

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

C. ALLEPUZ LOSA
M^a J. GIL SANZ
P. GIL MARTÍNEZ



Tema Monográfico
LXVI Congreso Nacional de Urología
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA

MAYO 2001

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE. SITUACIÓN ACTUAL

**CARLOS ALLEPUZ LOSA
MARÍA JESÚS GIL SANZ
PEDRO GIL MARTÍNEZ**

Servicio Urología.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

**Editado por cortesía de la ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA
en colaboración con IPSEN PHARMA, S.A.**

©ENE EDICIONES S.A.- Pº de la Habana, 204 - 28036 MADRID
Télf: 91-345 98 19 - Fax: 91-345 84 31
e-mail: ene@infonegocio.com

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción,
procesamiento en sistemas informáticos y transmisión por medios
electrónicos, mecánicos, fotográficos y magnéticos,
sin autorización previa del editor.

Depósito Legal: M-00000-2001
Imprime: AREGRAF
S.V. solicitado

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA

Presidente:

Dr. Fernando Jiménez Cruz (Valencia)

Vicepresidente:

Dr. Oscar Leiva Galvis (Madrid)

Secretario General:

Dr. Antonio Allona Almagro (Madrid)

Tesorero:

Dr. Rafael Burgos Rodríguez (Málaga)

Vocal de Actividades Científicas:

Dr. Carlos Rioja Sanz (Zaragoza)

Vocal de Actas:

Dr. Humberto Villavicencio Mavrich (Barcelona)

VOCALES REGIONALES Y PRESIDENTES DE LAS SOCIEDADES AUTONÓMICAS:

Presidente de la Asociación Castellano-Manchega de Urología:

Dr. Nemesio Jiménez López-Lucendo (Ciudad Real)

Presidente de la Sociedad Catalana de Urología:

Dr. José M^a Saladie Roig (Barcelona)

Presidente de la Sociedad Vasca de Urología:

Dr. Miguel Unda Urzaiz (Bilbao)

Presidente de la Sociedad Gallega de Urología:

Dr. Manuel López Lobato (Pontevedra)

Presidente de la Asociación Andaluza de Urología:

Dr. Armando Zuluaga Gómez (Granada)

Presidente de la Asociación Murciana de Urología:

Dr. Mariano Pérez Albacete (Murcia)

Presidente de la Sociedad de la Comunidad Valenciana de Urología:

Dr. Francisco Colomer González (Valencia)

Presidente de la Sociedad Asturiana de Urología:

Dr. Miguel A. Hevia Suárez (Oviedo)

Presidente de la Sociedad Cantabra de Urología:

Dr. Bernardo Martín García (Santander)

Presidente de la Asociación Urológica

Navarro-Aragonesa:

Dr. Alfredo Ipiens Aznar (Pamplona)

Presidente de la Asociación Castellano-Leonesa de Urología:

Dr. Lope Martín Rodríguez (Segovia)

Presidente de la Sociedad Canaria de Urología:

Dr. Pedro Rodríguez Hernández (Sta. Cruz de Tenerife)

Presidente de la Asociación de Urología de la Comunidad Extremeña:

Dr. Antonio García González (Cáceres)

Presidente de la Asociación Balear de Urología:

Dr. Mariano Ozonas Moragues (Palma de Mallorca)

Presidente de la Sociedad Urológica Madrileña:

Dr. Manuel Sánchez Chapado (Madrid)

Presidente de la Sociedad Riojana de Urología:

Dr. F. Javier Virto Bajo (Logroño)

COORDINADORES NACIONALES DE LOS GRUPOS DE TRABAJO:

Urodinamia:

Dr. Jesús Salinas Casado (Madrid)

Andrología:

Dr. Antonio Martín Morales (Málaga)

Litiasis:

Dr. Juan Alberto Lancina Martín (A Coruña)

Pediatría:

Dr. Carlos Miguélez Lago (Málaga)

Trasplante:

Dr. Pedro Montañés Medina (Sevilla)

Oncología:

Dr. Federico Rodríguez-Rubio Vidal (Cádiz)

Endoscopia:

Dra. Inmaculada Fernández González (Madrid)

Urólogos en Formación (MIR):

Dr. Gonzalo Sanz Pérez (Pamplona)

ÍNDICE

Prólogo	7
Preámbulo	9
CAPÍTULO 1	
Introducción <i>Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa</i>	11
CAPÍTULO 2	
Cáncer de próstata hormonorresistente. Generalidades <i>Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, María Jesús Gil Sanz, José Oliva Encina</i>	15
CAPÍTULO 3	
Investigación Nacional sobre criterios en cáncer de próstata hormonorresistente <i>Carlos Allepuz Losa, María Jesús Gil Sanz, Pedro Gil Martínez, Ángel Borque Fernando</i>	23
CAPÍTULO 4	
Mecanismos celulares y moleculares involucrados en el desarrollo de la hormonorresistencia <i>María Jesús Gil Sanz, Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, Ángel Borque Fernando</i>	35
CAPÍTULO 5	
Tratamiento: generalidades, criterios de selección y de respuesta en el estudio cáncer de próstata hormonorresistente <i>Carlos Allepuz Losa, Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Ángel Borque Fernando</i>	41
CAPÍTULO 6	
Retirada del antiandrógeno <i>Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, María Jesús Gil Sanz, Vicente Andrés Lázaro</i>	57

CAPÍTULO 7

Tratamiento hormonal de segunda línea en el cáncer de próstata hormonorresistente	61
<i>María Jesús Gil Sanz, Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, Ángel García de Jalón Martínez</i>	

CAPÍTULO 8

Quimioterapia en el cáncer de próstata hormonorresistente	67
<i>María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa, Pedro Gil Martínez, Ángel Borque Fernando</i>	

CAPÍTULO 9

Inmunoterapia y terapia génica en cáncer de próstata hormonorresistente	83
<i>María Jesús Gil Sanz, Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, Miguel Ángel Trivez Boned</i>	

CAPÍTULO 10

Tratamiento del dolor en el cáncer de próstata hormonorresistente	89
<i>Ángel Borque Fernando, Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa</i>	

CAPÍTULO 11

Tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente. Experiencia del Hospital Universitario Miguel Servet	105
A. Cáncer de próstata hormonorresistente. Resultados	
<i>Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa, Vicente Andrés Lázaro</i>	
B. Variables predictivas de hormonorresistencia en pacientes sometidos a bloqueo androgénico	113
<i>Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, María Jesús Gil Sanz, Ángel García de Jalón Martínez</i>	
C. Conclusiones	117
<i>Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa</i>	

Epílogo	119
---------	-----

PRÓLOGO

Al contemplar primero, leer después con gozo, y resumir al término las sensaciones producidas por los once capítulos elaborados por Carlos Allepuz, M^a Jesús Gil, Pedro Gil y Angel Borque, no puedo por menos que expresar la feliz evidencia de que los ciclos de la vida siguen y en este caso con brillantez.

“Tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente. Situación actual”. Encargo de la Asamblea General de la Asociación Española de Urología de Mayo de 1999 a estos cuatro amigos, colegas, compañeros de trabajo e ilusiones, y que tras la finalización de su Residencia en el Servicio de Urología del Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza, forman parte de su plantilla profesional y comparten entre otras tareas asistenciales las específicas que en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de próstata se desarrollan en el mismo.

Faltan tres meses (Febrero a Mayo del 2001) hasta la distribución a los urólogos españoles de esta espléndida monografía y el mismo tiempo para la formal y académica presentación en Granada, dentro del marco de nuestro Congreso Nacional.

En el privilegio intelectual y afectivo de la prioridad en su lectura me encomiendan con cariño la elaboración del prólogo, que paso a desarrollar en cuatro apartados diferenciados: oportunidad del tema, valoración de la monografía, juicio profesional de los autores y su itinerario cronológico, para concluir con unas reflexiones personales derivadas de mi relación con los mismos.

Era claro en nuestra percepción en 1999, y más nítido si cabe hoy que en la práctica clínica existe cada vez un número de mayor de pacientes en situación de hormonorretractariedad. Así como que no existe unanimidad de criterios para el tratamiento de los mismos. El capítulo tercero de esta monografía, en la dispersión conceptual y terapéutica que la urología española demuestra en las encuestas recibidas así lo confirma. De ahí la oportunidad del tema y su momento.

Por el mayor número de pacientes que se diagnostican y evolucionan a la situación de hormonorresistencia, la obligación de hacer una revisión de criterios y experiencias, así como por los hallazgos de la investigación en los últimos cinco años, que van a permitir la aplicación de nuevos agentes y programas.

Terreno en el que puede existir, tanto la oportunidad de difundir unas pautas homogéneas de actuación, como el reto de sumar esfuerzos y pacientes en las lagunas, a cubrir mediante la investigación clínica, y en el que tan escasas son las aportaciones y evidencias españolas.

La monografía es un ejemplo de información, síntesis, rigor y juicio crítico. La madurez de Carlos Allepuz y M^a Jesús Gil, su conocimiento de la metodología científica, su pericia en la estadística coincide con su excelencia en el ejercicio médico e inquietud investigadora. A su lado Pedro Gil y Angel Borque están demostrando sus valores.

Impecable el índice y su distribución.

Sólido y riguroso su desarrollo.

Una obra a leer, releer y conservar.

Una madurez sorprendente en su juventud.

Ha supuesto mucho para nuestro Servicio, la incorporación a finales de los ochenta de Carlos Allepuz primero y de M^aJesús Gil después, y su posterior integración en la Onco-Urología.

Doctores por la Universidad de Zaragoza y Profesores Asociados de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad, tienen ante ellos un brillante futuro.

Igual que el que Pedro Gil y Angel Borque, más jóvenes, ya doctores, con unas espléndidas Tesis Doctorales, expresión de su voluntad investigadora y potencialidades.

Ya es conocido, pero reitero mi satisfacción por su día a día en el Servicio.

Don Pedro Laín Entralgo en su obra “Antropología Médica”, y dentro del capítulo sobre la intimidad del hombre, hace un recorrido sobre la vocación que comprende a mis cuatro jóvenes colegas, y que categoriza en dos niveles, la primera previa y general, la vocación de hombre, consistente en la libre aceptación de la condición humana. Tras ello reconocemos la llamada hacia el ejercicio de una determinada actividad.

Es por ello, que Ortega, lúcidamente advirtió que “Aunque la vocación es siempre individual, se compone de no pocos elementos genéricos”. Laín concluye, que para él, toda vocación personal auténtica es la especificación, la tipificación, y en último extremo, la personalización de una genérica y fundamental vocación de hombre.

En un mundo médico cada día más frío, laboralizado, marco y campo de derechos y deberes, reconforta la actitud vocacional de Allepuz, M^aJesús, Pedro y Angel ante la vida y el paciente.

Como vigente sigue siendo la observación de Don Gregorio Marañón en 1941 (raíz y decoro de España) cuando precisa “La Medicina como Ciencia, ha progresado en proporciones increíbles. Como profesión ha retrocedido a la retaguardia de los más inconfesables profesionalismos”.

Por ello, la vigencia de educar las actitudes de nuestros jóvenes médicos.

Comenzaba con la satisfacción de comprobar que los ciclos de la vida siguen. Debo concluir con una parte del Juramento de Hipócrates: “Tributaré a mi maestro de Medicina el mismo respeto que a los autores de mis días...”

Los autores de esta monografía lo cumplen.

Y así lo expreso esta fría mañana de Febrero en mi querido Pirineo Aragonés, tras la lectura gratificante de todas estas novedades en el siempre comprometido tema del carcinoma de próstata, mientras la belleza de la nieve y la privilegiada naturaleza me hacen pensar en el ejemplo de convivencia que nuestros antepasados hace 10 siglos nos dieron, laborando cristianos, musulmanes y judíos con sus culturas para una España mejor.

Luis Angel Rioja Sanz

Formigal. Febrero del 2001

PREÁMBULO

El 25 de mayo de 1999, en el Congreso Nacional de Urología que se celebró en Zaragoza, en donde, y con ilusión, los Drs. Carlos Allepuz, M^a Jesús Gil y Pedro Gil, solicitamos la elección del Tema Monográfico para el futuro Congreso Nacional de Urología del año 2.001 a celebrar en Granada, con el objetivo de realizar una puesta al día del tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente, tanto a nivel nacional como internacional.

Durante la pasada década hemos asistido a un incremento del número de casos diagnosticados de cáncer de próstata, debido en gran parte a la introducción del antígeno prostático específico en la práctica clínica. Este hecho, así como el desarrollo subsiguiente de las técnicas terapéuticas, y particularmente de la cirugía, ha hecho posible el tratamiento de intención curativa del cáncer de próstata, en estadios más precoces. Hasta la fecha, si bien hay datos que lo sugieren, todavía no se ha demostrado fehacientemente que estas formas de proceder signifiquen una disminución de la mortalidad. Por otra parte, tanto aquellos pacientes que progresen después de recibir terapias de intención curativa como inicialmente diagnosticados con enfermedad avanzada, acabarán desarrollando un cáncer de próstata hormonorresistente, situación de pobre pronóstico derivada de la falta de tratamientos que hayan demostrado, de momento, un beneficio en la mejoría de la supervivencia.

Pese a todo ello, en los últimos años, el desarrollo que han tenido los conocimientos en biología molecular, inmunología y genética del cáncer de próstata por una parte, y la aparición de nuevos agentes citotóxicos por otra, ha originado un creciente interés, que se ha traducido en la aparición de numerosos estudios clínicos de tratamiento y en la toma de conciencia de la necesidad de llegar a un consenso en su diseño, que permita extraer de los mismos conclusiones más rápidas y fiables, así como la importancia, cada vez mayor, que tiene la inclusión de la valoración de la Calidad de Vida en estos estudios.

Para cumplir el objetivo, que nos planteamos en el año 1999, en primer lugar hemos realizado una revisión crítica de la literatura existente sobre el tema. Segundo realizamos una encuesta a nivel nacional para recabar información sobre los criterios de definición y tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente, incluyendo así mismo la experiencia en diferentes tratamientos de los grupos españoles que nos los han facilitado. En tercer lugar hemos realizado una revisión y análisis de nuestra propia casuística.

En el desarrollo de esta Monografía se presenta inicialmente una puesta al día sobre la importancia que tiene el cáncer de próstata en general y el cáncer de próstata hormonorresistente en particular, así como los criterios sobre el concepto de éste último y tratamiento que se tienen en nuestro país. Posteriormente se explican las bases moleculares del cáncer y las controversias y consensos existentes en el diseño de los estudios clínicos, cuyo conocimiento resulta imprescindible para interpretar los resultados ofrecidos por las distintas opciones terapéuticas que se detallan a continuación. Por último presentamos el análisis de la propia experiencia del Hospital Universitario Miguel Servet, con las conclusiones y propuesta de tratamientos que de ella se derivan. Con todo ello creemos que esta Monografía servirá de ayuda eficaz para el urólogo en su práctica diaria.

Es preciso agradecer el incondicional apoyo que para la elaboración de este Tema Monográfico hemos tenido agradecimientos del Dr. Luis Angel Rioja, así como la colaboración del personal de nuestro Servicio y del Servicio de Documentación de nuestro hospital, haciendo mención especial de los médicos internos residentes que con su esfuerzo han facilitado este trabajo. Asimismo, queremos agradecer al Dr. Angel Borque la aportación de su manuscrito.

Los autores

INTRODUCCIÓN

Pedro Gil Martínez, María Jesús Sanz, Carlos Allepuz Losa

El cáncer de próstata (CP) constituye sin duda un importante problema de salud pública. Se ha observado un gran incremento en los nuevos diagnósticos de CP a partir de la mitad de la década de los 80 en los países occidentalizados explicable en gran parte por varias razones: por una mejora en las técnicas de diagnóstico, un aumento en la cobertura sanitaria, una mayor concienciación de la población en la realización de un diagnóstico precoz, y un aumento general en la expectativa de vida. El desarrollo de la biopsia prostática ecodirigida, así como la introducción sistemática del PSA en la rutina diagnóstica de esta enfermedad a finales de aquella década, contribuyeron al aumento acusado en la incidencia de esta enfermedad¹.

Por otra parte, la probada asociación entre edad e incidencia de CP² posee importantes consecuencias sobre la futura incidencia del CP en nuestro medio. Se conoce que existe una elevación uniforme de la incidencia de CP al avanzar la edad, cuya pendiente se acentúa a partir de los 80 años. Según las tendencias actuales, en la década entre 1990 y 2000 se ha observado un aumento del 12% en la incidencia entre varones entre 75 y 84 años, y un aumento del 42% en mayores de 85 años. Por lo tanto, la longevidad se asocia a un riesgo elevado de desarrollar CP, y los estilos de vida asociados con un mayor longevidad (como el occidental) son los de mayor incidencia de esta enfermedad. Por las ten-

dencias actuales de aumento en la esperanza de vida, se piensa que la incidencia de CP aumentará hasta bien entrado el siglo XXI, especialmente dentro de la Unión Europea en Francia, Alemania y España¹.

En los países desarrollados, es la neoplasia diagnosticada con más frecuencia en el varón tras el cáncer de piel³. Afecta al 10% de varones a lo largo de su vida, y hasta un 10% mueren por esta causa. Es la segunda causa de mortalidad por cáncer en los países desarrollados, tras el cáncer broncogénico⁴. Por otra parte, se conoce que el 33% de los varones de 60 años o más, y el 80% de los mayores de 80 años poseen evidencia autopsica de CP subclínico⁵.

Se trata de una neoplasia de predominio en los países desarrollados. En Estados Unidos, se diagnosticaron en 1996 334.500 nuevos casos, con 41.000 fallecimientos⁶. Dejando aparte los datos americanos, y según los datos ofrecidos por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* de la Organización Mundial de la Salud, y correspondientes al año 1996, en los 15 países de la Unión Europea se diagnosticaron en dicho año 134.865 nuevos casos de CP. El país con mayor número de nuevos diagnósticos fue Alemania (34.630), seguido de Francia (26.643). España ocupó el quinto lugar, con 8.348 casos (Fig. 1). Ese mismo año, fallecieron en la Unión Europea 55704 pacientes por CP⁷.

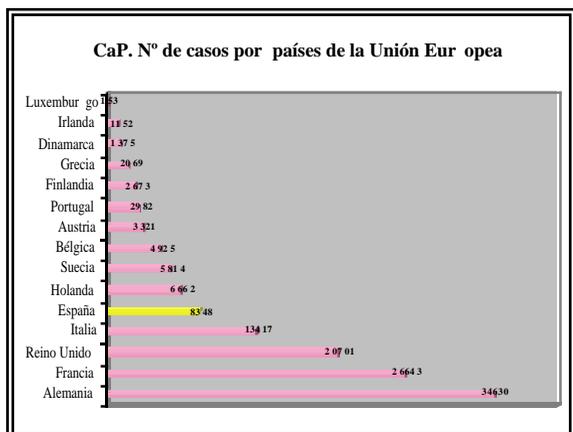


Figura 1. Número de casos de CP. Unión Europea. Año 1996.

Ajustados estos datos a la población europea, la Unión Europea presentó una *tasa de incidencia* estandarizada de 65,2 nuevos casos por cien mil habitantes y año. El país de mayor incidencia fue Finlandia (tasa: 109), seguido de Suecia (100). España ocupó el decimocuarto lugar (37), sólo superando a Grecia (31)⁷ (Fig. 2). Respecto a la *tasa de mortalidad* estandarizada, la Unión Europea presentó una tasa de mortalidad de 26,5 fallecimientos por CP por cien mil habitantes en dicho año. El país de mayor tasa de mor-

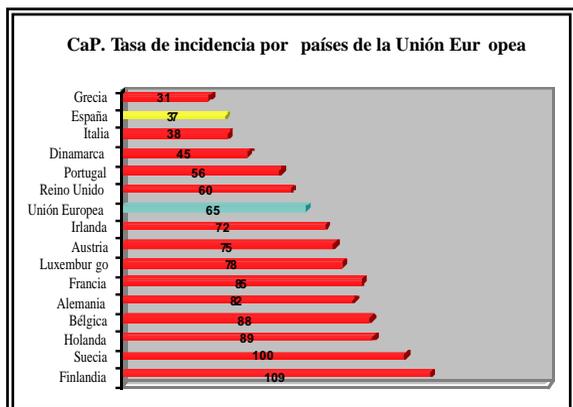


Figura 2. Tasa de incidencia de CP. Unión Europea. Año 1996. Nº nuevos diagnósticos por cien mil habitantes y año.

talidad fue Suecia (tasa: 36), seguido de Dinamarca (33). España ocupó el lugar decimotercero (23), superando a Italia (18), y de nuevo a Grecia (17)⁷ (Fig. 3).

Con el mismo origen de los datos (IARC), y sólo con los datos españoles en varones, y excluyendo los tumores cutáneos, en 1996 se diagnosticaron 8.348 casos de CP, lo cual supone el cuarto lugar en incidencia tras los de pulmón, colorrectal y vejiga (Fig. 4). La tasa de incidencia estandarizada a la población

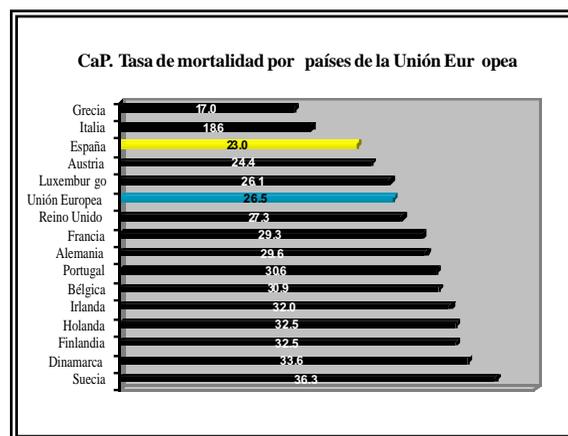


Figura 3. Tasa de mortalidad por CP. Unión Europea. Año 1996. Nº fallecimientos por cien mil habitantes y año.

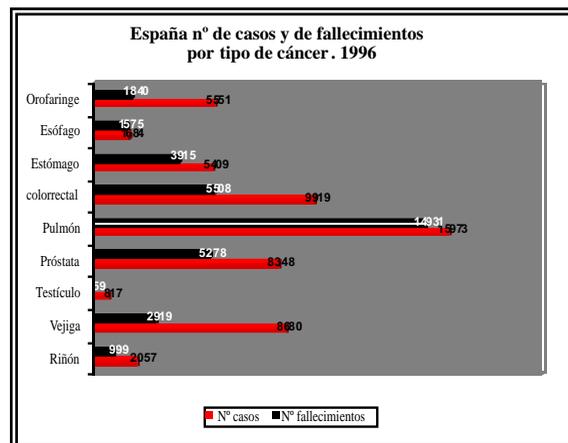


Figura 4. Nº de casos y de fallecimientos por cáncer. España. Año 1996.

Europea ocupó también el cuarto lugar, tras las mismas neoplasias. Respecto al número de fallecimientos, 5278 pacientes lo hicieron debido a CP en 1996, siendo la tercera causa de muerte (en números absolutos), tras los cánceres pulmonar y colorrectal. Respecto a la tasa de mortalidad estandarizada (tasa: 23) también ocupó la tercera posición⁷ (Fig. 4).

Dos tercios de los pacientes con CP presentan el tumor confinado al órgano en el momento de la presentación clínica, por lo que la tercera parte de estos pacientes presentan un tumor avanzado en el momento del diagnóstico⁸. Sin embargo, una gran cantidad de pacientes (aproximadamente un 70%) desarrolla finalmente metástasis. De los enfermos diagnosticados con metástasis, el 80-85% de ellos presentan metástasis solo óseas, mientras que el 15-20% las presentan en los tejidos blandos (ganglionares, hepáticas y pulmonares)⁹. Los varones que debutan o desarrollan enfermedad localmente avanzada, diseminación a los ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia, no pueden curarse con los métodos actuales de tratamiento⁴.

Los pacientes con CP avanzado que reciben bloqueo androgénico (BA) experimentan habitualmente una elevación de las cifras de PSA sérico en una mediana de tiempo de dos años tras el inicio del tratamiento hormonal. Una vez que los pacientes progresan, el tratamiento hormonal de segunda línea produce una respuesta entre un 20-40% de los casos, pero *todos* ellos progresan a un estado andrógeno-independiente y hormonoin sensible (CP hormonorrefractarios, “CPHR”) en un tiempo aproximado entre 12 a 18 meses. La supervivencia mediana para estos pacientes hormonoin sensibles es menor de un año desde el diagnóstico de este estado, pero de 24-30 meses desde el inicio del BA¹⁰.

El tratamiento del CPHR ha sufrido una auténtica revolución en la última década. Antiguamente el enfermo metastático en el cual fracasaba el tratamiento hormonal, se conocía que no respondía a los regímenes quimioterápicos existentes entonces, por lo que muchos urólogos sencillamente interrumpían el tratamiento. En el inicio de la década de los noventa se produjeron tres acontecimientos que modificaron el horizonte del tratamiento del CPHR¹¹.

Primeramente, se desarrollaron diversos regímenes quimioterápicos basados en el progreso de la Farmacología. Muchos de estos regímenes mostraron índices de respuesta superiores al 50% en ensayos en fase II. En segundo lugar, la introducción del PSA a la práctica clínica cotidiana permitió la valoración de todos estos nuevos tratamientos, al introducirlo como criterio de respuesta. Desde el comienzo de la “era del PSA” en 1988 el CP ha cambiado su presentación clínica, a la vez que hemos modificado también nuestra visión sobre la historia natural y la progresión del CP⁴. Por último, la calidad de vida se reconoció como uno de los objetivos del tratamiento de estos pacientes¹¹.

