

Experiencia preliminar con quimioterapia de inducción basada en docetaxel y estramustina en cáncer de próstata andrógeno-independiente

Preliminary experience with induction chemotherapy based on docetaxel and estramustine for androgen-independent prostate cancer

Dres. González Morales, M.;
Montes de Oca, L;
Becher, E;
Borghi, M;
De Cristóforo, O;
Hernández Morán, J;
Lewi, D;
Chernobilsky, V.

Introducción y Objetivos: El objetivo de este ensayo es analizar la eficacia de la quimioterapia (QMT) de primera línea basada en docetaxel y estramustina en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI).

Material y Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 9 pacientes con CPAI tratados desde 03/2003 hasta 07/2005. Los pacientes eran *naïve* para QMT con al menos 1 sitio metastásico documentado, performance score de 0 a 2 y habían recibido al menos entre 2 y 8 ciclos de QMT. El promedio de edad fue de 69 años y el PSA pre-QMT osciló entre 22 y 649 ng/ml. El estadio clínico inicial y el *Gleason* también fueron valorados.

Todos los pacientes recibieron el mismo esquema cada 21 días de docetaxel 70 mg/m² más estramustina 280 mg cada 6 horas por 5 dosis.

Se evaluó la respuesta clínica y bioquímica cada 6 semanas y se analizó el grado de respuesta: parcial (RP), completa (RC), del PSA, enfermedad estable o progresión y el tiempo de progresión.

Resultados: De los 9 pacientes, dos presentaron RC bioquímica, 3, RP y 4 tuvieron progresión intra-tratamiento. Cinco de los nueve pacientes tuvieron remisión clínica completa (control del dolor). La duración media de la respuesta terapéutica varió entre 4 y 11 meses. Fallecieron tres pacientes por progresión tumoral.

Conclusión: Los resultados preliminares en esta reducida serie de pacientes son alentadores y justifican la continuidad del estudio. Los hallazgos demuestran la inequívoca eficacia de la QMT en el tratamiento del CPAI. Por lo tanto, es una alternativa válida y prometedora.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata andrógeno-independiente; Quimioterapia; Docetaxel.

Introduction and Purpose: This paper intends to analyze the effectiveness of first line chemotherapy based on docetaxel and estramustine in androgen-independent prostate cancer patients.

Material and Methods: Retrospective analysis of 9 androgen-independent prostate cancer patients treated from 03/2003 through 07/2005. Patients were chemotherapy-naïve, with at least 1 documented metastatic site, performance score of 0 to 2 and had received at least 2 to 8 chemotherapy cycles. Average age was 69 and PSA prior to chemotherapy ranged between 22 and 649 ng/ml. The initial clinical stage and *Gleason* score were also considered.

All patients received the same scheme every 21 days of docetaxel 70 mg/m² plus estramustine 280 mg every 6 hours for 5 doses.

Clinical and biochemical response was evaluated every 6 weeks, and the degree of partial response (PR), complete response (CR), PSA, stable disease or progression and the progression time were analyzed.

Results: Out of 9 patients, two had biochemical CR, 3 had PR and 4 had intra-treatment progression. Five out of nine patients had complete clinical remission (pain control). The average length of therapeutic response ranged from 4 to 11 months. Three patients died out of tumor progression. **Conclusion:** Preliminary results in this reduced series of patients are encouraging and warrant continuing this study. Findings show the undoubted effectiveness of chemotherapy to treat androgen-independent prostate cancer. Thus it is a valid and promising alternative.

KEY WORDS: Androgen-independent prostate cancer; Chemotherapy; Docetaxel.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el principal diagnóstico de cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte por esta enfermedad en EE.UU. A nivel mundial es el cuarto en frecuencia, con tasas de incidencia y mortalidad que varían ampliamente según los países y las razas¹.

Con los nuevos métodos de *screening* y la disponibilidad de mejores tratamientos se ha modificado considerablemente la incidencia, el estadio al momento del diagnóstico y la mortalidad de esta afección¹.

El riesgo de padecerlo aumenta con la edad, el 75% de los casos se diagnostican luego de los 65 años; sin embargo, la incidencia en hombres más jóvenes ha aumentado en gran medida a partir de la introducción de métodos como el PSA^{1,2}.

Se estima que, a los 80 años, el 70% de los varones tendrá alguna evidencia histológica de malignidad a nivel prostático. Sin embargo, muchos de estos tumores jamás llegan a la fase clínica de la enfermedad².

La gran mayoría de los hombres son diagnosticados en un estadio localizado, por lo cual pueden ser considerados candidatos para una terapia definitiva; sin embargo, la probabilidad estadística de recurrencia bioquímica a 10 años se acerca al 25%.

En la actualidad el 15% se presenta con una enfermedad metastásica al momento del diagnóstico³.

