docetaxel trisemanal, sobre todo en la neutropenia grave y neutropenia febril.

El estudio del SWOG 99-16 aleatorizó 674 pacientes comparando docetaxel/estramustina vs. mitoxantrona / prednisona. Luego de un seguimiento de 32 meses la sobrevida media favoreció a la rama con taxanos con 17,5 meses vs. 15,6 meses (P = .02).

Al igual que el estudio TAX 327, el descenso de PSA fue superior con docetaxel.

Una preocupación vislumbrada en el estudio, es que la toxicidad de la rama con docetaxel fue acentuada en la combinación con estramustina.

En efecto, la combinación tuvo mayores efectos adversos cardiovasculares y gastrointestinales.

El aumento de sobrevida, calidad de vida y mayor descenso de PSA, convirtió al docetaxel trisemanal en el nuevo estándar, desplazando a la mitoxantrona.

### ¿Cuál es el rol de la estramustina?

Dado que la diferencia en eficacia con o sin estramustina no ha variado en ambos regímenes, algunos investigadores cuestionan su rol. Sin embargo y pese a su toxicidad, hasta que un estudio bien diseñado lo demuestre, la asociación con docetaxel y estramustina es una de las combinaciones que han demostrado efectividad.

Debe recordarse que en ambos estudios todos los pacientes poseían una buena condición clínica y metabólica y que para ese subgrupo se demostró ventajas y beneficios. Mas del 85% de los pacientes poseían enfermedad ósea y menos del 15% enfermedad visceral (hepática).

No se hallaban comprendidos pacientes con historia de fenómenos tromboembólicos ni ascitis. Tampoco se permitieron pacientes con neuropatía periférica.

Al momento de entrar al estudio, el dolor óseo era leve o moderado en la mayoría de los pacientes incluidos.

De tal forma no debiera trasladarse el uso de agen-

tes quimioterápicos a personas en mal estado general o con trastornos graves clínicos o de laboratorio.

El riesgo de toxicidad por las drogas quimioterápicos puede exceder el beneficio buscado. La selección adecuada en cada caso es crucial.

### ¿Cuál es el rol actual de la mitoxantrona?

Esta droga ha demostrado ser muy efectiva en el control de los dolores óseos, pero no puede afirmarse actualmente que sea una segunda chance de tratamiento.

Otro tipo de agentes quimioterápicos resolverán esta cuestión en los próximos años.

### Más allá del docetaxel

Con el docetaxel como nuevo estándar, las combinaciones con otras drogas se ha convertido en una consecuencia lógica.

El agregado de carboplatino o exisulind (emparentado con el sulindac) a la combinación con docetaxel/estramustina no ofrecieron ventajas y sí más toxicidad.<sup>15</sup>

Otras combinaciones se hallan en estudio.

Entre ellas merece mención los prometedores resultados del agregado de bevacizumab (un anticuerpo humanizado contra el VEGF-factor de crecimiento endotelial vascular) al régimen de docetaxel estramustina.

El agregado del anticuerpo aumentaría la tasa de respuestas y sobrevida, aunque tales hallazgos deben ser reproducidos en un estudio Fase III.<sup>16</sup>

Una plétora de nuevos agentes se hallan bajo estudios clínicos.

Entre ellos tenemos a las epotilonas, las cuales poseen un mecanismo de acción similar al docetaxel, ya que inducen inhibición de la actividad de los microtúbulos, con paro en mitosis y desencadenamiento de la apoptosis en la fase G<sub>2</sub>/M del ciclo celular.

Si bien los resultados son prometedores, también pueden considerarse como prematuros

Nueva evidencia se aguarda con interés para delinear su verdadera utilidad clínica.<sup>17</sup>

Otro ejemplo lo constituyen los complejos de coordinación de platino.

Estas drogas interfieren con la replicación y transcripción del ADN, produciendo apoptosis.

De ellas, sólo el satraplatino, una droga oral, ha demostrado actividad cierta en el cáncer de próstata. Un estudio aleatorizado comparó satraplatino/prednisona contra prednisona sola.

Sin embargo, el estudio fue detenido prematuramente por la diferencia a favor de la rama combinada en el control de síntomas, no permitiendo llegar a un número de casos que permitiera medir diferencia significativa en sobrevida global.

La rama combinada demostró aumento en el tiempo a la progresión (5,2 vs 2,5 meses) ( $P = .023$ ) y mayor tasa de respuesta del PSA (33,3% vs 8,7%) ( $P = .046$ ).<sup>18</sup>

Un estudio confirmatorio con más de 900 pacientes ha sido terminado y se aguarda el análisis definitivo.

Valga el comentario del espectro de nuevos horizontes que se les ofrece a estos pacientes, desde análogos de la vitamina D, vacunas, anticuerpos monoclonales, antiangiogénicos orales (sorafenib), antagonistas de receptores del endotelio (atrasentán), vacunas, etc.

Es de esperar que en los próximos años estas moléculas y compuestos sean confrontados con las combinaciones de docetaxel y ofrezcan mejores perspectivas para nuestros pacientes.

Otro nuevo horizonte son los pacientes con mal estado general, o bien con complicaciones metabólicas.

En ellos, no se ha demostrado tratamiento de valía aún y son un grupo importante de sujetos en los que no se ha evaluado todavía el uso de agentes.

Para ellos el soporte paliativo clínico y humano es la mejor estrategia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Craft N, Chhor C, Tran C, y col.: Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process. *Cancer Res* 1999; 59:5030.
2. Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ, y col.: Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50:2275.
3. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, y col.: Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol* 1998; 160:2381.
4. Bui M, Reiter RE.: Stem cell genes in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17:391.
5. Isaacs JT.: The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26:263.
6. Scher HI, Heller G.: Clinical states in prostate cancer: towards a dynamic model of disease progression. *Urology* 2000; 55:323.
7. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, y col.: Natural history of progression to metastases and death from prostate cancer in men with PSA recurrence following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281:1591.
8. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, y col.: Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22:1025-33.
9. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, y col.: Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7:590-597.
10. Fosså SD, Slee PH, Brausi M, y col.: Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19:62-71.
11. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, y col.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996; 14:1756-1764.
12. Millikan RE: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999; 26 : 185-191.
13. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, y col.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-1512.
14. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, y col. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-1520.
15. Dawson NA, Halabi S, Biggs DD, Kelly WK, Small E.: A phase II study of estramustine (E), docetaxel (D), and exisulind in hormone-refractory prostate cancer (HRPC): toxicity results of CALGB 90004. Program and abstracts of the 2005 Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium; February 17-19, 2005; Orlando, Florida. Abstract 289.
16. Picus J, Halabi S, Rini B, y col.: The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): initial results of CALGB 90006. Program and abstracts of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31 - June 3, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 1578.
17. Bollag DM, McQueney PA, Zhu J, y col.: Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Res.* 1995; 55:2325-2333.
18. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, y col.: Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology.* 2005; 68:2-9.
19. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L.: Phase III study of Mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:2439-2443.
20. Oades GM, Coxon J, Colston KW.: The potential role of bisphosphonates in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5:264-572.
21. Saad F, Gleason DM, Murray R, y col.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-1468.
22. Fakih M, Johnson CS, Trump DL.: Glucocorticoids and treatment of prostate cancer: a preclinical and clinical review. *Urology* 2002; 60:553-561.
23. Bublely GJ, Carducci M, Dahut W y col.: Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical Trials in Androgen-Independent Prostate Cancer: Recommendations From the Prostate-Specific Antigen Working Group, *J Clin Onco*, 1999; 3461-3467.