Por todas estas razones, especialmente por el aumento progresivo del número de diagnósticos de CP avanzado (paralelo al aumento general de las tasas de incidencia y al envejecimiento de la población), cada vez es mayor el número de pacientes que se someten a BA como método de tratamiento por su CP. Además, se conoce que *todos* estos pacientes sometidos a BA se harán HR a lo largo de su seguimiento si no fallecen por alguna enfermedad intercurrente. Por tanto, cada vez es mayor el número de CPHR con los que nos enfrentamos en la práctica clínica cotidiana, para los cuales existen en la actualidad nuevos regímenes terapéuticos. Por todo ello con-

sideramos adecuada y justificada la realización de este Tema Monográfico sobre cáncer de próstata hormonorresistente, que recoge la experiencia nacional sobre el tema así como una exhaustiva revisión de la Literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. FERNÁNDEZ A, GIL J, OTERO G. Epidemiología del cáncer de próstata. En: OTERO G, FERNÁNDEZ A, GIL J. Epidemiología descriptiva y analítica en oncología urológica. Tema Monográfico LXIII Congreso Nacional de Urología. Ed. ENE Ediciones. Madrid. 1998. p. 43-66.
2. LUND NILSEN TI, JOHNSEN R, VATTEN LJ. Socio-economic and lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2000 Apr;82(7):1358-63.
3. JAMES ND, GHAHOLM J. Prostate cancer. What should be studied?. *Eur. J. Cancer*. 1995. 31 (10): 1565-1566.
4. KIM J, LOGOTHETIS CJ. Serologic tumour markers, clinical biology, and therapy of prostatic carcinoma. In: PIENTA KJ: Hormone refractory prostate cancer. The Urologic Clinics of North America. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999. Vol. 26. Nº 2. p. 281-290.
5. FRANKS LM. Etiology, epidemiology and pathology of prostate cancer. *Cancer* 1973. 32: 1092-1095.
6. PARKER SL, TONG T, BOLDEN S. Cancer statistics 1996. *Ca Cancer J Clin* 1996. 65: 5-27.
7. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization). EUCAN database: 1996 estimates. Web site: www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html.
8. NUPPONEN N, VISAKORPI T. Molecular biology of progression of prostate cancer. *Eur. Urol*. 1999. 35: 351-354.
9. FIGG WD, AMMERMAN K, PATRONAS N, STEINBERG SM, WALLS RG, DAWSON N, REED E, SARTOR O. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest*. 1996. 14(6): 513-517.
10. NEWLING DW, DENNIS L, VERMEYLEN K. Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Cancer Suppl* 1993. 72: 3793-3798.
11. PIENTA KJ. Hormone refractory prostate cancer. Preface. In: PIENTA KJ: Hormone refractory prostate cancer. The Urologic Clinics of North America. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999. Vol. 26. Nº 2. p. XIII.

CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE. GENERALIDADES

Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, María Jesús Gil Sanz,
José Oliva Encina

Desde hace más de 100 años se conoce que el crecimiento de la próstata normal requiere una correcta función hormonal¹. Hace 60 años, se describió que las células cancerosas prostáticas dependen inicialmente de un nivel crítico de andrógenos para su crecimiento y supervivencia. Sobre esta base, se ha utilizado el *bloqueo androgénico* (BA) como el tratamiento estándar del cáncer de próstata (CP) metastático². Se conoce sin embargo que en los enfermos metastáticos la ablación androgénica no es curativa, debido a que no se eliminan las células cancerosas que no dependen de los andrógenos para su proliferación y supervivencia³.

Aunque el BA consigue en los pacientes metastáticos una mejoría clínica y de PSA en el 85% de los pacientes metastáticos, casi todos ellos sufren una recaída debido a un crecimiento andrógeno-independiente entre los 12 y 18 meses tras el inicio del BA, con una supervivencia media de tres años. A partir de ese momento, ningún tratamiento ha demostrado mejoría en la supervivencia cancer-específica⁴. La supervivencia media de los CP metastáticos ha permanecido estable durante las últimas 5 décadas, y oscila entre 24 y 36 meses⁵.

A partir de la situación de cáncer de próstata hormonorresistente (CPHR), la *supervivencia* es relativamente baja, oscilando entre

7 y 15 meses. La mitad de estos pacientes fallecen en los primeros 9 a 12 meses. Menos del 10% permanecen vivos al final del segundo año⁶.

El CP que progresa tras el tratamiento hormonal primario se caracteriza por una profunda *heterogeneidad* en cuanto a existencia de varios tipos de clones celulares simultáneos, comportamiento clínico y respuesta ante los distintos tratamientos. Sin embargo, algunos casos etiquetados como hormonorresistentes (HR) retienen cierto grado de sensibilidad hormonal.

Las causas de esta heterogeneidad son metodológicas, y de la propia enfermedad. Metodológicas, en base a falta de acuerdo en la definición de progresión, así como en los criterios para enrolar a los pacientes en ensayos clínicos⁷. Las causas intrínsecas al tumor se basan en que al progresar un CP a pesar de un bloqueo androgénico, no se trata de una enfermedad, sino de un espectro de enfermedades, como son:

- Pacientes con elevaciones del PSA sérico como único signo de crecimiento tumoral.
- Progresión del CP a nivel óseo, con o sin lesiones en tejidos blandos.
- Lesiones óseas líticas o blásticas.
- Lesiones a nivel de tejidos blandos, sin enfermedad ósea.

- Enfermedad rápidamente avanzada a nivel pelviano o visceral, con niveles bajos de PSA sérico desproporcionados con respecto a la carga tumoral⁷.

Por tanto, ¿son todos estos tumores biológicamente iguales? Está claro que no. ¿Es su sensibilidad a un tratamiento determinado la misma en todos ellos? Posiblemente tampoco.

Sensibilidad a los andrógenos desde el punto de vista celular

Tanto la próstata normal como el CP están compuestos por tres tipos distintos de células según su sensibilidad a los andrógenos.

1. En primer lugar están las células *epiteliales glandulares y endoteliales*, que dependen de la estimulación androgénica para su proliferación (células *andrógeno-dependientes*)⁸.
2. Células *madre* del compartimento basal del epitelio prostático, cuyas velocidades de proliferación y muerte no se ven afectadas por el BA (células *andrógeno-independientes*)³.
3. Células *amplificadoras*, también del compartimento basal. Son andrógeno-independientes, pero su tasa de proliferación aumenta en presencia de andrógenos (células *sensibles e independientes a andrógenos*)³.

Los andrógenos son los principales reguladores de la proliferación y muerte de las células prostáticas normales⁹. Si no se mantiene el nivel sistémico de andrógenos (por ejemplo ante el BA), el subgrupo de células epiteliales y endoteliales (células andrógeno-dependientes) morirá debido a la activación de la cascada de cambios bioquímicos y morfológicos conocida como muerte celular programada o apoptosis. La muerte programada de este

grupo celular comienza con un aumento del calcio intracelular, que conduce a la fragmentación del ADN genómico. A continuación surge una serie de cambios morfológico irreversibles, denominados apoptosis¹⁰. Con el BA, las células amplificadoras se mantienen en número, pero no proliferan hacia células epiteliales de transición (ya andrógeno-dependientes). Si en estos pacientes sometidos a BA se restablecen los niveles de andrógenos (por ejemplo, suspendiendo el tratamiento hormonal), la mayoría de las células amplificadoras se diferenciarán a células de transición glandulares. Una vez alcanzado el número normal de células andrógeno-

dependientes, sus velocidades de proliferación y muerte se equilibran, de forma que no existe regresión ni sobrecrecimiento de la glándula³.

Desarrollo del fenotipo independiente a andrógenos a partir de células inicialmente andrógeno-dependientes

No se conoce con claridad el mecanismo exacto para la alteración del fenotipo de las células de CP. Para ello debe producirse un cambio genético (mutaciones genéticas o alteraciones cromosómicas), que sea irreversible y hereditario a las generaciones celulares posteriores. Para sufrir dichos cambios genéticos, la célula de CP debe ser genéticamente inestable. La *inestabilidad genética* conducirá a la aparición de clones celulares genéticamente alterados, cada uno de los cuales con un fenotipo distinto³. Si el nuevo fenotipo es andrógeno-independiente o bien sensible pero independiente a andrógenos, las células así formadas poseerán ventaja evidente de crecimiento en situaciones de supresión androgénica. Se producirá así una selección clonal, y finalmente aparecerá el fenómeno de la hormonorresistencia³.

Por tanto, es esencial para la aparición de hormonorresistencia la adquisición de inestabilidad genética en las células andrógeno-dependientes. Hay varias razones que pueden favorecer la aparición de esta inestabilidad:

1. Por cambios fortuitos en el *microambiente* tumoral, por ejemplo ante la restricción de determinados aminoácidos esenciales¹¹.

2. Producción de la inestabilidad genética de forma *esporádica*, como resultado de la naturaleza intrínseca de las células tumorales. Se conoce que la metilación de la enzima glutation-s-transferasa- π es la primera y más frecuente alteración observada en el CP esporádico¹².

3. Por una serie de alteraciones moleculares y genéticas (sobreexpresión del gen bcl-2¹³, alteraciones a nivel del receptor de andrógenos¹⁴, y otros), que serán desarrollados con detalle en otro capítulo de este Tema Monográfico.

Clasificación del cáncer de próstata según la situación hormonal

Tras un tratamiento inicial mediante BA, los pacientes con un CP avanzado pueden ser divididos en cuatro grupos según el estatus hormonal¹⁵ (Tabla I).

1. CP andrógeno-dependientes sin terapia hormonal previa. Poseen niveles fisiológicos de andrógenos en suero antes de iniciar el tratamiento. En ellos, el efecto antitumoral se consigue mediante los diferentes tipos de bloqueo androgénico¹⁵.
2. CP andrógeno-dependientes con tratamientos hormonales previos. Es el caso por ejemplo de un paciente sometido a bloqueo hormonal completo o a monoterapia con antiandrógenos, en el cual aparece progresión. El efecto antitumoral se consigue mediante la retirada del antiandrógeno o la adición de un análogo LHRH, respectivamente¹⁵.

TABLA I

Clasificación del CP según el estatus hormonal

	Tratamiento Hormonal Previo	Eficacia antitumoral	Niveles TST
Ag- dependientes sin tratamiento hormonal previo	-	BA	Fisiológicos
Ag- dependientes con tratamiento hormonal previo	Progresión ante: BAC monoterapia AA	Retirada AA Análogo LHRH	No castración
Ag- independientes	BAC, pero aún hormonosensibles	Manipulaciones hormonales secundarias	Castración
Hormono-independientes= HORMONORRESISTENTES	BAC, pero hormonorresistentes	Insensibles a cualquier manipulación hormonal	Castración

BA: Bloqueo androgénico; BAC: Bloqueo androgénico completo; AA: Antiandrógeno

3. CP andrógeno-independientes. Son aquellos pacientes sometidos a bloqueo hormonal completo, con niveles séricos de testosterona de castración ($< 30 \text{ ng/ML}^7$), y que progresan. Este momento de la enfermedad no indica estatus de HR universalmente, ya que algunos de estos pacientes pueden responder a terapias hormonales de segunda línea, lo cual indica la existencia de algún tipo de sensibilidad hormonal¹⁶. El efecto antitumoral se obtiene mediante un bloqueo de los andrógenos suprarrenales (corticoides, aminoglutatimida, ketoconazol¹⁷), supresión de fármacos que se unen a los receptores de las hormonas esteroideas, o bien mediante otras manipulaciones hormonales¹⁵.

4. CP hormono-independientes. Son neoplasias semejantes al grupo anterior, pero son también insensibles a cualquier tipo de manipulación hormonal. En este último tipo de tumor se aplica típicamente el término de CP *hormonorresistente*¹⁵.

Sin embargo, otros autores consideran el estado de hormonorresistencia en estadios más precoces de la evolución de estas neoplasias, definiéndolo como “una elevación seriada del PSA sérico y/o otra evidencia objetiva de progresión, en presencia de un adecuado bloqueo androgénico documentado por niveles de castración de testosterona”. Correspondería a aquellos casos con progresión biológica o clínica a pesar del BA completo^{6,18}.

Factores pronósticos del CP hormonorresistente

En los pacientes con CP metastáticos, se ha intentado identificar los factores pronósticos

que puedan predecir la posibilidad de respuesta al tratamiento con BA, así como la supervivencia una vez que aparece el estado de hormonorresistencia. Así, los pacientes con “bajo riesgo” se beneficiarían de un tratamiento con BA “estándar”, o bien con estrategias modificadas como la terapia intermitente o el bloqueo periférico con antiandrógenos. Los pacientes con “alto riesgo” se beneficiarían teóricamente de tratamientos más agresivos (por ejemplo quimioterapia)¹⁹.

- *Estado general* (PS). A pesar de la variabilidad de interpretación, es un factor pronóstico importante y reproducible. Independientemente de la escala de medición (Karnofski, ECOG), se han descrito diferencias en cuanto a supervivencia entre aquellos pacientes con un PS bueno (escala ECOG < 2 o KPS $\geq 80\%$), y el resto²⁰. Otros investigadores sin embargo, excluyen el PS como variable en los estudios multivariantes sobre CP debido a la profunda subjetividad asociada a esta medición²¹.

- *Pérdida de peso*. Es un factor pronóstico que se relaciona con el estado de salud del paciente, y que ha sido descrito también como un factor pronóstico en el CP²².

- *Extensión de la enfermedad*. Dentro de los pacientes metastáticos se definió el concepto de enfermedad metastática mínima como aquellos casos localizados en la pelvis, esqueleto axial, o en los ganglios linfáticos, con diferencias pronósticas respecto a aquellos pacientes con enfermedad masiva (principalmente metástasis viscerales)²³.

- *Cifras plasmáticas de hemoglobina*. Los valores bajos previos al tratamiento se asocian a un peor pronóstico. Se han descrito como un factor predictivo independiente de supervivencia cifras menores de 10^{20} - 12^{24} g/dl.

- Cifras séricas de *fosfatasa alcalina*. Se conoce que los pacientes con cifras elevadas previas al BA poseen un pronóstico adverso, pero sin correlacionarse con la extensión o el número de las metástasis óseas²⁵.
- Cifras séricas de *lactato deshidrogenasa* (LDH). Es un indicador de enfermedad visceral metastásica, especialmente en hígado. No obstante, la extensión hepática es rara en el CP, y de comportamiento distinto al de las metástasis óseas²⁶.
- La utilización del *PSA sérico* como variable pronóstica es equívoca.

El PSA se comportaría como un marcador de volumen tumoral. Se han descrito las cifras séricas previas al BA como predictivas de progresión de la enfermedad, así como de la respuesta al tratamiento. Esta cifra pronóstica oscilaría entre 100²⁴ y 300²⁷ ng/ML. Poseen también valor pronóstico el nadir alcanzado menor de 10 ng/ML con el BA, y si éste se alcanza en los primeros tres a seis meses²⁷. Por otra parte, las elevaciones séricas del PSA suelen preceder en varios meses a recidivas clínicas. La cifra de PSA sérico se ha descrito útil para vigilar el CP andrógeno-dependiente, así como para predecir el resultado terapéutico de los pacientes con CP localizado⁴. Sin embargo, se acepta que posee un menor valor para el seguimiento y monitorización del CP andrógeno-independiente²⁸.

Otros investigadores opinan que es difícil interpretar un valor absoluto de PSA sérico como predictor de supervivencia y respuesta al tratamiento en el CPHR, debido a que en estos tumores la expresión de PSA suele ser menor que en los CP hormonosensibles, y puede que no se correlacione con citotoxicidad directa ni con proliferación celular²⁷. Por otra parte, en el CPHR las cifras de PSA no deben excluir a los pacientes de realizar

exploraciones mediante gammagrafías óseas ni TAC, pues la capacidad predictiva de metástasis del PSA sérico en estos pacientes es baja²⁹. Modificaciones séricas podrían depender también de cambios en la unión de PSA a las proteínas plasmáticas, sin correlacionarse con la carga tumoral. Por otra parte, tratamientos con diversas sustancias (retinoides, fenilbutirato, vitamina D) pueden elevar el PSA sérico como un marcador de diferenciación celular a un estado menos maligno³⁰. En los pacientes tratados con suramina, por el contrario, pueden descender las cifras de PSA pero sin alterarse la carga tumoral³¹.

- Las *células neuroendocrinas* son parte integrante de la próstata normal, hiperplásica y cancerosa. El componente neuroendocrino confiere al tumor un crecimiento andrógeno-independiente, así como una conducta clínica agresiva. Entre los marcadores neuroendocrinos se encuentra la cromogranina A, la enolasa neuronoespecífica y la bombesina³².
- Han sido descritos también como marcadores de *progresión* tras tratamiento las moléculas de adhesión celular (CAM), el antígeno polipeptídico específico de tejido (TP-SA), el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), el factor de crecimiento transformante 1 (TGF-1), el factor de crecimiento endotelial vascular (vEGF), el factor de crecimiento insulín-like (IGF), la determinación del índice proliferativo Ki67, osteocalcina, prolactina, y otros³⁵. Como marcadores de *morbilidad* relacionada con el CP se han descrito la interleucina 6 y la endotelina-1³³.

El fin último del tratamiento del CPHR es la prolongación de la supervivencia. Así, muchos parámetros clínicos y bioquímicos han sido identificados como de valor pronóstico respecto a la supervivencia en este tipo de pacientes (Tabla II)¹⁵.

TABLA II

Factores pronósticos en el CP hormonorresistente

Seguros	Probables	Poco probables	Desconocido
Hemoglobina	Pérdida de peso	Metástasis pulmonares	Metástasis óseas
Estado general	Dolor	Marcadores neuroendocrinos	
Metástasis hepáticas	LDH	Duración de la respuesta al tratamiento primario	
M1 versus M0	Fosfatasa alcalina	PSA tras tratamiento Creatinina	

Objetivos generales del tratamiento en el CP hormonorresistente

Salvo que el paciente fallezca por otras causas, *todos* los pacientes con un CP metastático o avanzado localmente se harán HR. El *contexto clínico* del CPHR está dominado por la existencia de metástasis óseas en el 90-95% de estos pacientes causando dolor óseo, fracturas patológicas, pérdida de peso, anemia, trombocitopenia y fatiga. En aquellos casos con obstrucción ureteral por el CP hormonorretractario, el pronóstico es aun más sombrío: 82% de ellos fallecen por su neoplasia en los primeros 4 meses de evolución³⁴.

Gran número de estrategias de tratamiento han sido probadas clínicamente en los últimos años. Los *objetivos principales* habitualmente son la disminución del dolor y de la necesidad de narcóticos, y el aumento en la supervivencia. Como *objetivos intermedios* están la disminución de las cifras séricas de PSA y de otros marcadores de respuesta terapéutica. Sin embargo, la ausencia de definición unánime de “respuesta” ha hecho dificultosa la comparación entre sí de los distintos tratamientos³⁵. Los sistemas existentes en la actualidad para clasificar el CP por estadios (fundamentalmente el método

TNM³⁶) definen la extensión del tumor primario según criterios clínicos y patológicos. Se conoce sin embargo, que tales criterios muchas veces no son idóneos para valorar la enfermedad metastática ni la hormonorresistencia⁴. Los criterios de respuesta en el tratamiento del CPHR serán analizados con detalle también en otro capítulo del presente Tema Monográfico.

BIBLIOGRAFÍA

1. CABOT AT. The question of castration for enlarged prostate Ann Surg 1896. 24: 265-309.
2. HUGGINS C, HODGES CV. Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941. 1: 293.
3. ISAACS JT. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop?. In: PIENTA KJ: Hormone refractory prostate cancer. The Urologic Clinics of North America. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999. Vol. 26. Nº 2. p. 263-273.
4. KIM J, LOGOTHETIS CJ. Serologic tumour markers, clinical biology, and therapy of prostatic carcinoma. In: PIENTA KJ: Hormone refractory prostate cancer. The Urologic Clinics of North America. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999. Vol. 26. Nº 2. p. 281-290.
5. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced

- prostate cancer: An overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995. 346: 265-269.
6. VOGELZANG NJ, CRAWFORD ED, ZIETMAN A. Current clinical trial design issues in hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer*. 1998. 82 (11): 2093-2011.
 7. SCHER HI, MAZUMDAR M, KELLY WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996. 88: 1623-1624.
 8. JOSEPH IB, ISAACS JT. Androgen regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. *Clin Cancer Res*. 1997. 3: 2507.
 9. ISAACS JT. Role of antiandrogens in prostate cancer. *Vitam Horm*. 1994. 49, 433.
 10. DENMEADE SR, LIN XD, ISAACS JT. Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate*. 1996. 28: 251.
 11. FREED JJ, SCHATZ SA. Chromosomal aberrations in cultured cells deprived of single essential amino acids. *Exp Cell Res*. 1969. 55: 393.
 12. LEE WH, MORTON RA, EPSTEIN JI. Cytidine methylation of regulatory sequences near the p-class glutathione-S-transferase gene accompanies human prostate cancer carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994. 91: 1173.
 13. FURUYA Y, KRAJEWSKI S, EPSTEIN JI. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostatic cancers. *Clin Cancer Res*. 1996. 2: 389.
 14. KOIVISTO P, KONONEN J, PALMBERG C. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res*. 1997. 57: 314.
 15. NEWLING D, FOSSA SD, ANDERSSON L, ABRAHAMSSON PA, ASO Y, EISENBERGER MA, KHOURY SA, KOZLOWSKI J.S, KELLY K, SCHER H, HARTLEY-ASP B. Assessment of hormone refractory prostate cancer. *Urology*. 1997. 49: 46-53.
 16. HUSSAIN M, BLUMENSTEIN B, EISENBERGER M, CRAWFORD ED. Southwest Oncology Group Studies in hormone-refractory prostate cancer. *Semin. Oncol*. 1996. 23(6): 24-27.
 17. DOWLING J, TANNOCK IF. Systemic treatment for prostate cancer. *Cancer Treat. Rev*. 1998. 24: 283-301.
 18. WEHBE TW, STEIN BS, AKERLEY WL. Prostate-specific antigen response to withdrawal of megestrol acetate in a patient with hormone-refractory prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 1997. 72: 932-934.
 19. GEORGE DJ, KANTOFF PW. Hormone refractory prostate cancer. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. In: PIENTA KJ: *Hormone refractory prostate cancer. The Urologic Clinics of North America*. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999. Vol. 26. N° 2. p. 303-311.
 20. SMITH DC, DUNN RL, STRAWDERMAN MS, PIENTA KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate Cancer. *J Clin Oncol* 1998. 16(5): 1835-1843.
 21. KELLY WK, SCHER H, MAZUMDAR M. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1989. 41: 190-191.
 22. VOLLMER RT, KANTOFF PW, DAWSON NA, VOGELZANG NJ. A prognostic score for hormone-refractory prostate cancer: analysis of two cancer and leukemia group B studies. *Clin. Cancer Res*. 1999. 5: 831-837.
 23. EISENBERGER MA, CRAWFORD ED, WOLF M. Prognostic factors in stage D2 prostatic cancer: Important implications for future trials: Results of a cooperative intergroup study (INT.0036). *Semin Oncol*. 1994. 21: 613.
 24. FOSSA SD, PAUS E, LINDEGAARD M. Prostate specific antigen and other prognostic factors in patients with hormone-resistant prostatic cancer undergoing experimental treatment. *Br J Urol*. 1992. 69: 175.
 25. STEINECK G, KELLY WK, MAZUMDAR M. Acid phosphatase: Defining a role in androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 1996. 47: 719.
 26. SRIDHARA R, EISENBERGER MA, SINIBALDI VJ. Evaluation of prostate-specific antigen as a surrogate marker for response of hormone-refractory prostate cancer to suramin therapy. *J Clin Oncol*. 1995. 13: 2944-2953.

27. COOPER MR, ARMITAGE TG, ROBINSON MRG. Prostate specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer*. 1990. 66: 1025.
28. WOOD CG, FINN L, LOGOTHETIS CJ. Prostate specific antigen (PSA) to tumor burden ratio: a prognostic variable in androgen-independent prostate cancer (Abstract 1155). *J Urol*. 1997. 157: 297.
29. FIGG WD, AMMERMAN K, PATRONAS N, STEINBERG SM, WALLS R.G, DAWSON N, REED E, SARTOR O. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest*. 1996. 14(6): 513-517.
30. WALLS R, THIBAUT A, LIU L. The differentiating agent phenylacetate increases prostate-specific antigen production by prostate cancer cells. *Prostate*. 1996. 29: 177-182.
31. OH KO, KANTOFF PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J. Urol*. 1998. 160(4): 1220-1229.
32. SANT'AGNESE A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: an update. *Prostate*. 1998. 88: 74-81.
33. EISENBERGER MA. Systemic approaches for prostate cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999. 18: 484-491.
34. PETERSEN JP, RAIFÉ MJ. Hormonally refractory prostate cancer. *Urology*. 1991. 38 (1): 93.
35. CARDUCCI MA, DeWEESE TL, NELSON JB. Hormone refractory prostate cancer. Prostate-specific antigen and other markers of therapeutic response. In: PIENTA KJ: *Hormone refractory prostate cancer. The Urologic Clinics of North America*. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999. Vol. 26. Nº 2. p. 291-302.
36. SOBIN LH, WITTEKIND CH. *TNM classification of malignant tumours*. Ed. Wiley-Liss. New York. 1997. 170-173.

INVESTIGACIÓN NACIONAL SOBRE CRITERIOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

Carlos Allepuz Losa, María Jesús Gil Sanz, Pedro Gil Martínez, Ángel Borque Fernando

INTRODUCCIÓN

Para saber la opinión de los urólogos españoles, sobre el concepto de hormonorresistencia, se remitió una encuesta en la que la intención era conocer en primer lugar, lo que se consideraba como definición de hormonorresistencia, para luego conocer así mismo los tratamientos que eran aplicados por los principales grupos españoles en esta enfermedad, y por último averiguar la posibilidad de colaboración de otros grupos en la presentación de los resultados personales para la elaboración de este Tema Monográfico.



ÁMBITO DE LA ENCUESTA

La encuesta se remitió a todos los hospitales de la administración pública central, autonómica y concertados. Se enviaron un total de 204 encuestas, de las que fueron devueltas contestadas 66. En 2 ocasiones no fue posible encontrar el destinatario. En resumen, fueron contestadas un 32.6% (66/202).