Cuando la forma de presentación inicial es una enfermedad avanzada la supresión androgénica con análogos LHRH, o la castración quirúrgica, acompañada o no del uso de antiandrogénos, sigue siendo la terapia de primera línea a utilizar. Lamentablemente, la terapia hormonal (TH) es paliativa y disminuye los niveles de PSA en 70 a 80% de los casos con una media de duración de 12 a 24 meses.

En los hombres donde la enfermedad progresa el intento de supresión de antiandrogénos (*withdrawal*)^{4,5} resulta en una disminución transitoria del PSA de un 15 a un 30%, con una duración que varía entre 6 y 8 semanas. El mecanismo exacto de esta disminución todavía no puede explicarse de manera comple-

ta, una posibilidad es la mutación en el receptor androgénico^{6,7}.

La manipulación hormonal de segunda línea utilizando drogas como el ketoconazol, la hidrocortisona, prednisona o dietilbestrol (DES) muestra respuestas subjetivas en el 25% de los pacientes con una duración promedio de 4 meses^{8,9}.

El cáncer de próstata es un modelo primario de tumor hormono-dependiente, pero como mencionamos anteriormente el efecto suele ser temporáneo y paliativo. El desarrollo de un estado de hormono-independencia o refractariedad es un fenómeno irreversible que se produce dentro de un tiempo casi predecible luego de iniciada la supresión androgénica¹⁰.

El mecanismo exacto de las modificaciones fenotípicas de las células tumorales todavía no ha sido resuelto completamente, a pesar del progreso continuo de la biología celular y molecular; por lo tanto, la hormono-independencia (HI) del cáncer de próstata sigue siendo tema de estudio.

Durante el desarrollo inicial del cáncer se pueden identificar células neoplásicas con un fenotipo de HI, y a medida que la enfermedad progresa y se evidencian clínicamente metástasis a distancia la suma o acumulación de estas células HI alcanza proporciones críticas.

Se identificaron numerosos acontecimientos biológicos durante la progresión de la enfermedad que podrían explicar esta independencia androgénica. Estos acontecimientos estarían dados por cambios fenotípicos a nivel celular, modificación en la expresión de antígenos celulares, así como cambios en el patrón de crecimiento y en las vías de diferenciación. Se agregan también mutaciones en genes supresores del desarrollo tumoral; expresión de oncogenes que afectan la delicada relación en el control de crecimiento, proliferación y muerte celular; aumento en la angiogénesis tumoral y mutaciones en los genes que codifican los receptores de andrógenos.^{4,10}.

Ante la presencia de andrógenos, el crecimiento neoplásico depende de la velocidad de proliferación

celular que supere a la muerte celular. La supresión androgénica afecta básicamente sobre todo la velocidad de muerte celular al inducir un desvío de la cascada apoptótica. A medida que el tumor avanza, el umbral para la apoptosis disminuye de manera progresiva, hasta que la proliferación supera la muerte celular. Esto marca un incremento de células independientes de los andrógenos que finalmente terminan dominando la situación biológica del cáncer^{9,10}.

Cada vez se demuestran más cambios en las vías de diferenciación y en la participación de varios factores de crecimiento peptídico, como el factor de crecimiento epidérmico, la familia de los factores de crecimientos insulina-símiles, factor de crecimiento derivado de los fibroblastos y otros, además de citocinas secretadas por las células estromales.

Al demostrarse la importancia de estos últimos elementos en el crecimiento del cáncer de próstata hoy se focalizan los esfuerzos terapéuticos en el desarrollo de nuevos fármacos.

Esta observación ha llevado a concentrar los esfuerzos en el uso de drogas quimioterápicas tanto *in vitro* como *in vivo*, con el uso de un solo agente o combinación de dos o más para el tratamiento del cáncer de próstata hormono-independiente (CPHI)¹¹.

Clínicamente el CPHI, revela un aumento de los niveles de PSA, como primera manifestación de progresión de la enfermedad. No se conoce a ciencia cierta cuánto tiempo después de esta elevación aparecen las metástasis. La afectación ósea es la más frecuente y al menos el 10% de estos pacientes tiene metástasis viscerales, mientras que el 20% tiene enfermedad ganglionar demostrable^{3,10}.

Ante el estado de hormono-refractoriedad y progresión de la enfermedad, a partir de los 90 la quimioterapia (QMT) citotóxica encuentra un rol.

Antes del inicio de la quimioterapia es importante valorar los factores pronósticos más frecuentes en este tipo de pacientes como son el estado funcional, la hemoglobina basal, los sitios o focos de metástasis, el tiempo de supresión androgénica hasta el inicio de la quimioterapia, el PSA basal pre-QMT^{8,10,11}. Los factores pronósticos nos ayudan a identificar aquellos pacientes que serán los mejores candidatos u obtendrán los mejores resultados con nuevas modalidades terapéuticas que se encuentran en desarrollo¹².

En el 2003 el Centro de Urología inició un ensayo prospectivo empleando quimioterapia basada en docetaxel asociado con estramustina como terapia de inducción o primera línea en el CPHI.

El docetaxel, miembro de la familia de los taxanos, ha mostrado recientemente tener una marcada activi-

dad citotóxica tanto como agente único como en combinación.

Esta droga actúa a través de la inducción de vías apoptóticas de muerte celular de manera independiente al p53.

La actividad antineoplásica del docetaxel se da de dos maneras, una inhibiendo la depolimerización microtubular y la otra, induciendo la fosforilación del bcl2 que fuerza la continua activación de la cascada apoptótica. Además, inhibe la expresión de la proteína bcl-xl, y de su ARN mensajero que tiene acción anti-apoptótica¹¹.

El docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina beta en los microtúbulos estables inhibiendo su depolimerización, lo que conduce a un marcado descenso de la tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos. Se ha comprobado *in vitro* que docetaxel altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular. El docetaxel mostró ser citotóxico, *in vitro*, frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas, en ensayos por clonación. El docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además, se mostró activo en algunas, pero no en todas, las líneas celulares que expresan la p-glicoproteína codificada por el gen de resistencia a diversas drogas. *In vivo*, docetaxel es un agente no catalogable y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral experimental frente a injertos tumorales murinos y humanos^{4,5,11}.

En cuanto a la asociación de estramustina, ésta es una mostaza nitrogenada combinada con estradiol que fue originalmente sintetizada como agente alquilante para actuar sobre el receptor de estrógenos en las células tumorales. Se sabe que como agente único tiene poca actividad, con una tasa de respuestas globales del 20%. Posee también un efecto citotóxico a través de su interacción con los microtúbulos celulares^{5,13}.

El fosfato de estramustina (EMP) es la única droga antitumoral con doble acción. La estrona y el estradiol son productos del metabolismo del EMP y han demostrado tener actividad antigonaotrófica, que redundante en una disminución marcada en los niveles de testosterona (T).

La estramustina, el metabolito citotóxico producido por la desfosforilación del compuesto original, se convierte en estromustina, ambos con efectos antimitóticos en las células tumorales.

Estos efectos dependen de una inhibición en la formación de microtúbulos durante la metafase y

una ruptura de los microtúbulos en la interfase celular. Los efectos en los microtúbulos han sido también demostrados en injertos de tumores prostáticos humanos *in vivo*. Se ha comprobado que la inhibición de la polimerización de los microtúbulos se debe a una interacción directa con la tubulina. En resumen, se ha demostrado una interacción entre la estramustina y las proteínas asociadas con los microtúbulos (MAP's). Además modula la función de la glicoproteína -P en las líneas celulares resistentes, por lo tanto se incrementa la acumulación intracelular de la droga y se aumenta la citotoxicidad cuando se administra en forma concomitante como en los esquemas con docetaxel, paclitaxel, vinblastina, etopósido y doxorubicina^{13,14}.

El objetivo primario de este ensayo fue evaluar la eficacia del programa de QMT de docetaxel y estramustina en las siguientes variables: respuesta global, respuesta del PSA, sobrevida libre de progresión metastásica y sobrevida global. En este informe se detallan los resultados preliminares de nuestro estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los nueve pacientes recibieron como mínimo dos ciclos de quimioterapia; por lo tanto, todos fueron evaluables para respuesta terapéutica.

Criterios de selección de pacientes: Aquellos pacientes seleccionados para este estudio presentaron un adenocarcinoma prostático, diagnosticado histológicamente por el mismo patólogo. Todos fueron catalogados como pacientes hormono-refractarios o independientes. Hemos definido como hormono-refractariedad a las siguientes situaciones.

Progresión bioquímica, local o metastásica de la enfermedad en al menos un sitio a pesar de la instau-

ración de un tratamiento de castración quirúrgica o bioquímica, esta última por análogos LHRH o antiandrogénos, solos o combinados^{15,16}.

Aquellos pacientes tratados con antiandrogénos presentaron la progresión de la enfermedad a pesar de su suspensión (*withdrawal*).

Característica de la cohorte: En el Centro de Urología CDU en el período comprendido entre marzo de 2003 y julio de 2005 se evaluaron y trataron nueve pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata hormono-refractario con edades comprendidas entre 46 y 80 años. La selección de pacientes fue independiente del score de Gleason combinado, el volumen tumoral, el estadio tumoral, el valor del PSA inicial, así como el tratamiento inicialmente escogido.

Los pacientes fueron seguidos mediante laboratorio sanguíneo completo con PSA y evaluación clínica con examen dígito-rectal trimestral. Semestralmente se solicitaron tomografía o resonancia nuclear magnética abdominopelviana y centellograma óseo corporal total.