PROVINCIAS	Cuenca	1	
Albacete	1	Gerona	1
Alicante	2	Granada	2
Almería	2	Guipúzcoa	1
Ávila	1	Huelva	2
Barcelona	7	Huesca	1
Burgos	1	Jaén	1
Cádiz	3	León	1
Ciudad Real	1	Lugo	1
La Coruña	2	Madrid	9

Murcia	1	Asturias	3
Navarra	3	Baleares	0
Asturias	3	Canarias	1
Pontevedra	1	Cantabria	1
Sta. Cruz de Tenerife	1	Castilla la Mancha	3
Cantabria	1	Castilla -León	6
Segovia	1	Cataluña	8
Sevilla	3	Com. Madrid	9
Soria	1	Com. Valenciana	6
Valencia	4	Extremadura	0
Valladolid	1	Galicia	4
Vizcaya	3	La Rioja	0
Zaragoza	3	Murcia	1
AUTONOMÍAS		Navarra	3
Andalucía	13	País Vasco	4
Aragón	4		

Centros Asistenciales

Centro Asistencial	Jefe del S. de Urología del Centro	Localidad
1. H. General de Albacete	Dr. Virseda Rodríguez	Albacete
2. H. General Marina Alta	Dr. Romero Pérez	Denia (Alicante)
3. H. Virgen de los Lirios	Dr. Cuesta Climent	Alcoy (Alicante)
4. H. Torrecárdenas	Dr. Galeb Sharouk	Almería
5. H. La Inmaculada	Dr. Grau	Huerca-Overa (Almería)
6. H. Ntra. Sra. de Sonsoles	Dr. Hoyos	Ávila
7. H. del Mar	Prof. Gelabert i Mas	Barcelona
8. H. de L'Esperança	Dr. Ballesteros Sampol	Barcelona
9. H. Creu Roja de Barcelona	Dr. Bonet Palau	Barcelona
10. C.S. de la Vall D' Hebrón	Dr. Torres Mateos	Barcelona
11. H. Clinic I Provincial	Dr. Alcover	Barcelona
12. H. Sant Llorenç de Viladecans	Dr. Vargás Blasco	Viladecans (Barcelona)
13. H. de Badalona German Trias I Pujol	Dr. Saladie Roig	Badalona (Barcelona)
14. H. General Yagüe	Dr. Marcos Díaz	Burgos
15. H. Naval San Carlos	Dr. Pérez Calvo	San Fernando (Cádiz)
16. H. de La Línea	Dr. Lahoz Romero	La Línea de la Concepción (Cádiz)
17. H. Univ. De Puerto Real	Prof. Rodríguez-Rubio Vidal	Puerto Real (Cádiz)
18. H. General La Mancha Centro	Dra. Laguna Pes	Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
19. H. Juan Canalejo	Dr. González Martín	La Coruña
20. H. Naval del Ferrol	Dr. Linares Stolle	El Ferrol (La Coruña)
21. H. General Virgen de La Luz	Dr. Reyes Guijarro	Cuenca
22. H. Univ. Josep Trueta	Dr. Ordis i Dalmau	Gerona
23. H. Universitario San Cecilio	Dr. Zuluaga Gómez	Granada
24. H. Virgen de Las Nieves	Dr. Tallada Buñuel	Granada
25. H. Comarcal de Bidasoa	Dr. Sanz Laca	Hondarribia (Guipúzcoa)
26. Complejo Hosp. Juan Ramón Jiménez	Dr. Gómez Velázquez	Huelva
27. H. General Básico de Riotinto	Dr. Mármol Navarro	Minas de Riotinto (Huelva)
28. H. San Jorge	Dr. Sanz Vélez	Huesca
29. H. San Agustín	Dr. Pérez García	Linares (Jaén)
30. H. Del Bierzo	Dr. García Alonso	Ponferrada (León)
31. Complejo H.Ario Xeral-Calde	Dr. D. Rico Morales	Lugo

32. H. Central de La Cruz Roja	Dr. Rodríguez Álvarez	Madrid
33. H. General Univ. Gregorio Marañón	Dr. Hernández Fernández	Madrid
34. H. Del Aire	Dr. Martín-Laborda y Bergasa	Madrid
35. H. Universitario San Carlos	Prof. Resel Estévez	Madrid
36. Fundación Jiménez Díaz	Prof. Vela Navarrete	Madrid
37. H. Doce de Octubre	Prof. Leiva Galvis	Madrid
38. H. Príncipe de Asturias	Dr. Sánchez Chapado	Alcalá de Henares (Madrid)
39. H. Universitario de Getafe	Dr. Berenguer Sánchez	Getafe (Madrid)
40. Fundacion H. Alcorcón	Dr. Llorente Abarca	Alcorcón (Madrid)
41. H. General de Area Sta. María del Rosell	Dr. García Pérez	Murcia
42. H. de Navarra	Dr. Ipiens Aznar	Pamplona (Navarra)
43.H. Virgen del Camino	Dr. Sebastián Borruel	Pamplona (Navarra)
44. H. Reina Sofía	Dr. Napal Lecumberri	Tudela (Navarra)
45. H. de Cabueñes	Dr. Muriamendiaraz Fernández	Gijón (Asturias)
46. H. Alvarez Buylla	Dr. Muntañola	Mieres (Asturias)
47. H. Carmen y Severo Ochoa	Dr. Mosquera Madera	Cangas del Narcea (Asturias)
48. H. Xeral Cies	Dr. Nogueira March	Vigo (Pontevedra)
49. H. Ntra. Sra. de la Candelaria	Dr. Galbis Palau	Sta. Cruz de Tenerife
50. H. Univ. Marques de Valdecilla	Dr. Martín García	Santander (Cantabria)
51. H. General de Segovia	Dr. Lope Martín Rodríguez	Segovia
52. H. Infanta Luisa	J.J Zerpa Bailén	Sevilla
53. H. U. Virgen del Rocío	Dr. Pascual del Pobil	Sevilla
54. H. U. de Valme	Dr. García Pérez	Sevilla
55. H. General del Insalud de Soria	Dr. Espuela Orgaz	Soria
56. H. U. La Fe	Dr. Jiménez Cruz	Valencia
57. Instituto Valenciano de Oncología	Dr. Solsona Narbón	Valencia
58. H. General de Requena	Dr. Blasco	Requena (Valencia)
59. H. Lluís Alcanyis	Dr. Polo i Peris	Xàtiva (Valencia)
60. H. del Río Hortega	Dr. Martínez-Sagarra Oceja	Valladolid
61. H. de Basurto	Dr. Flores Corral	Bilbao (Vizcaya)
62. H. de Cruces	Dr. Pertusa Peña	Baracaldo (Vizcaya)
63. H. de Galdakano	Dr. Bernuy Malfaz	Galdakano (Vizcaya)
64. H. Militar de Zaragoza	Dr. Mozota Bernad	Zaragoza
65. H. Royo Villanova	Prof. L. Rioja	Zaragoza
66. H. de Calatayud	Dr. Gracia Montoliú	Calatayud (Zaragoza)

FORMATO DE LA ENCUESTA

El formato de la encuesta constaba de 2 páginas, y se remitió tal y como queda reflejado a continuación.

ENCUESTA SOBRE CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

HOSPITAL:

DIRECCIÓN:

JEFE SERVICIO:

MIEMBRO DEL SERVICIO PARA CONTACTO:

TELÉFONO:

ENCUESTA: (marcar con una o varias "x")

1. ¿Qué criterios utilizan en su Servicio para considerar un ca. de próstata hormonorresistente?
 - Progresión clínica
 - Elevación del PSA aislada.
 - Elevación del PSA en 2 determinaciones seriadas.
 - Elevación del PSA por encima de un nivel determinado (especificar).
 - Otros (especificar)
 - No sabe/ no contesta

2. ¿Cuándo inicia el tratamiento en el ca. de próstata hormonorresistente?
 - Si el paciente está sintomático.
 - Cuando se eleva el PSA, aunque el paciente esté asintomático.
 - En ambas situaciones.
 - No sabe/no contesta

3. ¿Qué tipo de tratamientos usa y en qué orden?

TIPO	ORDEN (1º,2º,3º,4º....)
<input type="checkbox"/> Supresión antiandrógeno	
<input type="checkbox"/> Fosfato de Estramustina	
<input type="checkbox"/> Bicalutamida altas dosis	
<input type="checkbox"/> Estrógenos (especificar tipo)	
<input type="checkbox"/> Ketokonazol + hidrocortisona	
<input type="checkbox"/> QMT (especificar tipo)	
<input type="checkbox"/> Asociación QMT + hormonoterapia (especificar tipo)	
<input type="checkbox"/> Inmunoterapia	
<input type="checkbox"/> Otros (especificar)	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Sólo tratamiento paliativo	
<input type="checkbox"/> Sintomático (analgesia, etc.)	

Y finalmente, para concluir:

4. ¿Su grupo tiene protocolizada de manera precisa, la actitud terapéutica en los pacientes de cáncer de próstata que llegan a esta situación biológica?

Sí
 No

5. ¿Tendría posibilidad de aportar los datos de su experiencia para que quedaran reflejados en el Tema Monográfico?

Sí
 No

RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS

Seguidamente se presentan los resultados de las 66 encuestas recibidas, agrupados por preguntas y considerando los distintos conceptos a los que hacia referencia cada pregunta

1. ¿Qué criterios utilizan en su Servicio para considerar un ca. de próstata hormonorresistente?

<u>CRITERIOS</u>	<u>ENCUESTAS</u>	
	Opción marcada / totales (%)	
a) Progresión clínica.	42/66	(63,6%)
b) Elevación del PSA aislada.	12/66	(18,8%)
c) Elevación del PSA en 2 determinaciones seriadas.	53/66	(80,3%)
d) Elevación del PSA por encima de un nivel determinado (especificar) (en 15 y 20 ngr./ml)	3/66	(4,5%)

- *Agrupando en función de la asociación de los criterios de progresión clínica y PSA de forma aislada o conjunta.*

<u>CRITERIOS</u>	<u>ENCUESTAS</u>	
	Opción marcada / totales (%)	
Progresión clínica aislada	2 encuestas	(3%)
Progresión clínica + PSA	40 encuestas	(60,6%)
PSA exclusivamente	24 encuestas	(36,4%)
Total	66	

- *Considerando Progresión clínica + las distintas opciones de respuesta sobre el PSA*

<u>CRITERIOS</u>	<u>ENCUESTAS</u>	
	Opción marcada / totales (%)	
a+b	8/40	(20 %)
a+c	29/40	(72.5%)
a+d	2/40	(5%)
a+b+c	1/40	(2.5%)

- *Considerando las distintas opciones de respuesta sobre el PSA exclusivamente*

<u>CRITERIOS</u>	<u>ENCUESTAS</u>	
	Opción marcada / totales (%)	
b	1/24	(4,2%)
c	20/24	(83,3%)
d	0	
b+c	2/24	(8,3%)
c+d	1/24	(4,2%)
b+d	0	
b+c+d	0	

- *Considerando el PSA con o sin progresión clínica (24+40 = 64 encuestas)*

<u>CRITERIOS</u>	<u>ENCUESTAS</u>	
	Opción marcada / totales (%)	
b	9/64	(14 %)
c	49/64	(76,5%)
d	2/64	(3,2 %)
b+c	3/64	(4,7 %)
c+d	1/64	(1,6 %)
b+d	0	
b+c+d	0	

2. ¿Cuándo inicia el tratamiento en el ca. de próstata hormonorresistente?

<u>CRITERIOS</u>	<u>ENCUESTAS</u>	
	Opción marcada / totales (%)	
Si el paciente está sintomático	14 /66	(21,2%)
Cuando se eleva el PSA, aunque el paciente esté asintomático	12/66	(18,2%)
En ambas situaciones	40/66	(60,6%)
No sabe/no contesta	0	

3. ¿Qué tipo de tratamientos usa y en qué orden?

TIPO DE TRATAMIENTO	ENCUESTAS	
	Opción marcada / totales (%)	
1. Supresión antiandrógeno	52/66	(78,8%)
2. Fosfato de Estramustina	62/66	(93,9%)
3. Bicalutamida altas dosis	17/66	(25,7%)
4. Estrógenos (especificar tipo)	8/65	(12,1%)
“Fosfestrol 400 mgr”		
“Honvan I.V.”		
“DES”		
5. Ketokonazol + hidrocortisona	18/66	(27,3%)
6. Quimioterapia (QMT) (especificar tipo)	8/66	(12,1%)
Mitoxantrona + prednisona (en 2 centros)		
Etopósido oral		
7. Asociación QMT + hormonoterapia (especificar tipo)	8 /66	(12,1%)
Vinorelbina+ Estracyt		
Cisplatino + etopósido		
Mitoxantrona + corticoides + Anal. LHRH		
Otros		
8. Inmunoterapia	0	
9. Otros (especificar)	13 /66	(19,7%)
Corticoides (en 4 centros)		
Radioisótopos (en 4 centros)		
Radioterapia antiálgica paliativa (en 2 centros)		
Bicalutamida si flutamida previa o no antiandrógeno (50 mgr/24h)		
Radioterapia (en 3 centros)		
Tegafur (Utefox®)		
2º cambio del antiandrógeno		
10. Sólo tratamiento paliativo	20/66	(30,3%)
11. Sintomático (analgesia,etc.)	41/66	(62,1%)

ORDEN DE TRATAMIENTO

Hubo en total 63 encuestas válidas, ya que en 3 no se especificaba el orden de tratamiento.

1. Supresión antiandrógeno (51 encuestas válidas)
 - a) Utilizado en primer lugar 48 centros
 - b) Utilizado en segundo lugar 3 centros

2. Fosfato de Estramustina (59 encuestas válidas)
 - a) Utilizado en primer lugar 14 centros
 - b) Utilizado en segundo lugar 37 centros (todos después de la retirada de antiandrógeno)
 - c) Utilizado en tercer lugar 8 centros

3. Bicalutamida altas dosis (17 encuestas válidas)
 - a) Utilizado en primer lugar 1 centro
 - b) Utilizado en segundo lugar 9 centros
 - c) Utilizado en tercer lugar 6 centros
 - d) Utilizado en 4 centros, lo hacen en último lugar (considerando los corticoides como tratamiento activo, y excluyendo el tratamiento paliativo y sintomático).
 - e) Utilizado en 6 casos después de la retirada de antiandrógeno

4. Estrógenos (7 encuestas válidas)
 - a) Utilizado en primer lugar 0 centros
 - b) Utilizado en segundo lugar 1 centro
 - c) Utilizado en tercer lugar 2 centros
 - d) Utilizado en cuarto lugar 3 centros
 - e) Utilizado en 4 centros, lo hacen en último lugar (excluyendo el tratamiento paliativo y sintomático).

5. Ketokonazol + Hidrocortisona (17 encuestas válidas)
 - a) Utilizado en primer lugar 0 centros
 - b) Utilizado en segundo lugar 2 centros
 - c) Utilizado en tercer lugar 10 centros
 - d) Utilizado en cuarto lugar 5 centros
 - e) Utilizado en 13 casos lo utilizan en último lugar (sin considerar el tratamiento paliativo y sintomático).

6. QMT (8 encuestas válidas)
- a) Utilizado en primer lugar 0 centros
 - b) Utilizado en segundo lugar 0 centros
 - c) Utilizado en tercer lugar 4 centros
 - d) Utilizado en cuarto lugar 4 centros
 - e) En 6 centros, lo utilizan en último lugar, de los cuales, en 2 lo hacen después de radioterapia y/o corticoides (sin considerar el tratamiento paliativo y sintomático).
 - f) Utilizado en 1 caso después de Fosfato de Estramustina y Ketokonazol.
En 2 después de QMT dan Ketokonazol
7. Asociación QMT + hormonoterapia (7 encuestas válidas)
- a) Utilizado en primer lugar 0 centros
 - b) Utilizado en segundo lugar 3 centros
 - c) Utilizado en tercer lugar 2 centros
 - d) Utilizado en cuarto lugar 2 centros
 - e) En 4 casos lo utilizan en último lugar (sin considerar el tratamiento paliativo y sintomático).
8. Inmunoterapia: nadie ha informado sobre el uso de inmunoterapia.
9. Otros (especificar) (12 encuestas válidas)
- Cabe destacar que se utilizan como último recurso los corticoides en 3 casos ,
Isótopos radioactivos en 3, y Tegafur en 1
10. Sólo tratamiento paliativo (21 encuestas válidas)
- a) Generalmente utilizado en último lugar o antes de tratamiento sintomático
 - b) Utilizado en primer lugar 0 centros
 - c) Utilizado en segundo lugar 1 centro
11. Sintomático (analgesia, etc.) (30 encuestas válidas)
- a) Utilizado en primer lugar en 2 centros (antes de supresión de antiandrógeno y posterior al fosfato de estramustina.)

4. ¿Su grupo tiene protocolizada de manera precisa, la actitud terapéutica en los pacientes de cáncer de próstata que llegan a esta situación biológica?

CRITERIOS

ENCUESTAS

SI

29 (44 %)

NO

37 (56%)

5. ¿Tendría posibilidad de aportar los datos de su experiencia para que quedaran reflejados en el Tema Monográfico?

CRITERIOS

ENCUESTAS

SI

Opción marcada (%)

27 (41%)

NO

38 (59%)

Se nos remitieron experiencias de tratamientos de los Servicios de Urología de 10 centros, tal y como queda reflejado a continuación, haciendo constar el nombre y situación del Centro Asistencial, el Urólogo remitente y los tratamientos sobre los que se nos ha remitido su experiencia, y que serán comentados en un capítulo posterior.

1.- Dres. Tallada y Cózar Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" (Granada) Fosfato de estramustina, Fosfestrol	6.- Dr. Pertusa Hospital de Cruces Baracaldo (Vizcaya) Fosfato de estramustina
2.- Dres. Torres Mateos y Morote Ciutat Sanitaria i Universitaria Vall d'Hebron (Barcelona) Supresión del antiandrógeno, Fosfato de estramustina	7.- Dr. Napal Hospital Reina Sofía Tudela (Navarra) Fosfato de estramustina
3.- Dr. Sánchez Chapado Hospital Universitario "Príncipe de Asturias" Alcalá de Henares (Madrid) Fosfato de estramustina, Etopósido oral + Estracyt, Ketokonazol+corticoides	8.- Dres. Blasco y Pallás Hospital General de Requena Requena (Valencia) Fosfato de estramustina, Ketokonazol+Prednisona
4.- Dr. Pérez López Hospital Virgen de la Luz (Cuenca) Fosfato de estramustina	9.- Dr. Asuero Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez (Huelva) Estracyt + Vinorelbina
5.- Dr. Romero Pérez Hospital Marina Alta Denia (Alicante) Fosfato de estramustina, Fosfato de estramustina +Análogos LH-RH, Análogos LHRH aisladamente	10.- Dres. Nogueira y Ojea Hospital Xeral Cies (Vigo) Fosfato de estramustina, Etopósido, Metotrexate, Cisplatino, Estroncio 89, Prednisona, Telecobaltoterapia

COMENTARIOS

En total ha habido un 32% de respuestas a las encuestas, hecho llamativo ya que consideramos que es un porcentaje algo escaso, habida cuenta del problema terapéutico de que se trata, que es bastante habitual en la práctica clínica, la sencillez esquemática con

la que estaba elaborada la encuesta, y el ajustado número de preguntas que facilitaba su cumplimentación.

Probablemente la respuesta habría que buscarla en las 2 últimas preguntas. Por una parte sólo un 44% de los grupos que han respondido tienen protocolizada la actitud

terapéutica, lo cual podría deberse por una parte al carácter meramente paliativo de los tratamientos utilizados habitualmente hasta la fecha y a la incapacidad de la literatura de transmitir unos criterios definidos y consensuados, pero también podría influir el hecho de que en muchos casos estos pacientes, con enfermedad avanzada, son remitidos para tratamiento a los Servicios de Oncología, ya sea en colaboración con los urólogos, o bien de forma exclusiva, siendo esto último incentivado por la aparición de nuevos tratamientos, principalmente quimioterápicos, cuyos efectos necesitan ser analizados en estudios clínicos.

Además llama la atención que de los 27 grupos que inicialmente se mostraron dispuestos a colaborar en la aportación de sus experiencias sólo 10 lo llevaron realmente a cabo. No siendo ajeno a esta situación probablemente, la falta de estructura humana y material para la investigación en la que se mueven la mayor parte de la Urología de nuestro país, así como el escaso desarrollo en la informatización de las Historias Clínicas.

Reflexión aparte merecen las respuestas emitidas sobre los criterios de concepto y actuación en el cáncer de próstata hormono-resistente.

El 97% de los grupos utilizan los cambios de PSA para considerar el cáncer de próstata como hormono-resistente, siendo el criterio más utilizado, la elevación del PSA en 2 determinaciones seriadas. Así mismo, el 63% de los grupos consideran criterio de hormono-resistencia la Progresión Clínica (con o sin criterio de PSA), quizá debido a que en la mayoría de las ocasiones la progresión clínica se suele acompañar de progresión bioquímica y a la subjetividad que existe en la valoración de los síntomas.

El 21% de los grupos sólo inicia el tratamiento ante la aparición de síntomas, cabe

suponer que con independencia de la elevación de PSA, circunstancia que parece llamativa, tanto en cuanto, la experiencia nos muestra que el tratamiento del cáncer de próstata en la actualidad es en muchos casos PSA dependiente, tanto por parte del facultativo como por parte de muchos enfermos, llegando incluso a ser para estos últimos PSA obsesivo.

A pesar de ser una maniobra terapéutica ya consolidada, sólo un 79% de los grupos, utilizaba la supresión del antiandrógeno (algunos opinaban que la hormono-resistencia empezaba posteriormente a esto), quizá en relación al elevado número de grupos que deja subir el PSA e inicia tratamiento ante la aparición de síntomas.

El fosfato de estramustina es el tratamiento más difundido, siendo utilizado por el 94% de los grupos. El uso de la quimioterapia queda restringido al 22.7% de los grupos quizá debido a los malos resultados obtenidos clásicamente, o a la dificultad en el manejo de esta terapia.

El análisis del orden en que se realizan los distintos tratamientos pone de manifiesto la gran variabilidad de criterios, entre otras cosas debida también a los diferentes tratamientos utilizados. Es preciso destacar que cuando se usa la supresión del antiandrógeno, se usa mayoritariamente como primer escalón de tratamiento, y el fosfato de estramustina como 2º escalón.

En resumen, de la encuesta puede deducirse en si bien la mayoría de los grupos que han contestado la encuesta coinciden en su mayoría cuando un paciente debe ser considerado como hormono-resistente y cuando debe comenzarse su tratamiento, la coincidencia se diluye a la hora de aplicar los distintos tratamientos, momento en el que resalta la heterogeneidad de criterios.

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE LA HORMONORRESISTENCIA

María Jesús Gil Sanz, Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, Ángel Borque Fernando

La característica esencial del desarrollo de la resistencia androgénica es la aparición de células cancerosas andrógeno-independientes. El mecanismo exacto responsable de la alteración básica del fenotipo de la célula cancerosa hacia un fenotipo independiente a los andrógenos no está del todo identificado pero supone cambios en la estructura o en la regulación del genoma de la célula tumoral. El cambio genético puede provenir de mutaciones genéticas, alteraciones cromosómicas o alteraciones en la regulación génica¹. Una vez desarrollados, estos clones de células independientes tienen ventaja en el crecimiento tras la supresión androgénica frente a cualquier célula original andrógeno-dependiente presente todavía en el tumor. Esta ventaja del crecimiento conduce finalmente al desarrollo de resistencia al tratamiento de supresión androgénica¹.

Estas afirmaciones se derivan de estudios en el modelo experimental en rata Dunning que han demostrado la heterogeneidad celular del cáncer de próstata, encontrando que los clones andrógeno independientes están presentes de forma temprana en el tumor y contribuyen al desarrollo del mismo². Con la castración, las células andrógeno-dependientes mueren y el crecimiento del tumor se detiene; sin embargo, simultáneamente cre-

cen las células andrógeno-independientes, volviendo a crecer el tumor, es decir la supresión androgénica supone una ventaja selectiva para los clones celulares independientes². También se ha confirmado en otros modelos experimentales, como la línea celular humana del cáncer de próstata LNCaP³.

Diversos mecanismos celulares y moleculares han sido involucrados en el desarrollo de este fenotipo independiente de los andrógenos:

Alteraciones del receptor androgénico humano (hAR)

El hAR, cuyo gen correspondiente está localizado en el cromosoma X (región Xq11-12), es un factor de transcripción nuclear que se une a los andrógenos, mediando en los efectos biológicos de estas hormonas sobre las células diana, entre ellas las células epiteliales prostáticas⁴. Varios estudios han evaluado el papel de los cambios producidos en la expresión del hAR en la progresión y andrógeno independencia de los tumores prostáticos.

Mutaciones del gen hAR

Estas mutaciones pueden conducir a la alteración de la proteína receptora, con aumento de su actividad transcripcional

cuando se une a los estrógenos, progesterona, andrógenos adrenales o incluso paradójicamente a los antiandrógenos. Esto puede facilitar que las células tumorales recuperen su crecimiento andrógeno independiente respondiendo a otros esteroides más que a los andrógenos. Sin embargo, en la mayoría de los estudios estas mutaciones han sido encontradas, en baja frecuencia, en estadios tempranos de tumores primarios⁵⁻⁸ y aunque la frecuencia parece aumentar en estadios avanzados y en cáncer de próstata hormono-refractario (CPHR)^{5,6,8,9}, no todos los CPHR contienen mutaciones de este gen, lo que sugiere que no están involucradas en todos los casos de resistencia a la terapia.

Amplificación del gen hAR

La amplificación de la región cromosómica Xq11-12 es una alteración genética común en CPHR. Estudios mediante FISH han encontrado amplificado este gen entre 2,7 y 28 veces en 15 (28%) de 54 tumores recurrentes, mientras que ningún tumor primario presentaba amplificaciones¹⁰. Por esto, la amplificación de este gen parece no estar involucrada en el desarrollo del cáncer prostático primario, pero sí tener un papel en el desarrollo de la progresión tumoral y fracaso a la terapia endocrina, por permitir el crecimiento andrógeno dependiente de las células prostáticas a pesar de bajas concentraciones de andrógenos en el suero.

Mecanismos alternativos de activación del gen hAR

Incluso en ausencia de mutaciones o amplificaciones del gen hAR, existen coactivadores de la actividad transcripcional del gen hAR que pueden ayudar a mantener el crecimiento andrógenodependiente en un

medio andrógenodeficiente. Por ejemplo, el factor 7 de crecimiento fibroblástico activa la transcripción de varios genes andrógenodependientes¹¹. El gen hAR ha sido activado por la proteína quinasa A¹², el factor 1 de crecimiento insuline-like y el factor de crecimiento epidérmico, en ausencia de andrógenos¹³.

Alteraciones del gen supresor tumoral p53

Varios estudios han evaluado el papel de la p53 en el cáncer de próstata, encontrando en la mayoría de ellos que en tumores primarios no tratados la sobreexpresión de la proteína p53 y la mutación de su gen se dan con poca frecuencia^{14,15}, al contrario que en CPHR y/o avanzado^{16,17}.

Así lo confirma un trabajo reciente¹⁸ que compara la expresión de la proteína p53 en 30 tumores recurrentes localmente hormono-refractarios con sus correspondientes especímenes de tumores primarios no tratados, encontrando sobreexpresión de p53 en 17% de éstos y en 40% de aquéllos.

A su vez la sobreexpresión de p53 ha sido asociada con mutaciones de la misma¹⁴. La elevación significativa desde los estadios primarios no tratados hasta los hormono-refractarios, sugiere que la mutación del gen p53 tiene un papel significativo en la selección de un tumor primario más agresivo conduciendo a la enfermedad metastásica y finalmente a la resistencia hormonal. Las mutaciones de la p53 pueden representar la inactivación de su normal función supresora así como la ganancia de su función oncogénica¹⁸.

También se ha relacionado la amplificación del gen hAR con la sobreexpresión de la p53, encontrando que los tumores recurrentes localmente hormono-refractarios con amplifi-

cación del gen hAR muestran positividad de p53 más frecuentemente que los que no la tienen, 75% vs 27%¹⁸.

Alteraciones en la muerte celular programada o apoptosis

La apoptosis de las células tumorales prostáticas es activada en respuesta a la supresión androgénica. Puede ocurrir que la hormonorresistencia aparezca por la existencia de células que fracasan en activar la cascada de su muerte celular¹⁹. La sobreexpresión de ciertas oncoproteínas antiapoptoicas puede favorecer esta hormonorresistencia.

Sobreexpresión de la oncoproteína bcl-2

La sobreexpresión de la oncoproteína bcl-2, gen antiapoptoico localizado en el cromosoma 18q21.3, ocurre comúnmente en el cáncer de próstata²⁰. Su sobreexpresión puede proteger a las células cancerosas prostáticas humanas de los estímulos apoptoicos in vitro y puede ser un factor que facilite a las células sobrevivir en un medio deprivado de andrógenos in vivo²¹. McDonnell²⁰ la encuentran en sólo 6 de 19 tumores andrógeno sensibles (32%) frente a 10 de 13 andrógeno resistentes (77%).

Sobreexpresión del protooncogen c-myc

El cáncer de próstata avanzado sobreexpresa también el protooncogen c-myc que coopera con la bcl-2 en la transformación celular e inhibiendo la apoptosis²². Latil y cols.²³ confirman que uno de los cambios genéticos más específicos detectados en el CPHR es la ganancia de 8q y especialmente en la región 8q24, donde se localiza el gen MYC, cuya amplificación es muy rara en tumores prima-

rios. Por su parte, Nupponen y cols.¹⁴ encuentran, mediante la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH), que 17 de 22 tumores hormonorrefractarios (77%) mostraban un incremento numérico de copias de c-myc, aunque sólo 5 de los 17 (29%) mostraban un alto nivel de amplificación.

Los estudios de Steiner y cols.²⁵ respaldan la importancia de este protooncogen en la progresión tumoral. Estos autores demuestran que la infección de células prostáticas DU154 con un vector retroviral antic-myc (MMTV antisense c-myc) no altera la proliferación celular en cultivo, mientras que una simple inyección con un vector retroviral antic-myc in vivo dentro de tumores DU145 establecidos en ratones produce, en 70 días, una reducción del tamaño del tumor del 94,5% comparado con controles no tratados. Histopatológicamente aumenta en los tumores la diferenciación y la apoptosis y disminuye la invasión. Su efecto antitumoral parece mediado por supresión del c-myc, lo cual va asociado a un descenso de la proteína bcl-2²⁵.

Otras alteraciones genéticas

Aunque los cambios genéticos más específicos detectados en el CPHR son, como se ha comentado anteriormente, la ganancia de 8q²⁶, especialmente en la región 8q24 donde se localiza el gen MYC, y la ganancia de Xq²⁷, en cuya región Xq12 se localiza el gen AR, otros han sido relacionados con el CPHR.

Un estudio reciente de Nupponen y cols.²⁸ mediante hibridación genómica comparativa (CGH), valora los cambios genéticos más frecuentes en 37 tumores hormonorefractarios, encontrando que todos muestran aberraciones genéticas, con un número medio de cambios por tumor de 11,4 (rango 3-23), lo que enfatiza que la inestabilidad genética es un

mecanismo fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer. Las alteraciones más comunes son las pérdidas de 8p (72%), 13q (50%), 1p (50%), 22q (45%), 19 (45%), 10q (42%) y 16q (42%) y las ganancias de 8q (72%), 7q (40%), Xq (32%), 7p (32%) y 18q (32%). La CGH se ha validado con la hibridación fluorescente in situ (FISH) siendo concordantes en el 78% de los casos. Comparando estas alteraciones con las reportadas previamente por los mismos autores²⁷ en 31 cánceres prostáticos primarios, los tumores recurrentes tienen al menos 4 veces más alteraciones que los primarios, reforzando la teoría de que la progresión clínica del cáncer prostático está asociada con la progresión genética de los tumores.

Cambio de estimulación paracrina a autocrina en el crecimiento tumoral

Evidencias recientes sugieren que un factor de crecimiento autocrino puede proporcionar los medios a las células para sobrevivir y continuar creciendo después de la supresión esteroidea²⁹.

En este sentido, la interacción autocrina/paracrina del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr) y de su ligando el factor alfa de crecimiento transformador (TGF-alfa) ha sido implicada en el crecimiento y proliferación de las células prostáticas cancerosas. Hay trabajos³⁰ que demuestran que en tumores primarios no tratados, la expresión de TGF-alfa está primariamente en el estroma, mientras que las células epiteliales son débilmente positivas en algunos casos, siendo la relación paracrina entre EGFr y TGF-alfa la predominante. Por el contrario la expresión de EGFr es encontrada en el 89% de las metástasis andrógenoindependientes,

y la de TGF-alfa en el 78%, coexpresando ambos el 77% de las mismas y en la mayoría de los tumores metastásicos andrógenoindependientes parece existir una estimulación autocrina³⁰. Por tanto parece que la sobreproducción de factores de crecimiento y de sus receptores y el cambio hacia un crecimiento autocrino podrían estar involucrados en el desarrollo de la andrógenoindependencia y del comportamiento metastásico de los tumores.

También la interleukina -6 (IL-6), citokina que juega su papel en la regulación de la expresión genética en un número de diferentes órganos, ha sido recientemente caracterizada como un factor de crecimiento autocrino y paracrina y se le ha implicado en el proceso oncogénico de un número de tumores, incluyendo el cáncer de células renales³¹, linfoma³², plasmocitoma/mieloma³³ y cáncer mamario³⁴, entre otros. Su expresión y la de otras citokinas de la misma familia (el factor estimulador de granulocitos (G-CSF), el factor inhibidor de leucemia (LIF), el factor neurotrópico ciliar (CNTF) y la oncostatina M (OSM)) así como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleukina-1 (IL-1) y el factor estimulador del crecimiento de los granulocitos macrófagos (GM-CSF) han sido también evaluadas en células cancerosas prostáticas hormonodependientes y hormonorretractarias por Chung y cols.³⁵ Estos autores encuentran que las líneas celulares hormonoretractarias (DU-145, TSU y PC-3) secretan distintas combinaciones de citokinas (DU-145: IL-6, GM-CSF; TSU: IL-6, LIF y PC-3: IL-6, G-CSF, GM-CSF, LIF, IL-1) y cada una de ellas uniformemente expresa IL-6. En contraste ninguna de las dos líneas celulares hormonodependientes estudiadas por estos autores (LNCaP-ATCC y LNCaP-GW), secretan cantidades significativas de ninguna de las citoki-

nas analizadas. A su vez demuestran que la adición de IL-6 in vitro inhibe el crecimiento de las células hormonodependientes, pero no tiene efecto sobre las líneas hormonorrefractarias mientras que los anticuerpos anti-IL-6 neutralizantes inhiben el crecimiento de las células hormonorrefractarias, por lo que se concluye que la IL-6 parece sufrir una transición funcional de inhibidor del crecimiento paracrino a estimulador del crecimiento autocrino durante la progresión del cáncer prostático al fenotipo hormonorrefractario.

BIBLIOGRAFÍA

1. ISAACS J. Biología del cáncer de próstata refractario a hormonas ¿por qué se desarrolla?. *Clin Urol North* 1999, 2: 289-299.
2. ISAACS J, COFFEY D. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981, 41: 5070.
3. HOROSZEWICZ J, Leong S, kawinski e et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983, 43: 1809.
4. KOIVISTO P, KOLMER M, VISAKORPI T, KALLIONIEMI O. Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer. *Am J Pathol* 1998, 152: 1-9.
5. SUZUKI H, SATO N, WATABE Y et al. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993, 46: 759-765.
6. GADDIPATI J, McLEOD D, HEIDENBERGER H et al. Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer. *Cancer Res* 1994, 54: 2861- 2864.
7. TILLEY W, BUCHANAN G, HICKEY T. et al. Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence. *Clin Cancer Res* 1996, 2: 277-285.
8. EVANS B, HARPER M, DANIELS C et al. Low incidence of androgen receptor gene mutations in human prostatic tumors using single strand conformation polymorphism analysis. *Prostate* 1996, 28: 162-171.
9. RUIZVELD J, JANSSEN P, SIEDDENS H et al. Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. *Am J Pathol* 1994, 144: 735-746.
10. KOIVISTO P, KONONEN J, PALMBERG C et al. Androgen receptor gene amplification a posible molecular mechanism for failure of androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Cancer Res* 1997, 57: 314-319.
11. ITTMAN M, MANSUKHANI A. Expression of fibroblast growth factors (FGFs) and FGF receptors in human prostate. *J Urol* 1997, 157: 351-356.
12. NAZARETH L, WEIGEL N. Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway. *J Biol Chem* 1996, 271: 1900-1907.
13. SHERWOOD ER, LEE C. Epidermal growth factor-related peptides and the epidermal growth factor receptor in normal and malignant prostate. *World J Urol* 1995, 13: 290-296.
14. BOOKSTEIN R, MacGROGAN D, SHARKEY F et al. P53 is mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. *Cancer Res* 1993, 53: 3369-3373.
15. EFFERT P, McCOY R, WALTHER P et al. P53 gene alterations in human prostate carcinoma. *J Urol* 1993, 150: 257.
16. NAVONE N, TRONCOSO P, PISTERS L et al. P53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85: 1276.
17. HEIDENBERG H, SESTERHENN I, GADDIPATI J y cols. Alteration of the tumor suppressor gene p53 in a high fraction of hormone refractory prostate cancer. *J. Urol.* 1995, 154:414-421.
18. KOIVISTO P, RANTALA I. Amplification of the androgen receptor gene is associated with p53 mutation hormone-refractory recurrent prostate cancer. *J Pathol* 1999,187: 237-241.
19. DIPAOLO RS, AISNER J. Overcoming bcl-2 and p53 mediated resistance in prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1999, 26: 112-116.
20. McDONNELL TJ, TRONCOSO P, BRISBAY S et al. Expresión of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992, 52: 6940-6944.
21. RAFO AJ, PERLMAN H, CHEN MW et al. Overexpression of bcl-2 protects prostate can-

- cer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer res* 1995, 55: 4438-4445.
22. RYAN J, PROCHOWNIK E, GOTTLIEB C et al. C-myc and bcl-2 modulate p 53 function by altering p53 subcellular trafficking during the cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91: 5878-5882.
 23. LATIL A, LIDEREAU R. Genetic aspects of prostate cancer. *Virchows Arch* 1998, 432: 389-406.
 24. NUPPONEN N, KAKKOLA L, KOIVISTO P, VISAKORPI T. Genetic alterations in hormone-refractory recurrent prostate carcinomas. *Am J Pathol* 1998, 153: 141-148.
 25. STEINER M, ANTHONY C, LU Y, HOLT j. Antisense c-myc retroviral vector suppresses established human prostate cancer. *Human Gene Therapy* 1998, 9: 747-755.
 26. CHER ML, BOVA G, MOORE D et al. Genetic alterations in untreated metastases and androgen-independent prostate cancer detected by comparative genomic hybridization and allelotyping. *Cancer Res* 1996, 56: 3091-3102.
 27. VISAKORPI T, KALLIONIEMI A, SYVANEN A. Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995, 55: 342-347.
 28. NUPPONEN N, KAKKOLA L, KOIVISTO P, VISAKORPI T. Genetic alterations in hormone-refractory recurrent prostate carcinomas. *Am J Pathol* 1998, 153: 141-148.
 29. KNABBE C, KELLNER U, SCHMAHL M et al. Growth factors in human prostate cancer cells: implications for an improved treatment of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991, 40: 185-192.
 30. SCHER H, SARKIS A, REUTER V y cols. Changing pattern of expression of the epidermal growth factor receptor and transforming growth factor alfa in the progression of prostatic neoplasms. *Clin. Cancer Res.* 1995, 1: 545-550.
 31. MIKI S, IWANO M, MIKI Y et al. Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinomas. *FEBS Lett* 1989, 250: 607-610.
 32. YEE C, BIONDI A, WANG HH et al. A possible autocrine role for interleukin-6 in two lymphoma cell lines. *Blood* 1989, 74: 798-804.
 33. KLEIN B, ZHANG XG, JOURDAN M et al. Paracrine rather than autocrine regulation of myeloma-cell growth and differentiation by interleukin-6. *Blood* 1989, 73: 517-526.
 34. CHIU JJ, SGAGIAS M, COWAN K et al. Interleukin 6 acts as a paracrine growth factor in human mammary carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 1996, 2: 215-221.
 35. CHUNG T, YU J, SPIOTTO M et al. Characterization of the role of IL-6 in the progression of prostate cancer. *Prostate* 1999, 38: 199-207.

TRATAMIENTO: GENERALIDADES, CRITERIOS DE SELECCIÓN Y DE RESPUESTA EN EL ESTUDIO CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

Carlos Allepuz Losa, Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Ángel Borque Fernando

GENERALIDADES

Desde la introducción del antígeno prostático específico (PSA) en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata, el estadio del tumor al diagnóstico ha cambiado, diagnosticándose de inicio más casos órganoconfinados y menos metástasis a distancia¹. En la época pre-PSA sólo el 33% de los tumores detectados mediante tacto rectal eran patológicamente órganoconfinados, frente al 62-71% en la actualidad². No obstante, si bien dos tercios de los pacientes presentan el tumor órganoconfinado, una gran proporción de pacientes desarrolla finalmente una enfermedad metastásica progresiva, y un tumor andrógeno-independiente, con una mediana de supervivencia de 3 años³.

En la actualidad el tratamiento del cáncer de próstata hormorresistente es paliativo, lo que ha promovido la investigación de múltiples tratamientos en ensayos clínicos de fase II y III. Si bien, tal como ha recogido Dawson⁴, el establecimiento de unos determinados criterios de respuesta fue realizado por primera vez en EEUU por el National Prostatic Cancer Project (NPCP) en 1973 a propósito de un ensayo clínico con quimioterapia en cáncer de próstata avanzado, ya a primeros de la década de los 80 el European Organization for Research and Treatment of

Cancer (EORTC) Genitourinary Group ideó unos criterios de respuesta, incluyendo en los ensayos clínicos fase II sólo pacientes con enfermedad medible, no siendo considerada la hepatomegalia como medible y no incluyendo como criterios de respuesta los marcadores tumorales. Las lesiones líticas óseas fueron inicialmente incluidas, para excluirlas posteriormente por la dificultad de su valoración. Contrastando con los criterios de los estudios fase II, los estudios fase III se basaban en la valoración final del tiempo libre de progresión y la supervivencia. Al final de los 80 se incluyeron nuevos criterios de valoración de actividad terapéutica, agrupados en los siguientes grupos: parámetros clínicos, de laboratorio, radiológicos y subjetivos. En este sentido fueron incluidos los rastreos óseos y los cuestionarios de calidad de vida, con el objetivo, éstos últimos, de valorar la influencia de los mismos en la calidad de vida de los pacientes⁵.

A primeros de los 90 se desarrollaron los instrumentos de valoración de la calidad de vida, y muchos estudios cambiaron su objetivo principal de valoración de la regresión tumoral por el control de los síntomas, y principalmente el dolor. Además se incluyó en las reflexiones no sólo la relación beneficio-toxicidad de los tratamientos sino también el costo económico de los mismos⁵.

La introducción del PSA hizo que numerosos estudios comenzaran a emplear este parámetro como criterio de respuesta, revitalizándose la controversia iniciada en épocas anteriores.

De la revisión de los estudios sobre tratamientos en pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente (CPHR) se desprende la necesidad de llegar a un consenso en la definición de los criterios utilizados de selección y respuesta, dada la gran variabilidad existente de los mismos. Estas diferencias pueden impedir la determinación de la verdadera actividad de un nuevo agente y dificultar la comparación de distintas terapias⁶. Las causas de esta variación incluyen factores metodológicos, del paciente y del tumor⁷.

El cáncer de próstata en sí mismo no es una enfermedad, sino un conjunto de enfermedades, no siendo igual un paciente con progresión por PSA aislada que el que tiene metástasis óseas, el que con PSA bajo presenta una rápida evolutividad local o a distancia o el que ha tenido un periodo de respuesta a la deprivación androgénica largo del que no lo ha tenido. El pronóstico de estos diferentes subtipos de CPHR es también variable^{6,7}. Estas amplias variaciones en los subtipos de pacientes pueden crear sesgos importantes en los resultados que se desprenden de los estudios clínicos, sobre todo cuando estos no son controlados⁶.

Por otra parte tal y como recogen Oh y Kantoff⁸ sólo el 20 % de estos pacientes tienen enfermedad medible bidimensionalmente por los clásicos criterios de respuesta, por lo que los términos de respuesta completa, parcial, enfermedad estable y enfermedad en progresión no son adecuados para definir la respuesta en CPHR. Los estudios que limitan la selección de pacientes a aquellos con tumores medibles de tejidos blandos pueden

no reflejar la verdadera actividad del fármaco. Los cánceres de pacientes con tumores iniciales de tejidos blandos frecuentemente exhiben cantidades importantes de diferenciación neuroendocrina, resultado que puede asociarse con un pronóstico diferente al de los cánceres de hombres en que sólo se observen metástasis óseas. Las metástasis osteoblásticas siguen siendo difíciles de cuantificar con exactitud, existiendo una variabilidad significativa interobservador y, aunque se han hecho intentos para estratificar a los pacientes basándose en la extensión del tumor en la rastreo óseo, no se ha llegado a un acuerdo general respecto a la metodología para medir la respuesta. Además, el cáncer de próstata afecta fundamentalmente a una población de ancianos que frecuentemente tienen otras enfermedades concomitantes. La exclusión de muchos de estos pacientes de los estudios típicos induce a sesgos, lo que puede limitar la generalización de estos resultados a la población global que padece cáncer de próstata.

Por otra parte, la determinación de la causa de la muerte en pacientes con cáncer de próstata frecuentemente es difícil, lo que indica que la supervivencia global, en vez de la supervivencia específica al cáncer, puede ser un parámetro de resultado más válido. Sin embargo, los estudios de fase III, que son necesarios para valorar el aumento de la supervivencia, precisan un elevado número de pacientes y son caros, por lo que se han terminado pocos estudios con poder suficiente para detectar pequeños aumentos en la supervivencia⁸.

En una encuesta⁶ publicada en 1998 y realizada a 35 investigadores se mostró un consenso general en que los criterios de selección de pacientes para entrar en estudios clínicos debían de comprender la progresión

basada en un incremento del PSA (94% de los investigadores), un incremento de enfermedad medible (91%) y o aparición de nuevas lesiones en el rastreo óseo (83%). La mayoría creían que debería haber niveles de castración de testosterona (77%), y progresión después de la retirada del antiandrógeno para que el paciente pudiera ser incluido en un estudio. En un 82% opinaban que la deprivación androgénica debía ser continuada y el 77% creían que se debían presentar los resultados de forma independiente en cuanto a tasas de respuesta en hueso, enfermedad medible, síntomas, y marcadores tumorales bioquímicos (principalmente PSA). Un 94% aceptaban los cambios de PSA como un criterio de respuesta si bien existió amplia discordancia en la definición del tipo de cambio que debía ser considerado. Sólo un 60% aceptaron como válida la respuesta determinada por rastreo óseo en casos con metástasis óseas. El 52% utilizaron el cambio en la calidad de vida como objetivo final, siendo éste factor después de la supervivencia los dos que más podían influenciar en su práctica clínica.

De todo lo referido anteriormente, se deduce, que A) el cáncer de próstata tiene una serie de particularidades que le confieren una personalidad propia y que deben de plantearse a la hora de diseñar estudios clínicos de evaluación de tratamientos del mismo; B) históricamente la falta de uniformidad en la metodología de elaboración de los estudios clínicos hace que los resultados derivados de los mismos sean poco comparables entre sí, dificultando que surja la evidencia suficiente que permita aplicar los distintos tratamientos a la práctica clínica habitual con convencimiento de beneficio terapéutico; C) existe una inquietud creciente en los últimos años por establecer un consenso y uniformidad de cri-

terios para el desarrollo de estudios clínicos en el cáncer de próstata, y particularmente en el cáncer de próstata hormonorresistente, dada la rápida aparición en la actualidad de nuevos tratamientos que necesitan ser probados y validados.

Por tanto, a continuación realizaremos una reflexión sobre los aspectos clínico-metodológicos más importantes a la hora de diseñar e interpretar los estudios clínicos en cáncer de próstata hormonorresistente, como son los criterios de selección de pacientes, incluyendo conocimientos sobre factores pronósticos y los criterios de respuesta al tratamiento.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Los criterios de selección reducen la heterogeneidad de la muestra que vamos a estudiar y por tanto facilitará la validez interna del estudio. Estos criterios deberán ser formulados teniendo en cuenta los objetivos del estudio, es decir, si queremos estudiar la actividad de una terapia para disminuir los síntomas, obviamente deberemos incluir pacientes con síntomas, o si queremos valorar el efecto de una medicación en una lesión tumoral, el paciente deberá tener lesiones medibles. Además se deberá documentar explícitamente que los pacientes cumplen con la definición de hormonorresistencia⁷.

En aquellos pacientes en los que la progresión de PSA es la única evidencia de progresión de enfermedad se recomienda que se documenten 2 incrementos consecutivos de PSA sobre el valor de referencia inicial. El primer incremento debe aparecer a una semana del valor inicial como mínimo, debiendo ser confirmado este incremento en una nueva determinación. Si debido a las fluctuaciones conocidas del PSA esta segun-

da determinación muestra unos valores inferiores a la primera, el paciente podría ser seleccionable en el caso de que una nueva determinación fuera mayor que el segundo. Así mismo se recomienda que en estos pacientes en los que la sola evidencia de enfermedad es un PSA en aumento, el paciente debería mostrar valores séricos de PSA mayores de 5 ngr./ml. antes de entrar en un estudio clínico⁹.

Para maximizar la probabilidad de respuesta la mayoría de los estudios requieren que el paciente tenga una adecuada reserva hematológica, renal y hepática, así como, una adecuada expectativa de vida tanto por la extensión de la enfermedad como por la presencia de otras patologías concomitantes⁷.

Dada la variable historia natural del cáncer de próstata, los *indicadores pronósticos de respuesta al tratamiento* y supervivencia pueden ayudar al tratamiento de pacientes con CPHR, no sólo sugiriendo objetivos para el desarrollo de nuevos tratamientos, sino también determinando que tipo de pacientes tienen mayor probabilidad de beneficiarse de determinados tratamientos¹⁰. Así mismo su consideración puede servir para homogeneizar las muestras de pacientes que se incluyan en estudios clínicos, más aún cuando muchos no son randomizados, maximizando la probabilidad de respuesta y ayudando a evitar sesgos que dificulten la interpretación de dichos estudios.

Durante los últimos años, han aparecido numerosos estudios, que han evaluado la importancia pronóstica de determinados parámetros en el CPHR. La mayoría de estos estudios no han sido ni prospectivos ni aleatorizados, por lo que se impone la necesidad de realizar estudios prospectivos y aleatorizados para validar dichos parámetros¹⁰.

Los factores pronósticos más estudiados han sido el nivel de actividad, la hemoglobina, la lactatodeshidrogenasa (LDH), el PSA, la fostatasa alcalina y el número de metástasis óseas entre otros¹⁰.

- El nivel de actividad: ha sido el factor más utilizado a pesar de su subjetividad, incluyendo varias escalas como por la escala de status performas de Karnofsky que mide con unidades de medida entre el 0 y 100%, en el que el 100% es el mejor estado de salud; y las de Zubrod, la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), y de la World Health Organization (WHO) con una escala entre 0 y 5, en el que el 0 sería la categoría de mejor status performans¹¹⁻¹³.

La mayoría de los estudios han detectado una diferencia significativa en el pronóstico según el estado ambulatorio del paciente (ECOG menor de 2 o Karnofsky mayor o igual al 80% versus ECOG mayor o igual de 2 o Karnofsky menor al 80%)¹⁰. Es más, las proporciones de riesgo descritas según la capacidad física tienen un valor predictivo modesto, que aumenta notablemente cuando se combinan otros parámetros^{10,14}.

- Hemoglobina: se ha visto que cifras más bajas de hemoglobina se asocian a un peor pronóstico. Varios estudios han encontrado que es un factor predictor de resultado independiente¹⁴⁻¹⁸. En el trabajo de Smith y cols.¹⁹ la importancia pronóstica de la hemoglobina se correlacionaba con el grado de actividad de modo que las cifras de hemoglobina sólo eran significativas cuando el status performans era de 2 o superior. Fösa y cols.¹⁶ demostraron un pronóstico significativamente peor en los pacientes con hemoglobina menor de

12 gr./dl. y un PSA mayor de 100 ngr./ml. o una fatiga intensa. Por tanto, las cifras de hemoglobina bajas, ya sean consideradas de forma aislada o asociadas a otros factores pronósticos, predicen habitualmente un pronóstico peor¹⁰.