Todos los pacientes presentaron un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance score (Apéndice 1)¹⁷ de entre 0 y 2, niveles de hemoglobina mayor de 10 mg/dl, más de 100.000 plaquetas, leucocitos de más de 3000/ml, niveles normales de urea y creatinina y hepatograma normal previo a la QMT.

Los pacientes recibieron tratamiento con análogos LHRH y/o antiandrogénos previo a la quimioterapia con una duración promedio de 49,8 meses. Tres pacientes recibieron corticoides por un lapso de tres meses.

Las características de la cohorte estudiada se describen en la Tabla 1.

Evaluación pre y postratamiento: Todos los pacientes debían tener al menos un sitio metastásico demostrable. Se registraron además los niveles de PSA pre-QMT y pos-QMT, así como el período libre de pro-

Edad	ECOG	ESTADIO	GLEASON	PSAi	Tto. local	PLE	Tto. hormonal
76	1	T3N0M0	4+3	140 ng/ml	Rt3d	24ms	24 meses
80	1	T3NxM1	4+4	52 ng/ml	No	no	29 meses
46	1	T4N1M1	3+4	22 ng/ml	PR + Rt3d	7 ms	7 meses
73	2	T3bN0M0	3+4	80 ng/ml	Rt	96 ms	108 meses
75	1	T3N0M0	4+4	102 ng/ml	Rt3d	12 ms	84 meses
73	1	T2N0M0	3+3	120 ng/ml	Rt3d	63 ms	84 meses
66	1	T2bN0M0	4+3	14 ng/ml	Rt3d	3 ms	17 meses
75	0	T2bN0M0	5+3	34 ng/ml	PR	48 ms	72 meses
59	1	T2N0M0	4+4	14 ng/ml	PR	23 ms	24 meses

Tabla 1. Características de la cohorte. PR: prostatectomía radical, Rt3d: radioterapia prostática tridimensional conformada, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, performance score, PSAi: Antígeno prostático específico inicial, PLE: período libre de enfermedad.

gresión (PLP) y la sobrevida, como se muestra en la Tabla 2.

Plan de tratamiento quimioterápico: Se realizaron entre dos y ocho ciclos (promedio de cinco ciclos) de docetaxel 70mg/m² por vía endovenosa asociado con estramustina 280 mg oral cada 6 horas por 5 dosis, todo cada 21 días.

Se definió como respuesta completa (RC) al tratamiento a la desaparición de toda evidencia de enfermedad de los sitios mesurables o valores de PSA menores de 4 ng/ml y como respuesta parcial (RP) a la reducción del diámetro de las lesiones en los sitios mesurables y/o la disminución en un 50% del valor del PSA, sin aparición de nuevas lesiones o empeoramiento de las ya existentes^{4,5}.

Método estadístico: Se empleó la prueba no paramétrica de Rangos Señalados de Wilcoxon, intervalo de confianza del 95% de Variación Porcentual Promedio y la Función de Sobrevida.

RESULTADOS TERAPÉUTICOS

Dos pacientes (22%) presentaron remisión completa (RC) bioquímica, dada por la normalización del PSA. Tres tuvieron remisión parcial (RP) bioquímica (33%). Cinco presentaron respuesta clínica (55,5%) determinada por disminución del dolor, evaluado por la escala análoga visible de la OMS.

La tasa global de respuesta fue del 55,5%. La duración media de la respuesta en los pacientes que presentaron RC y RP se extendió de 4 a 12 meses (promedio de 4,6 meses). De los nueve pacientes, 6 continúan en la actualidad con vida (66,6%).

Se realizó el análisis estadístico de 9 casos con cáncer de próstata hormono-refractario tratados con quimioterapia. Se presentan las estadísticas descriptivas de las variables: edad, PSA inicial, Período libre de enfermedad (PLE), tiempo de hormonoterapia, PSA

pre-quimioterapia, PSA pos-quimioterapia, período libre de progresión (PLP), sobrevida y variación porcentual promedio de PSA pre vs. pos-quimioterapia. Se calculó el Intervalo de Confianza (IC) de 95% de la Variación Porcentual Promedio de PSA pre vs. pos-quimioterapia.

Se compararon las medias de PSA pre vs. pos-quimioterapia mediante la Prueba no paramétrica de Rangos Señalados de Wilcoxon. Se graficaron la Función de Sobrevida luego de quimioterapia (Kaplan y Meyer) y la Variación de PSA pre vs. pos-quimioterapia.

El PSA diferencial porcentual significa que luego de la quimioterapia hubo una caída del 23,19% en el PSA.

Variación Porcentual PSA Prequimio vs. Posquimio

IC (95%)= -84,92 < > 38,54

PSA Prequimio vs. PSA Posquimio

Prueba de los Rangos Señalados de Wilcoxon;

Z= -1,125; p=.26

Comparación de PSA: No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de PSA pre y pos-quimioterapia.