- Lactatodeshidrogenasa (LDH): la LDH es una enzima celular liberada en sangre a partir de diferentes tejidos, particularmente del hígado. En el cáncer de próstata metastásico es posible observar incrementos de la LDH, por ello se ha explorado su valor como marcador pronóstico en pacientes con lesión visceral metastásica. Petrylak y cols.²⁰ observaron que el incremento de la LDH era un indicador pronóstico independiente, hecho que fue corroborado posteriormente por otros autores¹⁷.
- PSA: diversos grupos intentaron inicialmente establecer un umbral por encima del cual el PSA pudiera predecir un peor pronóstico¹⁰. Fössa y cols.¹⁶ publicaron que los pacientes con un PSA superior a 100 ngr./ml. previo al tratamiento presentaban un descenso significativo en la supervivencia mediante análisis multivariante, y cuando se combinaba la presencia de un PSA mayor de 100 ngr./ml. con una hemoglobina menor de 12 g/dl. Los pacientes presentaban una elevada tasa de mortalidad a los 6 meses. Kantoff ha encontrado que una mediana de PSA mayor de 150 ngr./ml. antes del tratamiento predecía una baja supervivencia¹⁰. Por desgracia, otros autores no han encontrado valores umbral de PSA pronósticos^{21,22}. Por tanto, si bien el PSA es un factor pronóstico importante pretratamiento, no se ha encontrado un valor umbral generalizable. Además, es más difícil interpretar el valor absoluto de PSA en el CPHR, ya que la expresión en estos casos puede ser

menor y puede que no se correlacione directamente con la citotoxicidad directa o la proliferación celular³. También se ha estudiado el cambio en el porcentaje del PSA tras el inicio del tratamiento intentando encontrar un valor que predijera la respuesta al tratamiento. Se han estudiado distintos porcentajes, desde el 50 al 80-90%, como posteriormente analizaremos con más detalle.

- La cuantificación de las metástasis óseas y de su extensión se ha evaluado mediante la fosfatasa alcalina sérica^{14,15,20,23,24} las radiografías simples²⁵, la gammagrafía ósea^{16,26-29} y la presencia de dolor óseo^{15,21,23,30-32}. Muchos de estos trabajos aportan resultados favorables con análisis univariantes, pero datos conflictivos mediante análisis multivariable debido fundamentalmente a que cada uno de ellos evalúa una serie diferente de covariables. No obstante, es prometedora la capacidad de los nuevos métodos cuantitativos y las nuevas tecnologías para valorar el volumen del tumor³³.
- Otros: otros factores que han sido estudiados con distintos resultados han sido la edad del paciente, la pérdida de peso, la raza, siendo los dos primeros los más prometedores^{10,18}. El grado de diferenciación celular según el sumatorio del grado de Gleason no ha mostrado ser un parámetro pronóstico¹⁸. De la incorporación de nuevas modalidades de tratamiento, cabe esperar que surjan nuevos factores pronósticos, como el oncogén *CerbB2/Neu*, el Factor de crecimiento neural³⁴ y otros que están en la actualidad en fase de evaluación.

Por último, deberemos considerar antes de la inclusión de un paciente el llamado síndrome de la retirada del antiandrógeno. En este

sentido desde 1993 es conocido el síndrome de la retirada de antiandrógenos, concretamente de la flutamida, y sus beneficiosos efectos^{35,36}. Más recientemente, se ha reconocido que éste efecto de la retirada es un efecto más generalizado, descubriéndose en otros agentes que actúan a través de los receptores esteroideos como la bicalutamida^{37,38}, el acetato de megestrol³⁹, el diethylstilbestrol⁴⁰ y los retinoides⁴¹. En la práctica clínica con la excepción de la bicalutamida, la respuesta a la retirada puede ser identificada rápidamente, en 4 semanas, mediante una determinación de PSA a las 2 y 4 semanas. Para la bicalutamida debido a que tiene una vida media más larga, habrá que esperar más de 8 semanas para determinar la respuesta^{37,38}. Esta claro que será preciso monitorizar seriamente la respuesta, si la hay, y documentar el momento de la subsiguiente progresión, para que poder interpretar bien cual es el efecto de la retirada de los agentes esteroideos y cual es el efecto del tratamiento administrado posteriormente.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

En este momento, se está considerando que las categorías tradicionales de respuesta de los estudios clínicos son de escasa utilidad en el CPHR y que los estudios deberían definir independiente cada parámetro del resultado, siendo los más importantes las *variaciones de medida del tumor, variación de marcadores séricos, cambios anatomopatológicos del tumor y de los síntomas relacionados con el tumor, incluyendo la calidad de vida*^{4,7,8}.

Respuesta en enfermedad medible

Las directrices de la nueva guía para evaluar la respuesta al tratamiento en tumores sólidos, nacida de la colaboración y consenso

de la EORTC y NCI, entre otros⁴², consideran que las lesiones tumorales pueden ser a) medibles: aquellas que pueden ser medidas con técnicas convencionales en al menos una dimensión y son iguales o mayores a 20 mm. o iguales o mayores a 10 mm si son medidas con TAC en espiral. b) no medibles: aquellas que son más pequeñas de lo mencionado, o bien, aquellas que son verdaderamente no medibles. Lesiones verdaderamente no medibles serían las lesiones óseas, ascitis...

Así mismo, distingue entre lesiones diana y no-diana. Las primeras serían todas las lesiones medibles hasta un máximo de 5 por órgano (las de mayor tamaño) o 10 en total, representativas de los órganos afectados. Una respuesta completa se definiría por la desaparición de todas las lesiones diana, una respuesta parcial sería aquella en la que hubiera al menos una disminución de al menos un 30% en la suma de los diámetros mayores iniciales de las lesiones diana. La progresión implicaría al menos un incremento de un 20% en la suma de los diámetros mayores iniciales de las lesiones diana o la aparición de nuevas lesiones. Se hablaría de enfermedad estable cuando no se cumplieran los criterios de progresión o respuesta parcial.

Las otras lesiones, las lesiones no-diana deben ser medidas y también tenidas en cuenta. Una respuesta completa se definiría por la desaparición de todas las lesiones diana y la normalización del marcador tumoral, una respuesta parcial/estable sería aquella en la que persistiera al menos una lesión y/o los marcadores tumorales no se normalizaran. La progresión implicaría la inequívoca progresión de las lesiones o la aparición de nuevas lesiones.

La mejor respuesta global es la mejor respuesta medida desde el inicio del tratamiento hasta la progresión del tratamiento/recu-

TABLA I

Respuestas Globales para todas las posibles combinaciones de respuestas tumorales en lesiones diana y no-diana con o sin aparición de nuevas lesiones*

Lesiones Diana	Lesiones no-diana	Nuevas lesiones	Respuesta Global
RC	RC	No	RC
RC	Respuesta incompleta/ ES.	No	RP
RP	No- EP	No	RP
ES	No- EP	No	ES
EP	-	Si o no	EP
-	EP	Si o no	EP
-	-	Si	EP

* RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; ES = enfermedad estable; y EP = enfermedad progresiva.

rruencia. En la Tabla 1 podemos ver la respuesta global para todas las posibles combinaciones de respuestas tumorales en lesiones diana y no-diana con o sin aparición de nuevas lesiones.

La duración de la respuesta global se definiría como el tiempo transcurrido desde la respuesta total o parcial hasta que la recurrencia o progresión son objetivadas. La duración de la enfermedad estable es medida como el tiempo transcurrido desde que comienza el tratamiento hasta que se documenta la progresión.

A pesar de que la enfermedad ósea detectada mediante rastreo óseo con isótopos radioactivos no se considera como lesión medible, se ha utilizado en numerosos estudios clínicos, y con muy distintos criterios de valoración. Hoy día, existe suficiente conocimiento para descartar su uso como un criterio fiable de valoración final del tratamiento. Esto se debe fundamentalmente a la existencia del efecto en llamarada (incremento temporal de la intensidad de las lesiones al comienzo del

tratamiento), respuestas mixtas (regresión de algunas metástasis combinado con la progresión de otras), variabilidad de la técnica y variabilidad en la interpretación. En la actualidad, el rastreo óseo es más utilizado para diagnosticar la enfermedad metastásica en un paciente con enfermedad localizada previa⁴. Para los investigadores que utilizan este parámetro como criterio de respuesta, la respuesta completa se basaría en una total desaparición de las lesiones y la progresión en la aparición de menos una o más nuevas lesiones, pero no en un incremento del tamaño o la intensidad de las ya existentes⁶.

Marcadores Tumorales

Si en general los marcadores tumorales no se pueden usar para evaluar la respuesta en el tratamiento de los tumores sólidos⁴², en el caso del cáncer de próstata existen particularidades derivadas de su biología y de los estudios que se han realizado sobre el tema.

Fue Ferro y cols.⁴³ hace más de 10 años el primero que utilizó los cambios de PSA como

un indicador de respuesta en un estudio clínico en pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente, habiéndose utilizado desde entonces en numerosas ocasiones⁷. No obstante, está en controversia su verdadera utilidad como parámetro de valoración final de un estudio, ya que en muchas ocasiones su variación no se corresponde con la verdadera eficacia del tratamiento aplicado o con otros objetivos finales de estudio como la supervivencia³⁻⁹. La utilización del PSA como evaluador final, requiere de su validación prospectiva y específica para cada agente terapéutico en investigación⁹. Para validar su uso Kelly y cols.²¹, estudiaron su valor pronóstico posttratamiento, y encontraron como la mediana de supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes en los que la disminución del PSA fue al menos del 50% ($p=0.0001$), siendo en el análisis multivariado el PSA y log natural de la LDH las dos variables que mejor predijeron la supervivencia, datos similares a los encontrados por otros autores con diversos tratamientos¹⁹⁻⁴⁴. En contraste, con estos datos, Sridhara y cols.¹⁷ encontraron un beneficio en supervivencia independientemente de que la disminución de PSA fuera mayor del 50% o del 75%. Thibault⁴ encuentra un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia cuando el PSA disminuía más del 50% en pacientes tratados con suramina, en el análisis bivalente, pero esta significación se perdía en el análisis multivariante.

Estas aparentes disparidades podrían ser debidas, por lo menos en parte, a las diferencias entre los tratamientos estudiados⁴. Además, es preciso reconocer que algunos agentes pueden modular el PSA independientemente del crecimiento celular⁹. Experimentos realizados por Thalmann y cols.⁴⁵ han sugerido que el descenso del PSA

en pacientes tratados con suramina puede ser secundario al efecto en la expresión del PSA mRNA y no a la inhibición del crecimiento tumoral. Seckin y cols.⁴⁶ estudiando el efecto de la doxorubicina o vinblastina en LNCaP y células no andrógeno sensibles PC3 observaron que en las células de la línea LNCaP había una disminución del 80% en el número de células, al mismo tiempo que había aumento de 3 veces la secreción de PSA por célula, mientras que ambas drogas disminuyeron el número de células y la producción de PSA en las células PC3. Estas experiencias sugieren que la secreción de PSA puede ser variable con diferentes terapias y no siempre correlacionarse con la supresión tumoral⁴. Esta posible modulación del PSA hace que en la investigación de nuevos tratamientos, la única asunción que puede realizarse es que la disminución importante del PSA en asociación con la aplicación de dichos tratamientos, implicaría la existencia de algún efecto biológico que animaría a seguir las investigaciones con dicho tratamiento, y que la no disminución del PSA o su aumento haría suponer la escasa eficacia del tratamiento (a menos que estudios preclínicos hubieran sugerido una acción disrreguladora del PSA)⁹. Además, es preciso reseñar que los modelos utilizados para evaluar esta modulación del PSA no han sido validados, siendo recomendable que lo fueran, y que los estudios para hacerlo sean realizados prospectivamente⁹.

Cuando se utiliza el PSA como criterio de valoración de resultados de tratamientos en CPHR, el Prostate-Specific Antigen Working Group⁹ recomienda que como mínimo se informe, en base al criterio de la disminución del PSA en al menos un 50%, con confirmación de un segundo PSA determinado a las 4 ó más semanas del primero. La referencia ini-

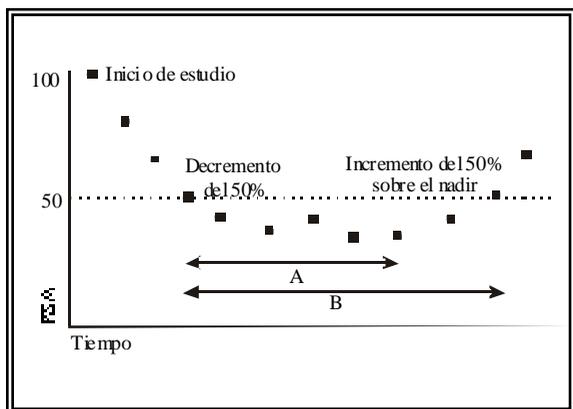


Figura 1. A) Tiempo de control de PSA. B) Tiempo de respuesta de PSA

cial para este decremento de PSA debería ser el valor de PSA en una determinación realizada 2 semanas antes de iniciar el tratamiento y los pacientes no deben tener evidencias de progresión clínica o radiográfica durante este periodo. Para definir la duración del descenso de PSA se han sugerido 2 conceptos (Figura 1): a) el tiempo hasta el primer valor de PSA a partir del cual el incremento del mismo es continuo o tiempo de control de PSA (punto que se puede localizar retrospectivamente). y b) el tiempo hasta alcanzar el 50% de incremento desde el nadir. La duración de la respuesta de PSA debería comenzar en la fecha del primer valor de PSA que ha disminuido más del 50% y acaba cuando el valor de PSA se incrementa en un 50% desde el nadir, siempre y cuando el incremento sea de al menos 5 ngr/ml. (o vuelva a la línea de base). Todas las respuestas de PSA o progresiones deberían ser confirmadas con una segunda determinación.

Si bien no está clara la diferencia pronóstica entre la disminución de PSA en un 50% y su disminución hasta su "normalización", puede ser interesante recoger el número de pacientes en los que el PSA ha llegado a ser menor de 0.2 ngr./ml.

Un incremento de PSA aislado podrá considerarse el único dato de presunción de enfermedad en progresión en a) pacientes en los que el PSA no ha disminuido, cuando se incrementa el valor de PSA en un 25% sobre la línea de base y haya un incremento en valor absoluto de al menos 5 ngr./ml., lo cual será confirmado con una segunda determinación. b) pacientes en los que el PSA haya disminuido sin alcanzar el criterio de respuesta, se debe considerar enfermedad progresiva cuando el PSA se incrementa en un 25% por encima del nadir, siempre que existe un incremento mínimo y confirmado de 5 ngr/ml.

En ausencia de progresión clínica, se debería valorar el *tiempo a la progresión por PSA*, que comenzaría en la fecha de inicio del tratamiento, y a) si se ha conseguido al menos una disminución del PSA de al menos un 50%, finalizaría en la fecha en la que el PSA se ha incrementado en un 50% sobre el nadir con un mínimo de 5 ngr./ml.; b) si no se ha conseguido una disminución del PSA de al menos un 50% (o incluso no hubiera descendido nada), finalizaría en la fecha en la que el PSA se hubiera incrementado en un 25%. Para la determinación de este valor temporal, se recomienda la realización de un PSA al menos una vez al mes, con confirmación de las determinaciones utilizadas como valor de referencia.

Si bien las definiciones explicadas no han sido validadas hasta el momento, su utilización permitiría la homogeneización de los estudios y por lo tanto favorecería la comparabilidad entre los distintos estudios clínicos.

Se han descrito también otros marcadores de respuesta cuya utilidad está en su mayoría en fase de evaluación y validación, entre los que cabe destacar^{47,48}:

Factores dependientes del tumor

Moléculas de adhesión celular (CAM)

- Selectina-E
- ICAM-1
- VCAM-1
- NCAM

Citoqueratinas

- Antígeno tisular polipeptídico específico

Factores de crecimiento

- Factor de crecimiento de fibroblastos básico (b-FGF)
- Factor 1 de crecimiento de transformación (TGF-1)
- Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

Citocinas inflamatorias

- Interleucina-6 (IL-6)

Factores neuroendocrinos

- Bombesina
- Calcitonina
- Cromogranina A
- Cromogranina B
- Enolasa neuronal específica
- Pancreastatina

Factores vasoactivos

- Endotelina-1 (ET-1)

Antígeno prostático específico de membrana

Alteraciones genéticas

- Oncogén Bcl-2
- P53Gen C-erbB2

Factores del huésped

Marcadores óseos

- Fosfatasa alcalina ósea
- Osteocalcina
- Fosfatasa alcalina total

Hormonas

- Prolactina

Parámetros anatomopatológicos de valoración

Estudios con agentes diferenciadores, o compuestos que actúen a través de vías géni-

cas, enzimáticas o metabólicas pueden requerir la monitorización de los cambios producidos en el tejido tumoral, tanto para confirmar la llegada de la droga al sitio de interés o que algún parámetro de respuesta ha cambiado después del tratamiento con el agente en estudio. Las biopsias secuenciales de la lesión primaria o metastásica pueden ser útiles para definir el efecto concreto y la dosis necesaria del compuesto en estudio. La monitorización de los cambios histológicos y moleculares en la próstata después del tratamiento con una droga es una estrategia que se ha utilizado también en pacientes programados para una posterior cirugía radical, lo cual permitiría el estudio de la glándula completa^{7,49}.

Calidad de vida como criterio de respuesta

El concepto de calidad de vida, entendido como la percepción del paciente de cómo de buena es su vida, en relación con su enfermedad y los tratamientos que recibe, ha sido incorporado lenta pero progresivamente a los estudios clínicos como un objetivo de valoración final esencial, hecho mucho más notable en el CPHR, en donde los tratamientos existentes no han demostrado un aumento de la supervivencia⁴.

La primera herramienta para medir la calidad de vida incluyó el Status Perfomans introducido por Karnofsky y Burchenal en 1948⁵⁰. Posteriormente las herramientas de medida se han ido desarrollando y en la actualidad la mayoría de las herramientas diseñadas para el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud, desde un punto de vista general, comprenden la valoración de la sensación global de satisfacción que una persona experimenta con su vida, el estado funcional, actitud personal, salud

mental, vitalidad, dolor e interacciones psicosociales⁵¹. También han sido descritos otros componentes adicionales al concepto general, como son la valoración de la sexualidad, status económico, autoestima y espiritualidad⁵².

Las herramientas más habitualmente utilizadas, para la realización de la valoración de la calidad de vida, son los cuestionarios. Los cuestionarios, contienen preguntas o items organizados en escalas, midiendo cada escala un aspecto o área diferente de la calidad de vida⁵². Existen dos tipos básicos de cuestionarios, los genéricos y los específicos de una enfermedad, los genéricos focalizan su atención en los principales componentes que constituyen la calidad de vida, y pueden ser aplicados a una amplia y variada población, mientras que los específicos focalizan el estudio de determinadas enfermedades o efectos secundarios de diversos tratamientos. Dado que la calidad de vida puede cambiar con el tiempo, es importante realizar su valoración de forma longitudinal⁵³.

Han sido diseñados numerosos cuestionarios⁵⁴ dentro de los generales el más utilizado ha sido el RAND Medical Outcomes Study 36-Item Health Survey⁵⁵, y ha sido considerado como el patrón oro para la medición de calidad de vida general⁵².

Para los pacientes oncológicos, se han desarrollado cuestionarios que miden el especial impacto del cáncer sobre los pacientes, como son el CARES-SF, el FACT-G, el FLIC y el EORTC QLQ-30 entre otros^{52,54,56}. Así mismo, se han desarrollado cuestionarios y módulos complementarios de los cuestionarios generales descritos, diseñados para la valoración específica de determinados tipos de tumores, síntomas, efectos secundarios, o un área concreta de la calidad de vida. En el caso concreto del cáncer de próstata, destacan el EORTC-QLQ30+14, el PROSQOLI, el

Módulo para el cáncer de próstata del Southwest Oncology Group, el FACT-P, y el Róterdam Symptom Checklist^{54,57,58}. Dentro ya de nuestras fronteras es preciso destacar el ESCAP-CDV descrito en el estudio Flut/Cap/99⁵⁹, que es el primer cuestionario que se ha demostrado altamente eficaz en la valoración de la calidad para la población española afecta de cáncer de próstata.

Focalizando en el cáncer de próstata hormonorresistente, y dado que la terapia no tiene impacto en la supervivencia, la principal preocupación, aunque no la única, que influye en la calidad de vida es el dolor^{4,60}. En estos casos, además de medicación analgésica, se han utilizado numerosos tratamientos. Así, Moore y cols.⁶¹ demostraron una respuesta paliativa, tanto del dolor como de las funciones emocional, social y de la anorexia, en un 36% de 25 pacientes tratados con prednisona y mitoxantrona. Estos resultados fueron la base para el diseño de un estudio clínico randomizado fase III con prednisona versus prednisona+mitoxantrona, los efectos paliativos de la combinación (29% vs 12%; $p=0.01$) y su significativa mayor duración (43 vs 18 semanas) fueron suficientes para que la FDA (Food and Drug Administration) en USA aprobara la utilización de prednisona y mitoxantrona en pacientes con CPHR sintomático⁴. Si bien, la valoración de la calidad de vida se hace esencial en la valoración de la efectividad de paliación de nuevos tratamientos en el CPHR., también se está considerando la influencia que tiene la mejoría de la calidad de vida en la supervivencia. En este sentido, se ha referido un estudio en el que se muestra que la mejoría de la calidad de vida fue un factor predictor de supervivencia. No obstante nuevos estudios prospectivos deberán realizarse para profundizar más en este tema,

y las nuevas herramientas para la medición de la calidad de vida deberán ser prospectivamente validadas⁶².

En resumen, la metodología de los estudios en cáncer de próstata hormonorresistente ha sido muy variable, lo que ha puesto en evidencia la necesidad de llegar a un consenso en la metodología de los estudios clínicos, incidiendo especialmente en los criterios de selección de pacientes y de respuesta a los tratamientos, para permitir aumentar la fiabilidad de sus resultados y favorecer la comparación de los mismos. En la actualidad el tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente es paliativo, pero están surgiendo multitud de nuevos tratamientos que necesitan probar su eficacia en la clínica. De ello se deriva por la necesidad, de desarrollar nuevos objetivos finales en los estudios clínicos que simplifiquen los tradicionales (respuesta de lesiones medibles, tasas de supervivencia), así como la validación de los existentes, debiendo hacer especial énfasis en el PSA.

Por último, es reseñable, un incremento progresivo en la consideración de la Calidad de Vida, como un objetivo final de estudio, meta que es cada día más relevante mientras no existan tratamientos que prolonguen sustancialmente la supervivencia, y que debe ser incluida en todos los estudios clínicos en cáncer de próstata hormonorresistente.