DISCUSIÓN

El 55,5% de las respuestas globales obtenidas se extrapola a los resultados de otros ensayos de docetaxel, así como también la tasa de respuesta del PSA (completa 22% y parcial 33%), de respuesta clínica y de duración del período libre de progresión metastásico.

Es importante destacar el surgimiento de este esquema de tratamiento, haciendo un revisión de otros regímenes y sus resultados.

El primer estudio en demostrar la utilidad de la QMT fue reportado por Tannock y col.¹⁸. Este ensayo Fase III comparó prednisona y mitoxantrona vs. prednisona como agente único. Globalmente el régimen empleando prednisona y mitoxantrona generó mejorías significativas

Sitios metastásicos	PSA pre-QMT	PSA pos-QMT	PLP
Óseo-linfoganglionar	649 ng/ml	36 ng/ml	6 meses
Óseo	269 ng/ml	438 ng/ml	1 mes
Óseo	245 ng/ml	96 ng/ml	4 meses
Óseo-loco-regional	209 ng/ml	3 ng/ml	6 meses
Hígado-óseo-linfoganglionar	433 ng/ml	500 ng/ml	1 mes
Óseo-loco-regional-linfoganglionar	22 ng/ml	38 ng/ml	1 mes
Óseo-linfoganglionar	104 ng/ml	190 ng/ml	4 meses
Óseo	83 ng/ml	3 ng/ml	12 meses
Óseo-loco-regional-linfoganglionar	333 ng/ml	26 ng/ml	7 meses

Tabla 2. Datos de sitios metastásicos, valores de PSA pre y pos-QMT y período libre de progresión.

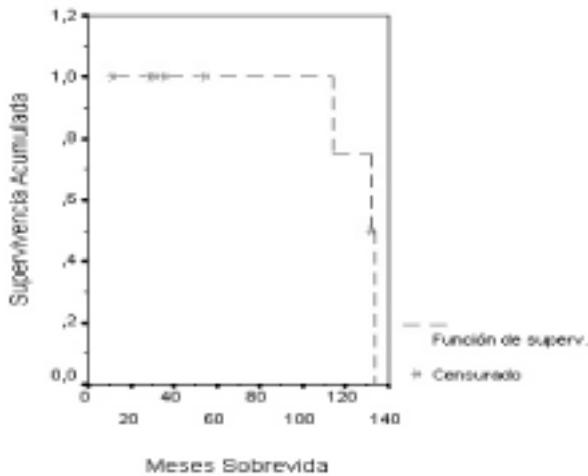


Gráfico 1. Función de supervivencia luego de la quimioterapia (Kaplan y Meyer)

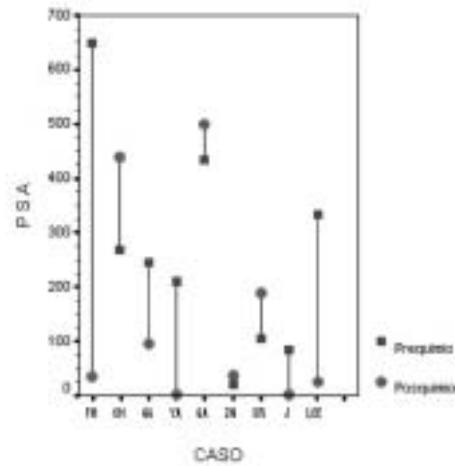


Gráfico 2. Variación de PSA pre vs. pos-quimioterapia

de la respuesta analgésica (29% vs. 12%) y un incremento en la duración de la respuesta (43 vs. 18 semanas).

En el estudio posterior presentado por *Kantoff y col.*¹⁹ se randomizaron pacientes con tumores hormono-refractarios para recibir hidrocortisona o hidrocortisona y mitoxantrona; el objetivo primario del estudio fue evaluar la supervivencia global. No se documentó diferencia en la supervivencia media global entre hidrocortisona y mitoxantrona vs. hidrocortisona (12,6 vs. 12,3 meses); pero sí se confirmó al igual que en el ensayo de *Tannock* que la adición de mitoxantrona producía una mejoría apreciable en el control del dolor.

Basada en estos hallazgos la administración de drogas y alimentos de EE.UU. (FDA) aprobó la mi-

toxantrona como agente paliativo en el tratamiento de la enfermedad metastásica sintomática, pero la introducción de los taxanos a mediados de los 90 fue el determinante para reconocer el potencial real de la QMT en el adenocarcinoma de próstata metastásico andrógeno-independiente. En el ensayo inicial de *Oh y col.*²⁰ se emplearon taxanos en combinación. En ese estudio Fase II la asociación docetaxel y estramustina produjo una tasa global de respuesta de 45 a 82% superior a la observada con docetaxel como agente único.

Las conclusiones de los ensayos Fase II condujeron al diseño de dos estudios de Fase III prospectivos. *Petrylak y col.*²¹ confrontaron docetaxel combinado con

	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
EDAD	69,22	73,00	10,74	46	80
PSA Inicial	64,22	52,00	47,98	14	140
Período libre de enfermedad	30,67	23,00	32,27	0	96
Tiempo en HT	49,89	29,00	36,90	7	108

Tabla 3. Descriptiva de edad, PSA inicial, PLE y tiempo de la hormonoterapia (HT)

	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
PSA Prequimio	260,78	245,00	194,23	22	649
PSA Posquimio	147,78	38,00	191,72	3	500
PSA Dif Porcentual	-23,19	-60,82	80,31	-98,6	82,7
PLP.	4,67	4,00	3,61	1	12

Tabla 4. Descriptiva de PSA pre-QMT, pos-QMT, PSA diferencial porcentual y PLP. DE: desvío estándar, PSA Dif Porcentual: PSA Diferencial Porcentual, PLP: Período Libre de progresión.

Apéndice 1

- 0: actividad normal, asintomático.
- 1: sintomático; completamente ambulatorio.
- 2: sintomático; en cama menos del 50% del tiempo.
- 3: sintomático; en cama más del 50% del tiempo.
- 4: todo el tiempo en cama.
- 5: fallecimiento.

ECOG (European Cooperative Oncology Group)

estramustina vs. prednisona y mitoxantrona. El programa docetaxel y estramustina exhibió un 20% de incremento en la sobrevida global y 27% de aumento en la sobrevida libre de progresión; además el régimen docetaxel y estramustina generó una significativa mejoría en la tasa de respuesta del PSA (50% vs. 27%).

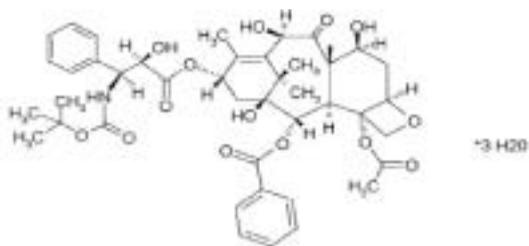
En el segundo ensayo Fase III prospectivo reportado por *Tannock y col.*¹⁵ se compararon tres esquemas, dos empleando docetaxel y prednisona con diferentes dosis y posología del taxano y el tercero, mitoxantrona y prednisona. Se observó un incremento significativo de la sobrevida global en los esquemas que utilizaron docetaxel; también la combinación docetaxel y prednisona superó al esquema de mitoxantrona en la tasa de respuesta del PSA, en la respuesta analgésica y en las variables de calidad de vida.

Datos indirectos basados en ensayos previos de quimioterapia en combinación sugieren una potencial utilidad de este agente. Por ejemplo, en estudio Fase III presentado por *Hudes y Einhorn y col.*^{22,26} se comparó estramustina y vinblastina con vinblastina como agente único. Se determinó un importante incremento en la sobrevida libre de progresión y en la sobrevida global con la rama estramustina y vinblastina.

Históricamente se consideraba que el período de andrógeno-independencia del adenocarcinoma de próstata metastásico era el inicio de la fase pre-terminal de la enfermedad. Por lo tanto, la demostración contundente en los ensayos de docetaxel del beneficio de la QMT para prolongar la sobrevida constituye unos de los avances más notables de la oncología en la última década.

Un área conflictiva es la ausencia de tratamientos efectivos de segunda línea. En la actualidad la estrategia sugerida es la reutilización de docetaxel si la duración de la respuesta terapéutica obtenida con QMT de primera línea fue superior a seis meses. Queda por definir el beneficio de la mitoxantrona y de la estramustina en la terapia de segunda línea^{16,26}.

Nuevos rumbos de investigación ya en desarrollo se focalizan en la combinación de docetaxel con inhibidores de receptores de crecimiento epidérmico e in-



Fórmula del docetaxel

hibidores del receptor de factor de desarrollo del endotelio vascular; por ejemplo, bevacizumad (Avastin), bortezumib (Velcade) y talidomida (Thalomid). Paralelamente se diseñaron ensayos Fase III aleatorizados, actualmente en curso, donde se compara docetaxel con o sin mesilato de imatinib. Estos estudios se llevan a cabo en varios centros de los EE.UU.: *M. D. Anderson Cancer Center, Dana Farber Cancer Institute y Memorial Sloan Kettering Cancer Center*²³. También un estudio en curso confronta prednisona con o sin satraplatín, análogo oral del cisplatino.