En la actualidad, el tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario, tal como veremos a continuación, incluye la retirada inicial del antiandrógeno y observación del síndrome de retirada del antiandrógeno, así como la realización de maniobras hormonales secundarias. Así mismo, la administración de nuevas combinaciones de quimioterapia que parecen ser útiles en algunos pacientes, al menos con intención paliativa. Otros tratamientos como los inhibidores de los factores

de crecimiento, agentes de diferenciación, los inhibidores dependientes de las ciclinas, los activadores de la apoptosis, los agentes inhibidores de la angiogénesis, la inmunoterapia y la terapia génica, están en continuo estudio y parecen presentar resultados prometedores. No debemos olvidar el cada vez mayor número de medidas de soporte y apoyo físico y psicológico del que disponemos para disminuir la sintomatología derivada del tumor en etapas avanzadas, principalmente el dolor, la hematuria y la obstrucción urinaria, y su correspondiente repercusión en la esfera psicológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. FARKAS A, SCHENEIDER D, PERROTTI M, CUMMINGS KB, WARD WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology*, 1998, 52: 444-49.
2. SVETEC D THOMPSON IM. PSA screening – current controversy. *Ann. Oncol.*, 1998, 9: 1283-88.
3. KIM JK, LOGOTHETIS CJ. Serologic Tumor Markers, clinical biology, and therapy of prostatic carcinoma. *Urol. Clin. Nort Am.* 1999, 26 (2): 281-90.
4. DAWSON NA: Response Criteria in Prostatic Carcinoma. *Semin. Oncol.*, 1999, 26 (2): 174-84
5. COLLSTE LG. Second Line Treatment of hormone refractory prostatic cancer patients. EORTC Genitourinary Group Monograph 7: Prostate cancer and testicular cancer, 1990, 29-37.
6. DAWSON NA. Apples and oranges: Building a Consensus for standardized eligibility criteria and end points in prostate cancer clinical trials. *J. Clin. Oncol*, 1998, 16 (10): 3398-05.
7. SCHER HI, MAZUMDAR M, KELLY WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: Defining the Target. *J. Natl Cancer Inst.* 1996; 88 (22): 1623-34.
8. OH WK, KANTOFF PH. Management of hormone refractory prostate cancer: current

- standards and future prospects. *J. Urol.* 1998, 160: 1220-29.
9. BUBLEY GJ, CARDUCCI M, DAHUT W, DAWSON N, DALIANI D, EISENBERGER M, FIGG WD, FREIDLIN B, HALABI S, HUDES G, HUSSAIN M, KAPLAN R, MYERS CH, OH W, PETRYLAK DP, REED E, ROTH B, SARTOR O, SCHER H, SIMONS J, SINIBALDI V, SMALL EJ, SMITH MR, TRUMP DL, VOLLMER R, WILDING G. Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical Trials in Androgen-Independent Prostate Cancer: Recommendations From the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J. Clin. Oncol.* 1999 17 (11): 3461-67.
 10. DANIEL J, GEORGE DJ, KANTOFF PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol. Clin. Nort Am.* 1999, 26 (2): 303-10.
 11. ECOG or Zubrod Score. Disponible en: URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/ecog.cmf>.
 12. ONCOLINK FAQ: Karnofsky Performance Scale and the ECOG/WHO/RTOG Versión. Disponible en URL: cancer.med.upenn.edu/disease/general/faq/faq_perform_status.html.
 13. OKEN, MM, CREECH, RH, TORMEY, DC, HORTON, J, DAVIS, TE, MCFADDEN, ET, CARBONE, PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982, 5: 649-55.
 14. SMITH DC, DUNN RL, STRAWDERMAN MS, PIANTA KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16 (5): 1835-43.
 15. EMRICH LJ, PRIORE RL, MURPHY GP, BRADY MF. Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. *Cancer Res* 1985; 45 (10): 5173-9.
 16. FÖSSA SD, PAUS E, LINDEGAARD M, NEWLING DW. Prostate-specific antigen and other prognostic factors in patients with hormone-resistant prostatic cancer undergoing experimental treatment. *Br J Urol*, 1992 Feb; 69 (2): 175-9.
 17. SRIDHARA R, EISENBERGER MA, SINIBALDI VJ, REYNO LM, EGORIN MJ. Evaluation of prostate-specific antigen as a surrogate marker for response of hormone-refractory prostate cancer to suramin therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13 (12): 2944-53.
 18. DOWLING AJ, CZAYKOWSKI PM, KRAHN MD, MOORE MJ, Tannock IF Prostate specific antigen response to mitoxantrone and prednisone in patients with refractory prostate cancer: prognostic factors and generalizability of a multicenter trial to clinical practice *J. Urol.*, 2000, 163 (5): 1481-5.
 19. SMITH DC, DUNN RL, STRAWDERMAN MS, PIANTA KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998 May; 16 (5): 1835-43.
 20. PETRYLAK DP, SCHER HI, LI Z, MYERS CE, GELLER NL. Prognostic factors for survival of patients with bidimensionally measurable metastatic hormone-refractory prostatic cancer treated with single-agent chemotherapy. *Cancer* 1992 15; 70 (12): 2870-8.
 21. KELLY WK, SCHER HI, MAZUMDAR M, VLAMIS V, SCHWARTZ M, FÖSSA SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11 (4): 607-15.
 22. MATZKIN H, EBER P, TODD B, VAN DER ZWAAG R, SOLOWAY MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer* 1992 1; 70 (9): 2302-9.
 23. ISHIBE T. Alkaline phosphatase in serum of patients with prostatic carcinoma. *Urology* 1977; 10 (3): 227-32.
 24. SRIDHARA R, EISENBERGER MA, SINIBALDI VJ, REYNO LM, EGORIN MJ. Evaluation of prostate-specific antigen as a surrogate marker for response of hormone-refractory prostate cancer to suramin therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13 (12): 2944-53.
 25. HOVSEPIAN JA, BYAR DP. Carcinoma of prostate. Correlation between radiologic quantitation of metastases and patient survival. *Urology* 1975 ; 6 (1): 11-6.
 26. CITRIN DL, COHEN AI, HARBERG J, SCHLISE S, HOUGEN C, BENSON R. Systemic treatment of advanced prostatic cancer: development of a new system for defining response. *J Urol* 1981; 125 (2): 224-7.
 27. PIANTA KJ, REDMAN BG, BANDEKAR R, STRAWDERMAN M, CEASE K, ESPER PS, NAIK H, SMITH DC. A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone

- refractory prostate cancer. *Urology* 1997; 50 (3): 401-6..
28. POLLEN JJ, GERBER K, ASHBURN WL, SCHMIDT JD. Nuclear bone imaging in metastatic cancer of the prostate. *Cancer* 1981 1; 47 (11): 2585-94.
 29. SOLOWAY MS, HARDEMAN SW, HICKEY D, RAYMOND J, TODD B, SOLOWAY S, MOINUDDIN M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988 1; 61 (1): 195-02.
 30. AKAKURA K, AKIMOTO S, SHIMAZAKI J. Pain caused by bone metastasis in endocrine-therapy-refractory prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1996, 122 (10): 633-37.
 31. BERRY WR, LASZLO J, COX E, WALKER A, PAULSON D. Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 44 (2): 763-75.
 32. BYAR DP, HUSE R, BAILAR JC. An exponential model relating censored survival data and concomitant information for prostatic cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1974; 52 (2): 321-6.
 33. IMBRIACO M, LARSON SM, YEUNG HW, MAWLAWI OR, ERDI Y, VENKATRAMAN ES, SCHER HI. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. *Clin Cancer Res* 1998; 4 (7): 1765-72.
 34. RESEL L, MORENO J. Biología molecular como factor pronóstico del cáncer prostático. En Villavicencio H. Y Resel L. editores. *Cáncer de próstata: el futuro de hoy*. Madrid: Idepsa; 1996. p. 135-50.
 35. KELLY WK, SCHER HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993; 149 (3): 607-9.
 36. MOROTE J, LORENTE JA, VALLEJO C. Síndrome de retirada de la flutamida. *Actas Urol Esp* 1994, 18 (6): 681-2.
 37. SMALL EJ, CARROLL PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome [see comment citation in Medline]. *Urology* 1994; 43: 408-10.
 38. NIEH PT. Withdrawal phenomenon with the antiandrogen casodex. *J Urol* 1995; 153 (3 Pt 2): 1070-2; discussion 1072-3.
 39. DAWSON NA, MELEOD DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995; 153: 1946-7.
 40. BISSADA NK, KACZMAREK AT. Complete remission of hormone refractory adenocarcinoma of the prostate in response to withdrawal of diethylstilbestrol. *J Urol* 1995; 153: 1944-5.
 41. KELLY WK, CURLEY T, LIEBERTZ C, KIM B, SCHER H. Phase II trial of 13-cis retinoic acid and interferon-alpha 2a in patients with adenocarcinoma of the prostate [abstract]. *Proc ASCO* 1996; 15: 254.
 42. THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAUER EA, WANDERS J, KAPLAN RS, RUBINSTEIN L, VERWEIJ J, GLABBEKE MV, VAN OOSTEROM AT, CHRISTIAN MC, GWYTHYER SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92 (3): 205-16.
 43. FERRO MA, GILLATT D, SYMES MO, SMITH PJ. High dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma: Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989, 34 (3): 134-138.
 44. SCHER HI, KELLY WM, ZHANG ZF, OUYANG P, SUN M, SCHWARTZ M, DING C, WANG W, HORAK ID, KREMER AB. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999 Feb 3; 91 (3): 244-51.
 45. THALMANN GN, SIKES RA, CHANG SM, JOHNSTON DA, VON ESCHENBACH AC, CHUNG LW. Suramin-induced decrease in prostate-specific antigen expression with no effect on tumor growth in the LNCaP model of human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 Jun 19; 88 (12): 794-01.
 46. SECKIN B, ANTHONY CT, MURPHY B, STEINER MS. Can prostate-specific antigen be used as a valid end point to determine the efficacy of chemotherapy for advanced prostate cancer?. *World J Urol* 1996; 14 Suppl 1: S26-9.
 47. CARDUCCI MA, THEODORE L, DEWEESE TL, NELSON JB. Prostate-specific antigen and other markers of therapeutic response. *Urol. Clin. Nort Am.* 1999, 26 (2): 291-02.

48. DALIANI D, PAPANDREOU CN. Markers of androgen-independent progression of prostatic carcinoma. *Seminars in Oncology*, 1999, 26 (4): 399-06.
49. KELLY WK, OSMAN I, VICTOR E, REUTER VE, CURLEY T, HESTON WDW, NANUS DM, SCHER HI. The development of biologic end points in patients treated with differentiation agents: an experience of retinoids in prostate cancer. *Clin Cancer Res.*, 2000 (6): 838-46.
50. KARNOFSKY DA, BURCHENAL JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer, in McLeod CM (ed): *Evolution of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. New York, NY, Columbia University, 1949, pp 102-05.
51. OSOBA D. Measuring the effect of cancer on quality of life, in Ooba D (ed): *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton, CRC press, 1991, chap 31.
52. PENSON DF, LITWIN MS. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cánceres urológicos. En .Resel, L.; Sánchez, E.; Ruiz de la Roja, J.C., Ed. *Medical Trends, S.L. AUA Update series. Actualización en urología, Edición española 1998 vol. 1*, pp.: 29-34.
53. OSCHIEWSKI M, SCHUMACHER M. Statistical analysis of quality of life data in cancer trials. *Stat Med*. 1990, 9: 749-63.
54. BARRY MI, LITWIN MS, AARONSON NK, UNYARATAVEJ PB, CALAIS DA SILVA F, FÖSSA SD, KRONGRAD A, LOBEL B, MEBUST WK, TRACHTENBERG JT, ZERBIBB M. Quality of Life. In: Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L, editores. *Prostate Cancer*. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd.; 2000, p. 451-79.
55. WARE JE, SHERBOURNE CD. The MOS 36-item short-form general health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992, 30: 473-483
56. CULL, AM. Cancer-Specific quality of life Questionnaires: The State of the Art in Europe. *Eur. J. Cancer*, 1997, 33 (6): S3-S7.
57. ESPER P, REDMAN BG. Supportive care, pain management, and quality of life in advanced prostate cancer. *Urol. Clin. Nort Am*. 1999, 26 (2): 375-89.
58. STOCKLER MR, OSOBA D, COREY P, GOODWIN PJ, TANNOCK IF. Convergent discriminative, and predictive validity of the Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument (PROSQOLI) assessment and comparison with analogous scales from the EORTC QLQ-C30 and a trial-specific module. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Core Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol* 1999; 52 (7): 653-66.
59. SOLSONA E, RIOJA LA. Evaluación de la calidad de vida en el tratamiento secuencial con flutamida frente al tratamiento con análogo LHRH desde el inicio en pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado y/o con enfermedad mínima metastásica (Estudio Flut/Cap/99).
60. THRASHER JB, KAO T-C, GARNER D, MOONEYHAN RD, CRUESS DF, MOUL JW. Multicenter patient self-reported questionnaire of incontinence, impotence and quality of life after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 647. Abstract.
61. MOORE MJ, OSOBA D, MURPHY K, TANNOCK IF, ARMITAGE A, FINDLAY B, COPPIN C, NEVILLE A, VENNER P, WILSON J. Use of palliative end points to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12 (4): 689-94.
62. HERR HW. Quality of life in prostate cancer patients. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 207-17.

RETIRADA DEL ANTIANDRÓGENO

Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, María Jesús Gil Sanz, Vicente Andrés Lázaro

En 1989 se describió que el metabolito activo de la flutamida (hidroxiflutamida) estimulaba el crecimiento de la línea de cáncer de próstata (CP) experimental "LNCaP"¹. Con posterioridad, en 1993 Kelly fue el primer investigador que describió respuestas clínicas y de PSA sérico en CP metastáticos al suspender la flutamida del bloqueo androgénico (BA) de estos pacientes. Se definió así el "síndrome de retirada del antiandrógeno" ("SRA")². Con posterioridad, se han realizado numerosas descripciones en la Literatura de este fenómeno, y no sólo con la flutamida

como antiandrógeno, sino también al retirar bicalutamida, acetato de megestrol, dietilestilbestrol y ácido cis-retinoico (Tabla I). Por este motivo, a este fenómeno se le ha denominado también "síndrome de retirada hormonal"³.

En décadas pasadas, al aparecer la progresión con BA completo primario, los pacientes se consideraban como refractarios a cualquier tipo de manipulación hormonal. Con la descripción del "SRA" se conoce que un determinado porcentaje de estos pacientes (entre un 20%-35%) obtendrán un beneficio

TABLA I

Síndrome de retirada del antiandrógeno. Descripciones en la literatura

	Fármaco	Respuesta PSA (> 50%)	Duración respuesta
Scher ¹⁵	Flutamida	29%	5 meses
Scher ¹⁶	Flutamida	28%	6 meses
Figg ¹⁷	Flutamida	33%	3,7 meses
Small ⁷	Flutamida	15%	3,5 meses
Small ⁶	Flutamida	50%	-
Small ⁷	Bicalutamida	20%	-
Nieh ¹⁸	Bicalutamida	33%	6 meses
Dawson ¹⁹	A.M.	1/1	5 meses
Bissada ²⁰	DES	1/1	36 meses
Akakura ²¹	Clormedinona	2/2	-
Kelly ²²	Cis-retinoico	1/1	5 meses
Serie HUMS (89 pacientes)	Flutamida	31%	6 meses
Serie Vall d'Hebron (43 pacientes)	Flutamida	25,6%	4,5 meses

A.M.: acetato de megestrol. DES: Dietilestilbestrol.

clínico con esta manipulación hormonal. Estos pacientes respondedores son andrógeno-independientes pero hormonosensibles. Este hecho prueba la gran heterogeneidad de la población de pacientes con CP que progresan tras el BA completo primario⁴.

En todos los casos, independientemente de la sustancia retirada, el porcentaje de pacientes respondedores y la duración de la respuesta son similares. Las respuestas consisten principalmente en una reducción del PSA sérico, pero algunos de ellos experimentan también una mejoría sintomática y/o subjetiva⁴. Globalmente, las *tasas de respuesta de PSA* (con disminución sérica mayor del 50%) rondan el 35% de los pacientes, con medianas de respuesta entre 4³ y 6⁵ meses. En el caso de la retirada de la bicalutamida debido a que su tiempo de vida media plasmática es mayor, el tiempo hasta que aparece la respuesta clínica es más prolongado⁶.

Una de las principales limitaciones de la interpretación de los trabajos sobre el “SRA” es conocer el verdadero impacto de la maniobra sobre la *supervivencia cancer-específica*, debido a que en ellos existe una gran cantidad de intervenciones terapéuticas previas o concomitantes, y por lo tanto, existe gran cantidad de variables confundidoras. No obstante, suele existir una tendencia a una mejoría en la supervivencia desde el inicio del BA completo en aquellos pacientes respondedores al “SRA”⁷.

Se ha intentado también mejorar la eficacia del “SRA” mediante la administración simultánea de otra terapia hormonal de segunda línea. Se han descrito respuestas de PSA del 48% añadiendo aminoglutetimida e hidrocortisona a la retirada de flutamida⁸, y del 55% añadiendo ketoconazol e hidrocortisona⁴.

Factores pronósticos de la respuesta a la retirada del antiandrógeno

Existe una serie de factores que identifican a aquellos pacientes con alta probabilidad de responder al “SRA”. Se han descrito como tales al tratamiento previo con BA completo respecto al BA sin antiandrógeno, las exposiciones previas prolongadas a flutamida, los niveles elevados de fosfatasa alcalina¹⁶, y los bajos niveles de andrógenos circulantes en el momento de retirada del antiandrógeno⁹.

Casi todos los autores identifican la duración de la exposición previa a flutamida como el factor pronóstico de respuesta más importante. De hecho, los pacientes respondedores al “SRA” son aquellos que reciben flutamida durante períodos de tiempo mayores³.

Patogenia del “SRA”

No se conocen con claridad las bases moleculares del “SRA”. La hipótesis más aceptada se basa en la existencia de una mutación en el dominio de unión hormonal en el receptor de andrógenos, en base a la descripción de una mutación puntual en el codon 877 del receptor de andrógenos en células de la línea celular LNCaP¹⁰.

La patogenia sería la siguiente. En situaciones normales, la testosterona se une al receptor de andrógenos activándose la transcripción del DNA. Al añadirse flutamida, ésta se une también al receptor y la transcripción se bloquea. Si una célula posee el receptor de andrógenos mutado, la flutamida se une a él, pero paradójicamente se activan la transcripción y la proliferación celular³. Ante el receptor mutado, esta activación aberrante se produce no sólo con flutamida, sino también con estrógenos y progestágenos. De hecho, recientemente se ha descrito el síndrome de retirada

del fosfato de estramustina^{11,12}. Al retirarse la flutamida, el abandono de esta señal estimuladora aberrante explicaría la respuesta clínica obtenida. El mecanismo es similar a la inducción de apoptosis causada por el BA en células de CP andrógeno-dependientes¹³.

La frecuencia de esta mutación en el receptor de andrógenos en el CP es muy variable, oscilando entre el 0-44%. Esta disparidad de resultados se explica por la heterogeneidad de los especímenes empleados para medir la mutación (CP primarios o metastáticos) y por la variabilidad de los distintos tumores respecto a la dependencia hormonal. Las respuestas al "SRA" dependerían del hecho de que los clones de células de CP con el receptor mutado son hipersensibles a bajos niveles de andrógenos, y podrían estimularse por andrógenos residuales o factores "andrógeno-like"³. La aparición de la mutación se cree debida a una selección por parte del antiandrógeno administrado, de una segunda población de células de CP andrógeno-independientes¹⁴.

EXPERIENCIA REFLEJADA NACIONAL CON EL "SRA"

En nuestra experiencia (Hospital Miguel Servet), con 89 pacientes a los cuales se le intentó respuesta de PSA con la retirada de flutamida, la mediana de PSA al inicio de esta maniobra hormonal fue de 4,5 ng/ML.

- De ellos, obtuvimos respuesta de PSA (descenso mayor o igual del 50% en dos determinaciones sucesivas) en 28 pacientes (31,4%).

Duración (mediana) de la respuesta: 6 meses (1,5-11).

- No obtuvimos respuestas objetivas.

- Obtuvimos respuestas subjetivas en 20 de 89 pacientes (22,4%), que creemos que se

derivaron de la supresión de los efectos secundarios de los antiandrógenos, al retirar éstos.

Dentro de las encuestas remitidas a todos los Servicios de Urología de España para remitirnos la experiencia propia en el CP hormonorresistente, sólo se nos remitieron los datos de experiencia de retirada de antiandrógeno por parte del Servicio de Urología del Hospital Vall d'Hebron (Dr. Morote).

- Respuesta de PSA: Cualquiera: 41,9%. > 50% de cifra de PSA: 25,6%.

Duración: 4,5 meses (2-11).

- Respuesta subjetiva: disminución de síntomas: 25,6%. Desaparición síntomas: 0,5%.

- Respuesta objetiva: De partes blandas: 7,1%. Óseas: 0%.

CONCLUSIONES

La retirada del antiandrógeno es una maniobra no tóxica que proporciona beneficios clínicos a un gran número de pacientes con CP andrógeno-independiente, especialmente ante exposiciones previas prolongadas al antiandrógeno.

En la etiología del "SRA" intervienen las mutaciones en el receptor de andrógenos.

Debido a las aceptables tasas de respuesta con este fenómeno (35%), como mínimo todos los pacientes con progresión tras recibir el BA completo primario deben ser sometidos a un intento de respuesta con la retirada del antiandrógeno, antes de comenzar otros tratamientos hormonales secundarios o quimioterápicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. WILDING G, CHEN M, GELMANN EP. Aberrant response in vitro of hormone-responsive prostate cancer cells to antiandrogens. Prostate 1989. 14: 103-114.

2. KELLY K, SCHER H.I. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J. Urol.* 1993. 149: 607-609.
3. KELLY K. The endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur. Urol.* 1998. 34(3): 18-23.
4. SMALL EJ, BARON A, BOK, R. Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer.* 1997. 80: 1755-1759.
5. NISHIYAMA T, TERUNUMA M. Hormone/antihormone withdrawal and dexamethasone for hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 1998. 5: 44-47
6. SMALL EJ, SCHELLHAMMER P, VENNER G, HAAS P, NIEH D, SEABAUG AL, PATTERSON E, KLEIN E, WAJSMAN Z, FURR B, CHEN Y, KENNEALEY GT, KOLVENBAG G. A double-blind assessment of antiandrogen withdrawal from casodex © or eulexin © therapy while continuing luteinizing hormone releasing hormone analogue (LHRH-a) therapy for patients with stage D2 prostate cancer. *J Urol* 1997-157: 1731-1735.
7. SMALL EJ, SRINIVAS S. The antiandrogen withdrawal syndrome: Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer.* 1995. 76: 1428-1434.
8. SARTOR O, COOPER M, WEINBERGER M, HEADLEE D, TOMPKINS A, STEINBERG S, FIGGS WD, LINEHAN WM, MYERS CE. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutetimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994. 86: 222-227.
9. HERRADA J. DIERINGER P, LOGOTHETIS CJ. Characterization of patients with androgen-independent prostatic carcinoma whose serum prostate specific antigen decreased following flutamide withdrawal. *J Urol* 1996. 155: 620-623.
10. MIDDLEMAN MN, LUSH RM, FIGG WD. The mutated androgen receptor and its implications for the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Pharmacotherapy* 1996. 16: 376-381.
11. SHIBATA Y, MORITA T, KASHIWAGI B, TOMIZAWA H, YAMANAKA H. Estramustine phosphate withdrawal syndrome with dramatic pain relief. *J Urol* 1999. 162 (4): 805-806.
12. BISSADA NK, KACZMARCK AT. "Estramustine phosphate withdrawal syndrome with dramatic pain relief". *J Urol* 2000. 163 (4): 1261.
13. WEHBE TW, STEIN BS, AKERLEY WL. "Prostate-specific antigen response to withdrawal of megestrol acetate in a patient with hormone-refractory prostate cancer". *Mayo Clin Proc.* 1997. 72: 932-934.
14. TAPLIN ME, BUBLEY GJ, SHUSTER TD. "Mutation of the androgen receptor gene in metastatic androgen independent prostate cancer". *N Engl J Med* 1995. 332: 1393-1398.
15. SCHER HI, KELLY WK. "The flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer". *J Clin Oncol* 1993. 11: 1566-1572.
16. SCHER HI, ZHANG Z, COHEN L, KELLY WK. "Hormonally relapsed prostatic cancer: lessons from the flutamide withdrawal syndrome". *Adv Urol* 1995. 8: 61-95.
17. FIGG WD, SARTOR O, COOPER MR, THIBAUT A, BERGAN RC, DAWSON N, REED E, MYERS CE. "Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer". *Am J Med* 1995. 98:412-414.
18. NIEH PT. Withdrawal phenomenon with the antiandrogen casodex. *J Urol* 1995. 153: 1070-1073.
19. DAWSON NA, Mc LEOD DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: Expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995. 153: 1946-1947.
20. BISSADA NK, KACZMAREK AT. Complete remission of hormone refractory adenocarcinoma of the prostate in response to withdrawal of diethylstilbesterol. *J Urol* 1995. 153: 1944-1945.
21. AKAKURA K, AKIMOTO S, OHKI T, SHIMAZAKI J. Antiandrogen withdrawal syndrome in prostate cancer after treatment with steroidal antiandrogen chlormadonone acetate. *Urology* 1995. 45(4): 700-705.
22. KELLY WK, CURLEY T, LIEBERTZ C, KIM B, SCHER H. Phase II trial of 13-cis retinoic acid and interferon-alpha 2a in patients with adenocarcinoma of the prostate (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996. 15: 254.

TRATAMIENTO HORMONAL DE SEGUNDA LINEA EN CANCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

María Jesús Gil Sanz, Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa,
Ángel García de Jalón Martínez

ANTIANDRÓGENOS DIFERIDOS

Los pacientes tratados inicialmente solo con castración pueden beneficiarse de la posterior adición de un antiandrógeno. Fowler y cols.¹ utilizaron flutamida para tratar a 90 pacientes con cáncer de próstata localizado o metastásico y PSA creciente tras la castración, observando una respuesta del PSA en el 80% de los primeros y en el 54% de los segundos. El impacto de esta maniobra sobre la supervivencia global no está determinado.

ANTIANDRÓGENOS SECUNDARIOS

Acetato de megestrol

Es un antiandrógeno esteroideo con actividad progestacional. Un reciente estudio randomizado del CALGB (Cancer and Leukemia Group B)² ha mostrado que esta droga tiene limitada actividad en CPHR tanto con bajas como con altas dosis, obteniendo un descenso significativo del PSA sólo en el 12% de los pacientes y respuestas objetivas entre el 0 y 9 %.

Bicalutamida a dosis altas

Es un antiandrógeno no esteroideo que obtiene discretos resultados a dosis altas

(150 mg/día) en el CPHR. Joyce y cols.³ reportan un descenso del PSA superior al 50% durante 2 meses en un 22% de 31 pacientes, que se eleva a un 43% en los pacientes tratados previamente con flutamida.

Nuestra experiencia en el Hospital Miguel Servet se limita a 15 pacientes, habiendo obtenido respuesta bioquímica tan solo en el 13,3% de los mismos, de una duración media corta (3,1 meses [2,1-5,7]). La respuesta sintomática se produjo también solo en el 13%. Nuestros peores resultados pueden ser debidos a que este régimen lo hemos utilizado como tercer escalón de tratamiento (después de la progresión a la estramustina y a la combinación de ketokonazol e hidrocortisona).

Otros antiandrógenos

Los diversos antiandrógenos disponibles tienen probablemente diferentes interacciones funcionales con el receptor androgénico, por lo que existe la posibilidad de que no haya resistencia cruzada a los antiandrógenos en todos los pacientes con CPHR⁴. Esto explicaría las respuestas observadas a la bicalutamida a altas dosis en pacientes ya expuestos a flutamida, referidas anteriormente. Recientemente se ha publicado un

caso clínico de respuesta a la nilutamida tras fracasar la flutamida⁵. No se ha investigado, si el uso de la flutamida, nilutamida, bicalutamida o acetato de ciproterona después de la resistencia a cada uno de los demás, pudiera ser eficaz.

ESTRÓGENOS

Los estrógenos actúan sobre el cáncer de próstata mediante varios mecanismos: inhibición de la producción de la LHRH, parecen inhibir la producción adrenal de andrógenos, actúan directamente sobre la esteroidogénesis en las células de Leydig, tienen actividad citotóxica sobre las células tumorales prostáticas inhibiendo la DNA polimerasa y reduciendo la actividad de la 5 alfa reductasa y además las células estromales tienen receptores de estrógenos que pueden interactuar a través de la mediación de factores del crecimiento.

En 1993 Droz y cols.⁶ revisan los resultados de 6 ensayos que agrupan 139 pacientes con CPHR tratados con altas dosis (0,5-2 g/día durante 7-10 días) de Fosfestrol IV (difosfato de dietiestilbestrol) encontrando que no hay respuestas objetivas, disminución de PAP mayor del 50% en 37/99 pacientes y mejoría subjetiva en 74 pacientes (50%) con 7 complicaciones cardiovasculares y supervivencia media de 5 meses. Concluyen que las altas dosis de estrógenos tienen sólo actividad objetiva marginal en CPHR, pero pueden inducir respuesta subjetiva, teniendo poca toxicidad.