Otros promisorios agentes sistémicos incluyen las epothilonas y el atrasentán, antagonista del receptor endotelial. En un ensayo randomizado Fase II reportado por *Galsky y col.*²⁴ se comparó epothilona B y estramustina con epothilona B. La tasa de respuesta del PSA fue mayor del 50% en la rama epothilona B y estramustina. En un estudio randomizado Fase II presentado por *Carducci y col.*⁹ empleando atrasentán se sugirió un efecto significativo de este agente en prolongar la sobrevida libre de enfermedad.

Indudablemente las futuras direcciones de la investigación clínica del cáncer prostático avanzado se centrarán en la integración de quimioterápicos noveles con agentes terapéuticos biológicos dirigidos.

CONCLUSIONES

Los resultados terapéuticos preliminares de esta serie inicial de 9 pacientes confirman los hallazgos reportados por otros investigadores sobre la inequívoca eficacia de la QMT en el tratamiento del CPAI.

La mayor comprensión de los patrones moleculares del crecimiento tumoral brindará nuevos recursos en la terapia contra el cáncer.

El número creciente y la sofisticación de las nuevas drogas han actualizado varios temas trascendentes; primero, la necesidad de la incorporación de pacientes en ensayos clínicos y segundo, la obligación de desarrollar métodos diagnósticos más específicos para evaluar con mayor precisión los resultados.

Solamente la aplicación sistemática del conocimiento biológico en estudios clínicos bien diseñados permitirá mejorar de manera racional la terapia sistémica de esta enfermedad tan agresiva.

Debe considerarse que, por el escaso tamaño de la muestra, este estudio presenta una baja potencia. Por ende, se recomienda aumentar el efectivo de la muestra para una nueva prueba de la hipótesis del estudio.

Creemos que esta estrategia terapéutica ofrece sin lugar a dudas una alternativa válida y segura para el tratamiento de pacientes con una enfermedad avanzada y que los resultados observados en nuestra casuística y los reportados en series internacionales justifican ampliamente la utilidad del programa de QMT basada en docetaxel asociado con estramustina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reiter RE, deKernion JB : Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata. *Campbell 8ª edición, Tomo 4*. Editorial Panamericana. 2005. Capítulo 85, 3287-3311.
2. Schröder FH.: Tratamiento hormonal del cáncer de próstata. *Campbell 8ª edición, Tomo 4*. Editorial Panamericana. 2005. Capítulo 94, 3485-3515.
3. O'Reilly KJ, Crawford ED, Thrasher JB.: Combined androgen blockade: Current Controversies. *Intermittent/Early vs Late. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Second Edition. LW&W. 2000. Capítulo 45 B, 842-853.
4. Kiian MA, Carducci MA, Partin AW, y col. The evolving role of docetaxel in the management of androgen independent prostate cancer. *J Urol* .2003, 170: 1709-1716.
5. Reese DM, Small EJ: Secondary hormonal manipulations in hormone refractory prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.*1999,vol 26:2, 311-321.
6. Isaacs JT.: The biology of hormone-refractory prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.*1999,vol 26: número 2, 263-279.
7. Scher IH, Nelly WK.: Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*.1993, 11: 1566-1572.
8. Harris KA, Weimberg B, Bok RA, Kakefuda M, Small EJ.: Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer . *J Urol*. 2002,168: 542-544.
9. Small EJ.: Hormone therapy for prostate cancer. *Urologic Cancer Course*. 2000.
10. Eisemberg MA, Carducci MA.: Quimioterapia para el cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal. *Campbell 8ª edición, Tomo 4*. Editorial Panamericana. 2005.Capítulo 95, 3518-3536.
11. Nehme A, Varadarajan P,Sellakumar G, Gerhold M, Niodner LL, Zhang Q. col.: Modulation of docetaxel-induced apoptosis and cell cycle arrest by all-trans retinoic acid in prostate cancer cells. *Br J Cancer*.2001, 84: 1571-1574.
12. George DJ, Kantoff PW.: Prognostic indicators in hormone-refractory prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.*,1999, vol 26: 2, 303-309.
13. Carles J, Domenech M, Gelabert-Mas A, col.: Phase II study estramustine and vinorelbine in hormone refractory prostate carcinoma patients. *Acta Oncol* 1998, 37:187-190.
14. Urakami S, Igawa M, Kikuno N, Yoshino T, Kishi H, Shigeno K, Shina H: Combination chemotherapy with paclitaxel, estramustine and carboplatin for hormone refractory prostate cancer. *J Urol*.2002,vol 368, 2444-2450.
15. 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,
16. Oudard S, Legrier ME, Boyé K, Bras-Gonçalves R, De Pinieux G, De Cremoux P, Poupon MF, y col. Activity of docetaxel with or without estramustine phosphate versus mitoxantrone in androgen dependent and independent human prostate cancer xenografts. *J Urol* .2003,vol 169, 1729-1734.
17. Rubin P, Cher Y, Brasacchio RA.: Staging and classification of the cancer and host. A uncided approach versus neotaxonomy. *Principies and Practice of Radiation Oncology*, Ed 3rd. Philadelphia. Lippincot- Raven. 1997. Pag. 213- 217.
18. Tannock IF, Osoba D, Stokler MR, y col. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*.1996,14: 1756-1764,
19. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, y col. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*.1999,17: 2506-2513,
20. Oh WK: The evolving role of chemotherapy and other systemic therapies managing localized prostate cancer. *J Urol*.2003,vol 170 (gpt2): s28-s34.
21. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, y col. Docetaxel and estramutine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004,351: 1513-1520.
22. Hudes G, Einhorn L, Ross E, y col. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol*. 1999,17: 3160-3166,
23. Kantoff PW: Recent progress in management of advanced prostate cancer. *Oncology*.2005,19: 631-636.
24. Galsky MD, Small E, Oh WK, y col. Multi-institutional randomized phase II trial of the Epothilone B analogue Ixabepilone (BMS 247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005,23: 1439-1446.
25. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, y col. Effect of endotelin-A receptor blockade with Atrasentan on tumor progression in men with hormone refractory prostate cancer: A randomized phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* .2003,21: 679-689.
26. Beer TM: Advanced in systemic therapy for prostate cancer: chemotherapy for androgen-independent prostate cancer. In advanced in systemic therapy for prostate cancer, *Educational Book, American Society of Clinical Oncology*:2004,225-232.

COMENTARIO EDITORIAL

Agradezco a la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Urología por encomendarme el comentario del presente trabajo.

Los autores presentan un estudio retrospectivo de nueve pacientes portadores de cáncer de próstata hormono independiente (CAPHI) seleccionados, de los cuales a ocho se les realizó el diagnóstico en un estadio localizado, los mismos fueron tratados y luego progresaron, y uno fue diseminado al momento del diagnóstico.

Se planteó como objetivo analizar la eficacia de la quimioterapia con docetaxel asociado con estramustina. Todos los pacientes recibieron por lo menos dos ciclos del esquema terapéutico.

Obtuvieron como resultado dos respuestas completas (22%) y tres respuestas parciales (33%), una tasa global de respuestas de 55.5%, tanto clínicas como bioquímicas, con una duración de las mismas entre cuatro y once meses. Tres pacientes fallecieron.

De estos datos del estudio se extrae la eficacia de la terapia basada en docetaxel con respecto a la evolución histórica de estos pacientes, arribando de esta manera al objetivo propuesto, con un minúsculo análisis estadístico de las variables estudiadas.

Más allá del objetivo primario de este estudio preliminar, surgen algunas reflexiones para el futuro:

- Resultaría de interés conocer en comunicaciones próximas, la toxicidad del esquema docetaxel-estramustina en nuestro medio, y si esto tuvo alguna implicancia en que algunos pacientes hayan realizado sólo dos ciclos terapéuticos. Se ha reportado neutropenia y neutropenia febril hasta en un 5%, así como neuropatías y los clásicos eventos gastrointestinales, hepáticos, cardiovasculares y tromboembólicos asociados con la estramustina.
- También suscita curiosidad describir si los resultados obtenidos fueron influidos por los tratamien-

tos previos realizados, ya que tres pacientes fueron prostatectomizados y seis recibieron tratamiento radiante.

- Creo de importancia analizar, en nuestro ámbito, si la repuesta clínica y bioquímica observada en el presente estudio, se traduce en una mejora en la sobrevida media de estos pacientes como señala la literatura disponible.

Como conclusión, si bien la potencia estadística de esta serie preliminar es baja debido al pequeño tamaño de la muestra, los resultados obtenidos se alinean con los reportados en la literatura.

Adhiero a la opinión de los autores respecto de la utilización de la quimioterapia basada en docetaxel en el CAPHI, sin olvidar que el estándar hoy aprobado por la FDA para el tratamiento del CAPHI es el esquema docetaxel-prednisona, dejando las asociaciones de agentes nuevos con docetaxel en el plano de los estudios clínicos.

Estimo que la utilización de la estramustina irá disminuyendo, ya que no agrega beneficios y sí aumenta la toxicidad y los gastos en recursos, los cuales podrían destinarse a la investigación de líneas terapéuticas basadas en docetaxel asociado con nuevos agentes, tales como los inhibidores de la angiogénesis, de la apoptosis y de los receptores de los factores de crecimiento.

Por último, es gratificante observar un estudio sobre quimioterapia para el cáncer de próstata realizado en conjunto por urólogos y oncólogos y considero imperativo continuar y consolidar esta tendencia a los fines de lograr terapias más efectivas destinadas a una entidad para la cual hasta hace muy poco tiempo nos encontramos absolutamente inoperantes.

DR. CLAUDIO GRAZIANO
*Médico de planta del Servicio de
Urología del Hospital Carlos Durand*