Esta respuesta subjetiva y baja morbilidad no ha sido reproducida por Ahmed y cols.⁷, que en su serie de 17 pacientes tratados con altas dosis de Fosfestrol (inyección diaria IV de 1104 mg durante 7 días) no encuentran respuesta objetiva ni subjetiva y sí morbili-

dad importante asociada, no recomendándolo en estos pacientes. Ahmed explica las diferencias con lo reportado por Droz porque en el estudio de éste los criterios de selección de los pacientes eran diferentes, algunos pacientes no habían sido tratados previamente con bloqueo androgénico y no está claro cuantos de estos pacientes no respondieron al bloqueo androgénico previo, las dosis de Fosfestrol también variaban.

En cualquier caso la duración media de la respuesta es en general baja ($3,8 \pm 1,6$ meses)⁸.

Un estudio publicado en el año 2000⁹, con el uso oral continuo de bajas dosis (100 mgr tres veces al día) de Fosfestrol muestra una alta respuesta en el descenso mayor del 50% del PSA (79%) con una duración media de 7 meses y mejoría del dolor en el 53% de los casos, concluyendo los autores que el papel de los estrógenos en estos pacientes debe ser redefinido.

Smith¹⁰ reporta recientemente los resultados de un ensayo fase II con dietilestilbestrol con un descenso del PSA en el 43% de los casos. Farrugia y cols.¹¹, por su parte, obtiene buenos resultados con dosis bajas de estilbestrol (1 mg/día) combinado con hidrocortisona (40 mg/día) en una serie de 34 pacientes en los que reporta un descenso mayor o igual del 50% del PSA en el 61% y mejoría de la sintomatología en el 75% de los casos, durante un tiempo medio de 6 meses.

En nuestro país el grupo de Tallada y cols (encuesta), refiere un descenso > o igual al 50% del nivel del PSA en el 40% de 40 pacientes tratados con Fosfestrol a dosis de 180 mgr/8h. y disminución de los síntomas en el 60% de los casos. La duración media de la respuesta es corta (5-6 meses) y la supervivencia media de 9 meses.

INHIBIDORES DE LOS ANDRÓGENOS ADRENALES

La producción del 5-10% de los andrógenos circulantes por parte de la suprarrenal podría contribuir al crecimiento de algunas células prostáticas cancerosas que son capaces de crecer bajo pequeños niveles de andrógenos. Varios agentes terapéuticos supresores de la misma han sido valorados en el CPHR.

Corticosteroides

Aparte de un beneficio subjetivo en cuanto a la mejoría del apetito, ganancia de peso y del estado general observado incluso en más del 80% de los pacientes, se ha observado una disminución del PSA mayor del 50% en 34% de los pacientes con CPHR tratados con corticoides, por lo que se deduce que los antiandrógenos y los glucocorticoides no tienen una acción cruzada, aumentando la posibilidad de que éstos actúen más allá de la supresión adrenal¹². El mecanismo exacto del descenso del PSA se desconoce. Estudios in vitro parecen demostrar que la secreción de PSA por las células prostáticas no es directamente afectada por los glucocorticoides¹³. Quizás los efectos sean por mecanismo indirecto induciendo una inhibición de la neovascularización¹⁴.

En nuestro país, el grupo de Nogueira y cols. (encuesta) tratan a 17 pacientes con Prednisona a dosis de 15 mgr/día no encontrando respuesta objetiva ni bioquímica pero sí mejoría sintomática en el 59% de los pacientes, aunque de duración media muy corta (2 meses), siendo la supervivencia media de 5 meses.

Aminoglutetimida

Una revisión de 13 estudios clínicos llevada a cabo por Dawson en 1993¹⁵, mostraba una

respuesta parcial en alrededor del 10% de 583 pacientes tratados con aminoglutetimida e hidrocortisona.

Estudios más recientes usando el PSA, muestran un descenso del mismo mayor del 50% en 49% de 29 pacientes tratados y una respuesta parcial del 25%, aunque la toxicidad es significativa incluyendo hipotensión ortostática, fatiga y ataxia¹⁶.

El hecho de que otros fármacos eficaces en la supresión adrenal, como el acetato de medroxiprogesterona, obtengan baja respuesta objetiva apunta a que otros mecanismos de acción de la aminoglutetimida deben ser considerados para explicar sus mejores resultados¹⁷: se desconoce hasta la fecha si puede tener algún efecto sobre el metabolismo de los andrógenos en el tejido prostático, sí se ha sugerido que parte del beneficio de la terapia con aminoglutetimida es debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas¹⁸.

Ketokonazol

El ketoconazol es un imidazol sintético con efectos antifúngicos y antiandrógenicos, con acción inhibitoria de la esteroidogénesis gonadal y adrenal, resultado de la inhibición de las enzimas dependientes del citocromo P450: 17 alfa hidroxilasa, 11 beta hidroxilasa, 17-20 hidroxilasa y 20, 22 desmolasa^{19,20}. En combinación con hidrocortisona Bok y Small¹⁹ han reportado una disminución del PSA en 60% de los pacientes, con una duración media de la respuesta de 5-6 meses, algunos de ellos superior a 2 años. Mahler encuentra una respuesta objetiva en torno a un 15%²⁰. Los efectos secundarios más comunes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos) que ocurren en el 15% de los pacientes, usualmente manejables.

En España, el grupo de Blasco (encuesta) utiliza la asociación de Ketokonazol a dosis de 200 mgr/8h y prednisona 30 mgr/8h y reportan un descenso de PSA > o igual del 50% en el 20% de sus pacientes, desaparición de los síntomas en el 20%, disminución de los síntomas en un 80% y respuesta objetiva en partes blandas en el 40%, siendo la duración media de estas respuestas entre 6 y 7 meses y la supervivencia media de 10 meses. Su serie, no obstante, es muy corta con tan solo 5 pacientes.

Nuestra experiencia en el Hospital Miguel Servet incluye un total de 37 pacientes tratados con ketokonazol a dosis de 400 mg/8h e hidrocortisona a dosis de 20 mgr por la mañana y 10 mgr por la noche, obteniendo un descenso del PSA > o igual del 50% en el 54% de los pacientes y respuesta sintomática en el 69,2%. La duración media de la respuesta del PSA ha sido de 5,8 meses (2-15) y la toxicidad se ha producido en un 27%, siempre de índole digestiva o elevación de transaminasas, fácilmente tolerable. La diferencia con respecto al grupo anterior, con mayor tasa de respuesta del PSA en nuestro medio puede ser debido a la más alta dosis de ketokonazol utilizada. De hecho nuestros resultados son parecidos a los publicados por Bok y Small¹⁹, que utilizan el mismo régimen terapéutico que nosotros.

BIBLIOGRAFÍA

1. FOWLER JE, PANDEY P, SEEVER LE et al. Prostate specific antigen after gonadal withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995, 154: 448-453.
2. DAWSON NA, CONAWAY M, HALABI S et al: A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma : cancer and leukemia group B study 9181. *Cancer* 2000, 15 , 88 (4):825-834.
3. JOYCE R, FENTON MA, RODE P et al: High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: the effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998, 159: 149-153.
4. REESE D, SMALL E. Manipulaciones hormonales secundarias en el cáncer de próstata refractario a hormonas. *Clin Urol Nort Am ed esp*, 1999, 2: 337-347.
5. EASTHAM J, SARTOR O: Nilutamide response after flutamide failure in postorchiectomy progressive prostate cancer. *J Urol* 1998, 159: 990.
6. DROZ JP, KATTAN J, BONNAY M et al. High-dose continuous-infusion fosfestrol in hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993, 71: 1123-1130.
7. AHMED M, CHOKSY S, CHILTON P et al. High dose intravenous oestrogen (Fosfestrol) in the treatment of symptomatic, metastatic, hormone-refractory carcinoma of the prostate. *Int. Urol. Nephrol.* 1998, 30 (2): 159-164.
8. FERRO M. Use of intravenous stilbestrol diphosphate in patients with prostatic carcinoma refractory to conventional hormonal manipulation. *Urologic Clinics of North America* 1991, 18 (1): 139-143.
9. ORLANDO M, CHACON M, SALUM G, CHACON DR. Low dose continuous oral fosfestrol is highly active in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2000, 11(2): 177-181.
10. SMITH DC, REDMAN BG, FLAHERTY LE et al: A phase II trial of oraldietilstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998, 52:257-260.
11. FARRUGIA D, ANSELL W, SING. M et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000, 85 (9):1069-1073.
12. SARTOR O, WEINBERGER M, MOORE A et al. Effect of prednisone on prostate-specific antigen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1998, 52: 252-256.
13. MONTGOMERY BT, YOUNG C, BILHARTZ D et al. Hormonal regulation of prostate-specific antigen (PSA) glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Prostate* 1992, 21: 63-73.

14. TAKATSUKA D, UCHIDA N, YAMAMOTO R et al. Enhancement by androgen of the angiogenic ability of androgen-responsive Shionogi carcinoma 115. *Anticancer Res* 1992, 12: 2001-2004.
15. DAWSON NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology* 1993, 7: 17-24.
16. SARTOR O, COOPER M, WEINBERGER M et al. Surprising activity of flutamide withdraws when combined with aminoglutethimide, in treatment a hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86: 222.
17. BEZWODA W. Treatment of stage D2 prostatic cancer refractory to or relapsed following castration plus oestrogens. Comparison of aminoglutethimide plus hydrocortisone with medroxyprogesterone acetate plus hydrocortisone. *Br. J. Urol.* 1990, 66: 196-201
18. HARRIS AL, MITCHELL M, SMITH I et al. Suppression of plasma 6-keto-prostaglandin F and 13, 15 dihydro 15-keto prostaglandin F by aminoglutethimide in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1983, 48: 595-598.
19. BOK R, SMALL E. The treatment of advanced prostate cancer with ketoconazole. *Drug Safety* 1999, 20 (5): 451-458.
20. MAHLER C, BERHELST J, DENIS L. Ketoconazole and liarazole in the treatment of advanced prostate cancer. *Cancer* 1993, 71: 1068-1073.

QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa, Pedro Gil Martínez, Ángel Borque Fernando

INTRODUCCIÓN

Históricamente, el cáncer de próstata hormonorrefractario (CPHR) no ha sido tratado rutinariamente con quimioterapia, en base a hechos como que los agentes únicos eran poco activos, los pacientes que llegaban a esta situación eran demasiado frágiles para recibirla por la edad y comorbilidad y las respuestas al tratamiento eran difíciles de valorar por la frecuente inexistencia de enfermedad medible bidimensionalmente.

Los primeros ensayos con quimioterápicos son iniciados en 1973 por el National Prostatic Cancer Project¹ en un intento de prolongar la supervivencia o mejorar paliativamente a los pacientes con CPHR. Los ensayos iniciales fase III comparaban el 5-Fluorouracilo o la ciclofosfamida con la terapia estandar (segunda línea hormonal o radioterapia paliativa). Aunque no se demostró beneficio en la supervivencia con la quimioterapia, la diferencia en el tiempo hasta la progresión fue diferente estadísticamente¹.

Este entusiasmo por la quimioterapia de los años 70 fue reemplazado por el pesimismo de los 80, cuando Einsenberger² publica en 1985 una revisión de 1464 ptes con CPHR tratados con agentes quimioterápicos y englobados en 17 estudios randomizados, refiriendo una respuesta global, completa y parcial, del 4,5%.

Un estudio más reciente de 1993 que analiza los resultados de ensayos publicados entre 1987 y 1991 con 26 nuevas drogas encuentra una respuesta objetiva del 8,7%, indicando que esta enfermedad todavía era relativamente quimiorresistente³.

En los últimos 5 años, sin embargo, el concepto de que el cáncer de próstata es quimiorresistente ha quedado obsoleto. Varios factores han contribuido a este hecho: el antígeno prostático específico (PSA) ha conducido a la detección de la progresión de la enfermedad de forma precoz en pacientes que todavía pueden tener un estado general excelente, se han reevaluado los criterios de respuesta de los ensayos clínicos introduciendo el PSA y la calidad de vida, el conocimiento de la biología del CPHR ha permitido determinar nuevas dianas de tratamiento y se dispone de nuevas drogas más eficaces, destacando los agentes anti matriz nuclear y antimicrotubulares.

AGENTES QUIMIOTERAPICOS EN MONOTERAPIA

Mitoxantrone

El mitoxantrone, derivado sintético del ametantrone relacionado estructuralmente con las antraciclinas, ejerce sus efectos citotóxicos inhibiendo la enzima nuclear topoisomerasa II, la cual juega un importante papel en la replicación y transcripción del DNA⁴.

Su actividad antitumoral frente a células tumorales prostáticas ha sido demostrada en ratas (línea celular R 3327 H), reduciendo el crecimiento tumoral comparándolo con controles no tratados⁵. También se ha demostrado in vitro e in vivo que tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema inmune, actividad antiviral y potencial actividad antiangiogénica⁶.

Su eficacia clínica, en monoterapia o en combinación con corticosteroides, ha sido examinada en CPRH en estudios fase II⁷ y III^{8,9}. El tratamiento combinado con mitoxantrone a dosis IV de 12 mg/m² una vez cada tres semanas más prednisona oral 10mg/día ha mostrado buena eficacia clínica con mejoría del dolor y reducción de la analgesia en pacientes con CPHR^{7,8}. Así en el estudio fase III de Tannock y cols.⁸ con 161 pacientes randomizados, el porcentaje de pacientes con reducción del dolor era significativamente más alto en la combinación de mitoxantrone más prednisona que en el grupo con prednisona sólo (29% vs 12%), con un adicional 9% de pacientes que refieren disminución de la analgesia en cada grupo de tratamiento. El beneficio paliativo global (reducción del dolor y/o analgesia) era logrado en 38% vs 21% por un tiempo medio de 43 vs 18 semanas. Una respuesta paliativa similar era conseguida en el estudio fase II de Moore⁷, en 9 de 25 pacientes (36%) en el grupo de combinación. Los dos estudios anteriores^{7,8} encuentran que la calidad de vida mejoraba en lo referente al dolor, actividad física social y emocional, estreñimiento, anorexia y humor en los pacientes tratados con la combinación.

Los niveles de PSA descienden más del 50% en alrededor del 30% de los pacientes tratados con mitoxantrone, observándose en estudios fase III que la combinación con prednisona produce mayor reducción que la prednisona sola^{8,9}, así en el estudio CALGB

(Estudio del Cáncer y Leucemia del Grupo B) se logra en 31% vs 17%, $p < 0,05^9$.

En cuanto a la supervivencia, en el estudio CALGB¹⁰, que compara la combinación de 40 mg de hidrocortisona y de 14 mg/m² de mitoxantrone cada 3 semanas frente a 40 mg de cortisona sola, no hay diferencias entre la combinación frente a la monoterapia (12,6 vs 12,3), sin embargo el tiempo hasta la progresión era 1,4 meses más largo con la combinación pero sin diferencia estadísticamente significativa. Similares resultados obtiene Tannock⁸, concluyendo que el beneficio paliativo de la combinación no se traduce en mejor supervivencia con una media 10 meses en ambos tratamientos.

La principal dosis limitante del mitoxantrone es la mielotoxicidad, que ocurre en la mayoría de los pacientes pero no suele comprometer su vida. Tiene un perfil favorable de tolerabilidad si se compara con otros antineoplásicos como la doxorubicina en lo que respecta a estomatitis, vómitos, alopecia y cardiotoxicidad.

Estos estudios fase III^{8,9} muestran que el mitoxantrone combinado con la prednisona proporciona beneficio paliativo (reducción de la intensidad del dolor y del consumo analgésico, así como otros aspectos de calidad de vida) como primera línea de quimioterapia en alrededor del 35-40% de los pacientes con CPHR y llevaron a que en 1996 la FDA (Food and Drug Administration) aprobara el uso de esta combinación en el CPHR.

Suramina

La suramina es un agente antiparasitario clásico que tiene también actividad antiproliferativa probablemente mediada por la inhibición de la unión de los factores de crecimiento a sus receptores¹¹.

Un reciente ensayo fase III multi-institucional¹² que engloba 76 centros de Estados Unidos y Canadá con 458 pacientes reclutados compara suramina más hidrocortisona con placebo más hidrocortisona, mostrando que el 32% de los pacientes tratados con suramina logran una reducción de los niveles de PSA mayor del 50% comparado con el 15% de los tratados con hidrocortisona sola ($p = 0,001$), mejoría del dolor en el 43% versus 28% ($p = 0,001$) y del tiempo hasta la progresión ($p = 0,0003$), respectivamente. Sin embargo, no existen diferencias entre los dos grupos en términos de uso de narcóticos, progresión objetiva, calidad de vida global y supervivencia, por lo que en 1998 la FDA votó unánimemente la desaprobación del uso de suramina en CPHR, concluyendo que la respuesta obtenida con los criterios del dolor utilizados no se traducían en un beneficio clínico.

Agentes anti-matriz nuclear y antitubulares

La matriz nuclear (parte integrante del núcleo que controla la función y organización del DNA y el procesamiento del RNA) y los microtúbulos (redes citoesqueléticas que juegan un papel en la diferenciación, movimiento y mitosis celular) se han convertido en los últimos años en las principales dianas del tratamiento en el CPHR¹³⁻¹⁵ (Figura 1). El fosfato de estramustina, los alcaloides de la vinca, el etopósido y los taxanos son drogas que actúan a estos niveles.

Fosfato de estramustina

El fosfato de estramustina es rápidamente metabolizado en los componentes citotóxicos activos estramustina y estromustina con efecto hormonal y alquilante. Alrededor del

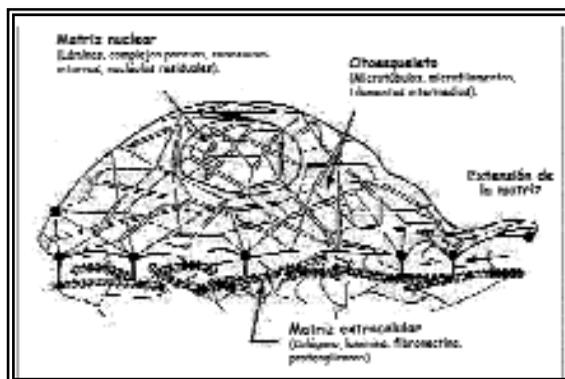


Figura 1¹⁵. Matriz celular de las células epiteliales prostáticas. Los tres componentes pueden estar alterados en el CP, y pueden servir como diana de las nuevas modalidades terapéuticas.

10% de los metabolitos citotóxicos son hidrolizados en estrona y estradiol, lo cual es suficiente para suprimir el eje pituitario-gonadal. La citotoxicidad antimitótica se deriva de su acción inhibitoria sobre la matriz nuclear inhibiendo la síntesis de DNA y sobre los microtúbulos produciendo su desunión, lo que lleva a la desorientación de los cromosomas en metafase y consecuentemente a la muerte celular. Inhibe el ensamblaje de los microtúbulos uniéndose a las llamadas proteínas asociadas a los microtúbulos (MAPs) que son esenciales para la estabilidad de los mismos¹⁶.

La eficacia del fosfato de estramustina en monoterapia en el CPHR ha sido valorada en numerosos estudios obteniéndose una respuesta objetiva de solo un 5% (14/304) en 6 ensayos randomizados conducidos por el National Prostatic Cancer Project (NPCP)³. Estudios europeos, que usan criterios de respuesta menos estrictos, reportan resultados discretamente mejores con una respuesta objetiva del 19% en un total de 563 pacientes tratados¹⁷. En cuanto a la respuesta subjetiva y bioquímica, un estudio fase II multi-institucional publicado por Yagoda en 1991¹⁸

TABLA I

Experiencia nacional con fosfato de estramustina en el CPHR (560 mg/día oral).

Centro	H.U. Virgen de las Nieves (Granada) Tallada y cols.	C.S.U. Vall d'Hebron (Barcelona) Morote y cols.	H.U. Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares) S. Chapado y cols.	H. de Cruces (baracaldo) Pertusa y cols.	H.G. de Requena (Requena) Blasco y cols.	H. Xeral Cies (Vigo) Nogueira y cols.	H.U. Miguel Servet (Zaragoza) Rioja y cols.
Nº Pacientes	90	34	47	80	7	14	84
Respuesta de PSA	44%	32%	44%	1,2%	28,5%	7%	44%
Duración media (meses)	10 (6-20)	6,8 (1-26)	-	6 (2-18)	5 (3-12)	5 (3-7)	7,3 (2-30)
Respuesta subjetiva	59%	44%	23,4%	52,5%	59%	28,5%	68,4%
Parcial	44%	38%	23,4%	50%	44%	28,5%	-
Completa	15%	6%	-	2,5%	15%	-	-
Duración media (meses)	10 (6-20)	-	-	9 (1-12)	7 (4-10)	5 (3-7)	7,3 (2-30)
Respuesta objetiva							
Partes blandas	-	18%	-	-	42,8%	0	-
Ósea	8,8%	10%	-	-	42,8%	0	-
Duración media (meses)	6	-	-	-	6 (1-12)	0	-
Supervivencia media (meses)	18 (13-24)	13 (3-34)	-	9 (4-24)	9 (4-17)	8 (1-19)	23,3 (13-32)

demuestra un descenso mayor del 50% en el 21% de los pacientes y una mejoría del dolor en el 31% de los casos.

En nuestro país y en respuesta a nuestra encuesta han reportado su experiencia con fosfato de estramustina 8 centros. 6 grupos (Tallada, Morote, Sánchez Chapado, Pertusa, Blasco, Nogueira y sus respectivos colaboradores) (Tabla I) que totalizan un total de 272 pacientes utilizan este fármaco a dosis de 560 mg/día vía oral reportando un descenso > o igual al 50% del PSA entre un 7 y un 44% con una duración media entre 5 y 10 meses, respuesta subjetiva con desaparición de los síntomas entre un 0 y un 15% y disminución de los mismos entre un 28,5 y un 50%, con duración media entre 5 y 10 meses. Respuesta objetiva en partes blandas se ha constatado entre un 0 y un 42% y mejoría de lesiones óseas entre un 0 y un 42% con

duración de la respuesta ente 0 y 6 meses. La supervivencia media oscila entre los grupos entre 9 y 18 meses.

Nuestra experiencia en el Hospital Miguel Servet, con la misma dosis que los grupos anteriores y también reflejada en la Tabla I, incluye a 84 pacientes en los que hemos obtenido respuesta bioquímica en el 44% y respuesta subjetiva en el 68,4%, con una duración media de dicha respuesta de 7,3 meses. La supervivencia media de estos pacientes ha sido de 23,3 meses (13-32).

De los otros dos centros que nos han aportado su experiencia, el grupo de Romero Perez y cols. utilizan 560 mgr/ día de fosfato de estramustina asociado a un análogo de la LHRH en 22 casos, con resultados espectaculares. Respuesta del PSA mayor o igual al 50% en un 73% con duración media de 17 meses, respuesta subjetiva con disminución

de los síntomas en el 82% y desaparición de los mismos en 45% con duración media de 10 meses y respuesta objetiva en partes blandas en el 73% de los casos con duración media de 18 meses. La supervivencia media reportada en estos pacientes es de 30,2 meses. El grupo de Napal y cols. reportan su experiencia con fosfato de estramustina a dosis de 300 mgr/día/IV durante 3 semanas seguido de 280-320 mgr oral/día de forma indefinida en 6 pacientes. Observan disminución mayor o igual del 50% del PSA y desaparición de los síntomas en el 100% de los casos y respuesta objetiva en partes blandas y mejoría de las lesiones óseas en el 50%. La duración media de estas respuestas es de 5-6 meses y la supervivencia media de los pacientes de 12 meses.

Alcaloides de la vinca

La vinblastina actúa por inhibición de la función de las proteínas asociadas a los microtúbulos¹⁹. En 1985, Dexeus y cols.²⁰ reportan una respuesta objetiva con Vinblastina en infusión continua de un 21%.

La vinorelbina, alcaloide de la vinca semi-sintético, inhibe también la función de las proteínas asociadas a los microtúbulos impidiendo así la unión de los mismos¹⁹. En monoterapia induce una reducción del PSA en 40% de los casos en un estudio con un pequeño número de pacientes²¹ y mejoría de la sintomatología en 39% (14/37) de los pacientes, con una duración media de la respuesta de 6 meses²².

Etopósido

El etopósido es un inhibidor de la topoisomerasa II, la cual actúa a nivel de lamatriz nuclear inhibiendo la replicación del DNA. Interesantes son las aportaciones de Salido

y cols.²³ de la Universidad de Cádiz que demuestran que el etopósido puede inducir apoptosis en líneas celulares de cáncer prostático humano andrógenodependientes (LNCaP) y andrógenoindependientes (PC-3 y DU-145), observando fragmentación de DNA, cambios morfológicos celulares y pérdida de viabilidad celular tras la administración de la droga.

En monoterapia a dosis de 50 mg/m²/día oral durante 21 días en ciclos de 28 días induce menos de un 10% de respuestas objetivas²⁴.

Nogueira y cols. (encuesta) confirman la mínima actividad de este agente, no obteniendo respuesta bioquímica ni objetiva en 6 casos tratados con 50 mg/m² de etopósido oral durante 14 días cada 28 días, aunque reportan mejoría subjetiva en el 100% de los casos pero de corta duración (3 meses).

Taxanos

Inhiben la función de los microtúbulos mediante su unión con las tubulinas, causando una detención del ciclo celular en fase G2-M ó S y subsecuente apoptosis. Además son capaces de unirse a la bcl-2, proteína antiapoptoica a menudo sobreexpresada en cáncer de próstata avanzado, induciendo su fosforilación y su inactivación²⁵.

El paclitaxel es un agente quimioterápico muy activo en otros carcinomas como mama, ovario, vejiga, esófago y pulmón²⁶, pero no lo es en CPHR. Aunque tiene un marcado efecto citotóxico en las líneas celulares tumorales prostáticas in vitro²⁷, estudios clínicos han demostrado mínima actividad cuando es administrado como agente único en el CPHR²⁸. De 24 pacientes con enfermedad medible en un ensayo fase II del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) con

paclitaxel a dosis de 135-170 mg/m² en infusión 24 h cada 3 semanas, sólo 1 demostró respuesta parcial²⁸. No hay una clara explicación para entender por qué su actividad in vitro no se traduce en actividad clínica.

El docetaxel, taxano semisintético, se ha mostrado en cultivos tisulares hasta 2- 4 veces más activo que el paclitaxel²⁷.

Diferencias en la estructura química entre el paclitaxel y el docetaxel hacen que tengan diferentes mecanismos de acción: se unen a diferentes sitios de la beta tubulina (N-terminal vs Tau) y detienen a las células en diferentes fases del ciclo celular (G2M vs S)²⁹. Por otra parte el docetaxel es 100 veces más efectivo en la fosforilación de la bcl-2 que el paclitaxel³⁰. Estas diferencias conducen a diferencias en la actividad clínica entre estas dos drogas en CPHR. En monoterapia con docetaxel se ha reportado una respuesta del PSA mayor del 50% en el 62% de 34 pacientes y respuesta en enfermedad medible en el 28% con una duración media de 9 meses (2- 24 m) y una supervivencia media global de 27 meses, a dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas^{31,32}.

Kreis y cols.³³ determinan que la dosis óptima del docetaxel es de 70 mg/m² con leucopenia rápidamente reversible y anormalidades menores hepáticas. La neutropenia, que aparece en más del 50% de los pacientes, es la toxicidad dosis limitante más importante pero usualmente no se asocia a fiebre ni infección, siendo generalmente de corta duración.

POLIQUIMIOTERAPIA

Combinaciones con agentes antimicrotubulares

Se ha demostrado que la combinación del fosfato de estramustina con otros agentes antimicrotubulares como la vinblastina, el

etopósido o el paclitaxel aumenta la citotoxicidad de éstos^{19,28}.

Fosfato de estramustina y etopósido

Actúan sinérgicamente a nivel de la matriz nuclear. Su combinación fue diseñada originalmente por Pienta y cols.¹³ que demostraron in vitro que el etopósido actúa selectivamente inhibiendo la replicación del DNA a nivel de la matriz nuclear y que esta acción es aumentada significativamente con el fosfato de estramustina, siendo mayor la inhibición con la combinación de ambos que cuando se compara con ellos aislados o con un grupo control ($p < 0,05$). Estos datos se correlacionan con hallazgos in vivo que muestran una inhibición del crecimiento de adenocarcinoma prostático en el modelo de rata Dunning Copenhagen significativamente mayor cuando se combinan¹³.

En estudios clínicos fase I-II, se ha encontrado un 50% de respuesta parcial y completa en 18 pacientes con enfermedad medible y un 75% de repuesta en el PSA (descenso mayor de 50%)³⁴. Otros autores como Dimopoulos y cols.³⁵ han confirmado estos resultados tras tratar a 56 pacientes con este régimen (fosfato de estramustina oral 140 mg tres veces al día y etopósido oral 50 mg/m²/día durante 21 días, descansando 7 días y repitiendo el ciclo), con duración de la respuesta media de 9 meses y supervivencia de 13 meses.

Sánchez Chapado y cols. (encuesta) nos aportan su experiencia en 14 pacientes con la asociación utilizada por Pienta y cols.¹³ (estramustina 10 mgr/kg/día y etopósido 50 mgr/m² durante 3 semanas cada 4 semanas). Obtienen un descenso mayor o igual de 50% del PSA y disminución de los síntomas en el 21,4 y 35,7 % de los pacientes, respectivamente, con una duración de la respuesta inferior a 9 meses.

Fosfato de estramustina y vinblastina

Este régimen produce actividad consistente frente al CPHR en 3 ensayos clínicos publicados, con respuestas objetivas de un 31%^{19,36,37}.

Seidman y cols.³⁷ aportan su experiencia de 25 ptes con CPHR tratados con 4mg/m² de vinblastina IV semanal y con 10 mg/kg de estramustina oral durante 6 semanas en ciclos repetidos con descanso de 2 semanas, reportando un descenso del PSA > del 50% en el 54% y más del 60% de los pacientes mejoran del dolor, con duración de la respuesta de 7 meses, sin mejoría de la supervivencia.

Un reciente estudio³⁸ que randomiza 201 pacientes para recibir la combinación de 600 mg/m² de estramustina oral más 4 mg/m² de vinblastina IV una vez a la semana durante 6 semanas versus vinblastina sola, demuestra una tendencia hacia una mejoría de la supervivencia (11,9 vs 9,2 meses, $p = 0,08$), una pequeña, pero estadísticamente significativa, mejoría en el tiempo hasta la progresión (3,7 vs 2,2 m, $p < 0,001$) así como de la proporción de pacientes con descenso mayor del 50% del PSA (25,2% vs 3,2%, $p < 0,0001$) con la combinación. Además la toxicidad medular era menor con la combinación.

Fosfato de estramustina y vinorelbina

Probablemente inhiben sinérgicamente la función de las proteínas asociadas a los microtúbulos uniéndose a las mismas y así inhibiendo la unión de los microtúbulos, interfiriendo con la red citoesquelética celular^{19,37}.

En nuestro país, el grupo de Gelabert y cols.³⁹ en una serie de 25 pacientes tratados con 600 mg/m²/día oral de fosfato de estramustina los días 1-42 y vinorelbina 25

mg/m² los días 1,8,22 y 29 repetido cada 56 días, no consiguen repuestas objetivas en pacientes con enfermedad medible con esta combinación, reportando un descenso del PSA mayor al 65% y una mejoría del estado general en el 37% y en el 50% de los pacientes, respectivamente, con una duración media de la respuesta de 11 meses y supervivencia media de 10,5 meses.

Asuero y cols. (encuesta) en una serie muy corta de 7 pacientes tratados con 25 mg/m² de vinorelbina los días 1 y 8 y fosfato de estramustina 140 mg/8h durante 14 días, describen descenso mayor o igual del 50% del PSA en el 100% de los pacientes, desaparición de los síntomas en el 75% y respuesta objetiva en partes blandas en el 50% de los casos con una duración media de la respuesta entre 6,5 y 9,5 meses y supervivencia media de 9,5 meses.

Fosfato de estramustina y paclitaxel

Aunque el paclitaxel es inactivo aislado en estudios fase II⁴⁰, estudios preclínicos a dosis de 0,5-1 nmol/L de paclitaxel combinado con fosfato de estramustina demuestran citotoxicidad sinérgica en líneas celulares humanas de CPHR DU-145²⁸.

Un estudio fase II⁴¹ de 34 ptes con CPHR con paclitaxel a dosis de 120 mg/m² durante una infusión continua de 96 horas cada 21 días, y 600 mg/m²/día oral de fosfato de estramustina (FE) continuo, reporta respuesta objetiva en 4/9 (44%) pacientes con enfermedad medible (1 completa, 3 parcial) y descenso de PSA mayor o igual a 50% en 17/32 (53%), con una duración media de la respuesta de 22,5 semanas y supervivencia media de 17 meses con un seguimiento medio de 12 meses (9-34). La toxicidad no fue excesiva (30%), consistiendo principalmente en náuseas, retención de líquidos y fatiga.

Este régimen es recomendado como tratamiento estándar para los pacientes con CPHR por el National Comprehensive Cancer Network, una organización de centros oncológicos que promueve el manejo más adecuado de los pacientes con cáncer⁴².

Fosfato de estramustina y docetaxel

En cultivos tisulares, el docetaxel muestra sinergismo con la estramustina²⁷. En estudios fase I³³ combinándolo con fosfato de estramustina, el PSA disminuyó en más del 50% en 82% de los pacientes y 17% tienen respuesta parcial de su enfermedad medible.

Dos estudios fase II^{43,44} han confirmado la actividad de este régimen. El CALGB (Cancer and Leukemia Group B)⁴³, con el régimen de 10 mg/kg/día de estramustina los días 1 al 5 y 70 mg/m² de docetaxel IV el día 2 cada 21 días administrado a 46 pacientes, encuentran un descenso mayor del 50% del PSA en el 69% y una respuesta objetiva del 23%. La neutropenia ocurre en el 77% de los pacientes, si bien raramente es clínicamente significativa.

Fosfato de estramustina, etopósido y vinorelbina

Colleoni y cols.⁴⁵ reportan en una serie de 25 pacientes tratados con 400 mg/m² de estramustina oral los días 1-42, etopósido 50 mg/m² oral los días 1-14 y 28-42 y vinorelbina 20 mg/m² los días 1,8,28 y 35, repitiendo los ciclos cada 8 semanas, una respuesta parcial del 32% y una respuesta biológica del 56%, con duración corta de la respuesta (3 meses) y supervivencia media de 11 meses.

Fosfato de estramustina, etopósido y paclitaxel

La estramustina aumenta la actividad inhibidora del etopósido a nivel de la matriz

nuclear y del paclitaxel a nivel de los microtúbulos, aumentando así la citotoxicidad de estas drogas^{13, 28}.

Investigaciones preclínicas³⁴ demuestran que a nivel de la matriz nuclear, el fosfato de estramustina como agente único no inhibe la síntesis de DNA pero aumenta la habilidad del etopósido en la inhibición de esta síntesis. La adición de paclitaxel no aumenta esta inhibición. A nivel de los microtúbulos, las drogas por separado no afectan el ciclo celular, sin embargo la combinación de fosfato de estramustina y paclitaxel acumula células en fase S y G2 + M del ciclo celular. La adición del etopósido no afecta a la distribución del ciclo celular. La citotoxicidad in vitro (células PC-3 y Dunning) e in vivo (ratas) de la asociación de las tres drogas es superior a la obtenida de forma aislada o combinando dos de ellas³⁴.

En las investigaciones clínicas destaca el ensayo fase II de la Universidad de Michigan⁴⁶ con la combinación de estramustina oral a dosis de 280 mg 3 veces al día durante 14 días, etopósido 50 mg/m² /día durante 14 días y paclitaxel 135 mg/m² durante 1 hora el día 2, repitiendo el régimen cada 21 días por un máximo de 6 ciclos. Un análisis preliminar muestra que 24 de 38 pacientes (63%) descienden el PSA más del 50%, siendo un régimen bien tolerado, sólo 7 pacientes presentan neutropenia grado 3-4. Futuros análisis del estudio están en marcha. El mismo grupo ha iniciado otro ensayo clínico con paclitaxel, estramustina, carboplatino y etopósido, por lo que se espera que en los próximos años, se pueda determinar la más efectiva dosis y combinación del paclitaxel en estos pacientes.

Fosfato de estramustina, paclitaxel y carboplatino

Kelly y cols.⁴⁷ reportan en forma de abstract los resultados con esta combinación,

obteniendo una respuesta del PSA y de enfermedad medible en el 73 % y 64% de los pacientes respectivamente.

Otras combinaciones

Regímenes con ketokonazol

Estudios preclínicos sugieren un efecto sinérgico con la combinación del ketokonazol con citostáticos⁴⁸. Un ensayo fase II que combina ketokonazol con la administración semanal de doxorubicina reporta respuesta bioquímica en el 40% de los pacientes pero con una significativa toxicidad⁴⁹.

El grupo del M.D. Anderson⁵⁰ ha conducido recientemente un estudio con la combinación de 4 drogas alternado ketokonazol/doxorubicina y estramustina/vinblastina, siendo este régimen menos tóxico que si las drogas se dan semana tras semana. Este régimen produce una reducción mayor del 80% del PSA en un 52% de los pacientes (24/46) y 12/16 pacientes (75%) con enfermedad medible presentan respuesta objetiva, además de una mejoría sintomática en el 76% de ellos. La supervivencia media de todos los pacientes es de 19 meses y en los respondedores excede los 2 años. Otros estudios randomizados multicéntricos deberán confirmar estos buenos resultados, por lo que ha sido iniciado por el M.D. Anderson y su Comunidad Oncológica afiliada un ensayo multicéntrico fase II con este régimen alternante versus la combinación paclitaxel, etopósido y estramustina⁵¹.

Regímenes con doxorubicina

Estudios fase II⁵² muestran moderada actividad de la doxorubicina a dosis de 35 mg/m² semanal durante 4 meses en combinación con un análogo de LHRH mensual en

el CPHR, logrando respuestas parciales en el 28% de los pacientes y descenso mayor del 50% del PSA en el 30%, con una supervivencia media de los respondedores de 10 meses. No obstante, más del 50% mejoran su estado general y el 29% experimentan marcada reducción del dolor aunque no tengan respuesta objetiva.

Su combinación con fosfato de estramustina (600 mg/día oral y doxorubicina 20 mg/m² IV semanal) consigue un descenso mayor del 50% del PSA en el 58% de los pacientes y respuesta parcial en pacientes con enfermedad medible en el 45%, pero de duración muy corta (3-4 meses) y supervivencia media de 12 meses, con toxicidad severa en el 20% de los casos⁵³. Se desconocen los mecanismos por los que el fosfato de estramustina es capaz de mejorar los resultados de la doxorubicina en monoterapia.

La adición de ciclofosfamida a la doxorubicina⁵⁴ mejora discretamente los resultados de monoterapia con respuesta objetiva del 33%, descenso del PSA mayor del 50% en 46% y el tiempo de supervivencia en los que desciende el PSA es de 23 meses, si bien es mayor la mielotoxicidad.

La combinación con otros quimioterápicos como la mitomicina C y 5-fluoracilo⁵⁵, o el cisplatino⁵⁶ no mejora los resultados y sí aumenta los efectos adversos.

QUIMIOTERAPIA CON POCA EFECTIVIDAD

Análogos del folato

Tanto el metotrexate como el trimetrexate tienen escasa actividad en el CPHR con nula o mínima respuesta objetiva parcial (17%) y sin beneficio en la supervivencia⁵⁷, aunque la

mitad de los pacientes mejoran su calidad de vida en términos de estado general, dolor y consumo analgésico⁵⁸.

Anecdóticamente, Nogueira y cols (encuesta) tratan 1 paciente con 50 mgr de metotrexate vía submucosa rectal semanal, sin obtener respuesta bioquímica pero con disminución de su sintomatología durante 4 meses.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida consigue un porcentaje bajo de respuestas objetivas parciales (20%), aunque el 60% de los pacientes tiene mejoría subjetiva de sus síntomas⁵⁹.

Su combinación con metotrexate y 5 fluoracilo⁶⁰ o con metotrexate y doxorubicina⁶¹ no mejora los resultados y aumenta la toxicidad. Las respuestas objetivas tampoco mejoran con la adición de etopósido oral, pero se ha conseguido con esta combinación una mejoría del dolor en el 71% de los casos y descenso del PSA mayor del 50% en el 35%, con buena tolerancia⁶².

Un estudio fase II con la combinación de ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) y fosfato de estramustina oral (10 mg/kg/ día) durante 14 días cada 28 días, obtiene una respuesta del PSA en 14/32 pacientes (43%) de 30 semanas de duración media, con 2 respuestas objetivas y la mayoría de los pacientes mejoran su dolor⁶³.

Ifosfamida

Varios estudios fase II muestran que la ifosfamida es un agente sustancialmente tóxico y no efectivo en estos pacientes^{64,65}.

5-fluorouracilo

Se ha reportado un descenso mayor del 50% del PSA en el 33% y disminución del

dolor en el 70% de los pacientes tratados con 5-fluoracilo, con supervivencia media de 8 meses y toxicidad medular no desdeñable⁶⁶. La adición de otros fármacos como el ácido folínico⁶⁶, el leucovorin⁶⁷ o el interferon alfa 2-a⁶⁸ no mejora las respuestas objetivas y aumenta significativamente la toxicidad. El porcentaje de respuestas objetivas parece mejorar con el régimen de combinación del 5 fluoracilo, la epirubicina y el cisplatino (43%), pero la duración de la respuesta es corta y la supervivencia media de 8 meses⁶⁹.

Derivados del platino

El cisplatino ha mostrado un modesto efecto en el cáncer de próstata avanzado, con una respuesta parcial del 43% y duración media de la misma de 5.8 meses con su administración semanal⁷⁰ y ninguna respuesta objetiva en otro estudio con dosis única de *cisplatino* cada tres semanas⁷¹. La combinación del cisplatino con otros quimioterápicos como el mitoxantrone⁷², epirubicina⁷³ o etopósido⁷⁴ no ha mejorado los resultados del agente aislado.

En nuestro país confirman estos datos los resultados de 9 pacientes tratados por Nogueira y cols. (encuesta) con 100 mg/m²/IV cada 21 días de cisplatino, no encontrando respuesta bioquímica ni objetiva en ningún paciente y disminución de los síntomas en el 56% de los casos de 8 meses de duración media.

En un estudio del Eastern Cooperative Oncology Group usando dosis estándar de *carboplatino*, no se observó actividad importante en el CPHR⁷⁵. Algún mejor resultado obtienen el National Institute for Cancer Research de Génova⁷⁶ y el Swiss Group for Clinical Cancer Research con 17% de respuesta parcial y 50% de enfermedad estable

y mejoría subjetiva⁷⁷. Su combinación junto con epirubicina y etopósido (etopósido 70 mgr/m² días 4,5 y 6, epirubicina 30 mg/m² días 1 y 7 y carboplatino 150 mg/m² días 2 y 8 en ciclos cada 3-4 semanas) consigue respuestas parciales en el 25% de los pacientes y alivio del dolor en el 44% en una serie muy corta de pacientes pero con frecuente toxicidad medular⁷⁸.

Recientes estudios in vitro demuestran que la adición de la vitamina 1,25 (OH)₂ D₃ o su análogo sintético Ro 25-6760 pueden aumentar los efectos del platino en la inhibición del crecimiento de las células de CPHR DU-145⁷⁹. Aunque las drogas por separado tenían actividad antiproliferativa, ésta era mayor con la combinación de la 1,25 (OH)₂ D₃ o su análogo a cualquiera de los platinos (cis o carboplatino), produciéndose el mayor aumento de la inhibición del crecimiento celular usando pequeñas concentraciones del platino en combinación con altas concentraciones de 1,25 (OH)₂ D₃, confirmando una acción sinérgica de los mismos. Los derivados del platino ejercen su acción inhibiendo la replicación del DNA resultando en la muerte celular, siendo las células tumorales en fase G₀-G₁-S, justo previo a la replicación del DNA, las más sensibles a su citotoxicidad⁸⁰. Se ha reportado la capacidad de la 1,25 (OH)₂ D₃ de ejercer un bloqueo de las células tumorales en su fase G₀-G₁-S, lo que sugiere la posibilidad de una interacción entre estos dos agentes⁸¹⁻⁸². Estos hallazgos sugieren un potencial valor clínico de esta combinación en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

COMENTARIOS

Todos los estudios fase II de agentes antimicrotubulares en combinación, reseñados

con anterioridad, demuestran que juegan un importante papel como tratamiento quimioterápico del CPHR logrando descensos mayores del 50% de PSA en el 53-75% de los pacientes y respuesta objetiva parcial en enfermedad medible en una tercera parte o mitad de los casos. Parece que existe una tendencia a la mejoría de la supervivencia (13-19 meses) con estas nuevas combinaciones comparándolas con la quimioterapia convencional^{83,84}, pero sólo estudios fase III pueden responder definitivamente la cuestión de si alguna combinación puede mejorar la supervivencia de estos pacientes. En este sentido en 1999 el Southwest Oncology Group⁸⁵ ha iniciado un ensayo fase III (SWOG 9916) para comparar la combinación del régimen estándar de mitoxantrone/prednisona aprobado como tratamiento paliativo por la FDA con la combinación estramustina /docetaxel. Este ensayo se ha diseñado para detectar una diferencia en la supervivencia de un 33% entre los dos brazos con un poder del 80%, para lo que se deben reclutar 620 pacientes en un período de 3 años. Secundariamente también se estudiarán diferencias en la calidad de vida, respuesta en enfermedad medible y mejoría del dolor.

Otros dos ensayos multicéntricos fase III⁸⁶ promovidos, al igual que el anterior, por el NCI (National Cancer Institute) se están llevando a cabo en la actualidad en Estados Unidos para determinar la eficacia de otras combinaciones. Uno de ellos (CALGB-9583 [Cancer and Acute Leukemia Group B]) intenta reclutar 250 pacientes para ser tratados con supresión androgénica ± ketokonazol e hidrocortisona y el otro (AG-3340-009) pretende reclutar 525 pacientes para ser tratados con el inhibidor AG3340 de la matriz metaloproteasa ± mitoxantrone y prednisona, y aportar datos sobre respuesta y supervivencia⁸⁶.

A pesar de este optimismo por la actividad de los agentes antimicrotubulares frente al CPHR, la progresión ocurre finalmente, presumiblemente por el desarrollo de células tumorales drogo-resistentes. Así Hudes y cols⁴¹ encuentran resistencia al tratamiento con paclitaxel más fosfato de estramustina en una media de 22 semanas. En líneas celulares han sido descritos dos mecanismos básicos de resistencia a los agentes antimicrotubulares⁸⁷, aunque la existencia de otros no puede descartarse: uno de ellos es la sobreexpresión de la proteína asociada a la resistencia multidroga (MRP) y el otro sería secundario a alteraciones en las proteínas de los microtúbulos⁸⁷, como mutaciones de las tubulinas que conllevarían una reducción de su unión con las drogas o cambios dinámicos de los microtúbulos celulares⁴¹. Para determinar la relevancia clínica del primer mecanismo, Schummer y cols.⁸⁸ estudian mediante RT-PCR la expresión del gen MRP en muestras de tejido prostático normal, de cáncer de próstata organoconfinado y de CPHR, encontrando que es un 30% más alta en tumores organoconfinados que en tumores anaplásicos hormonoresistentes, no existiendo diferencia en la expresión entre el tejido normal y el canceroso. Un estadio alto del tumor se correlacionó con un aumento de la expresión, mientras que los tumores G3 tenían una expresión de MRP 30% más baja que en los G2. Estas pequeñas alteraciones indican que la expresión del gen MRP no parece estar involucrada en la quimiorresistencia del cáncer de próstata.

En cuanto al segundo mecanismo, Ranganathan y cols.⁸⁷ han demostrado in vitro que el isotipo beta III de la beta-tubulina está incrementado 4 veces más en las células prostáticas resistentes al fosfato de estramustina que en las sensibles al mismo.

Estas células tienen a su vez resistencia cruzada al paclitaxel⁸⁷. Estos resultados indican que la sobreexpresión de isotipos específicos de la beta-tubulina puede jugar un papel en la defensa celular frente al fosfato de estramustina y otros agentes antimicrotubulares y sugiere que el nivel del isotipo beta III-tubulina en las células prostáticas cancerosas puede ser un importante determinante de la respuesta a los agentes antimicrotubulares.

BIBLIOGRAFIA

1. SCOTT W, JONSON D, SCHMIDT J et al. Chemotherapy of Advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil. Results of first national randomized study. *J Urol* 1975, 114: 909-911.
2. EISENBERGER MA, SIMON R, O'DWYER PJ y cols. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1985, 3: 827-841.
3. YAGODA A, PETRYLAK D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cáncer* 1993, 71: 1098-1109.
4. WISEMAN L Y SPENCER C. Mitoxantrone. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of hormone-resistant advanced prostate cancer. *Drugs & Aging* 1997, 10 (6): 473-485.
5. SCHALLY AV, KOOK A, MONJE E et al. Combination of a long-acting delivery system for luteinizing hormone-releasing hormone agonist with Novantrone chemotherapy: increased efficacy in the rat prostate cancer model. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83: 8764-8768.
6. FAULDS D, BALFOUR J, CHRISP P et al. Mitoxantrone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. *Drugs* 1991, 41: 400-449.
7. MOORE MJ, OSOBA D, MURPHY K et al. Use of palliative end points to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994, 12: 689-694.
8. TANNOCK I, OSOBA D, STOCKLER M et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a cana-

- dian randomized trial with paliative end points. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14: 1756-1764.
9. KANTOFF PW, CONAWAY M, WINER E et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in patients with hormone refractory prostate cancer: preliminary results from a prospective randomized Cancer and Leukemia Group B study (9182) comparing chemotherapy to best supportive care. *J Clin Oncol* 1996, 14: 1748.
 10. KANTOFF PW, HALABI S, CONAWAY M et al. 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.
 11. LA ROCCA RV, STEIN CA, MYERS CE. Suramine: Prototype of a new generation of antitumor compounds. *Cancer Cells* 2: 106-115, 1990.
 12. SMALL EJ, MARSHALL ME, REYNO L y cols. Superiority of suramin + hydrocortisone over placebo + hydrocortisone: Results of a multicenter double-blind phase III study in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 308a, 1998 (abstract 1187).
 13. PIENTA KJ, LEER JE. Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide: Evidence for interaction at the nuclear matrix. *J Urol* 1993, 149: 1622-1625.
 14. PIENTA KJ, REDMAN B, HUSSAIN M et al. A combination of oral estramustine and oral etoposide for the treatment of hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994, 12: 2005-2012.
 15. KAMRADT J, PIENTA K. Novel molecular targets for prostate cancer therapy. *Semin Oncol* 1999, 26: 234-243.
 16. VAN POPPEL H, BAERT L. The present role of estramustine phosphate in advanced prostate cancer. *EORTC Genitourinary Group Monograph* 1991, 10: 323-341.
 17. SCHER HI, YAGODA A. Clinical trials in prostatic cancer: methodologies and controversies. In: Bruce AW, Trachtenberg J eds. *Adenocarcinoma of the prostate*. London: Springer-Verlag 1987: 197-219.
 18. YAGODA A, SMITH JA, SOLOWAY M et al. Phase II study of estramustine phosphate in advanced hormone refractory prostate cancer with increasing prostate specific antigen levels. *J Urol* 1991, 145: 384A, 1991.
 19. HUDES GR, GREENBERG R, KRIGEL RL et al. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992, 10: 1754-1761.
 20. DEXEUS F, LOGOTHETIS CJ, SAMUELS ML et al. Continuous infusión of vinblastine for advanced hormone-refractory prostae cer. *Cancer Treat Rep* 1985, 69: 885.
 21. FIELDS S, BURRIS H, WILDING G et al. Evaluating the role of navelbine in hormone-refractory prostate cancer: a clinical benefit model. *Proc Am Clin Oncol* 1994, 13: 235.
 22. FIELDS S, KOLETSKY A, WILDING G et al. Improvements in clinical benefit with vinorelbine in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 1999, 10 (11): 1307-1310.
 23. SALIDO M, LARRAN J, LOPEZ A, VILCHES J Y APARICIO J. Etoposide sensitivity of human prostatic cancer cell lines PC-3, DU145 and LNCaP. *Histol. Histopathol.* 1999, 14:125-134.
 24. HUSSAIN M, PIENTA K, REDMAN B et al. Oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 1994, 74: 100-103.
 25. SMALL E, REESE D, VOGELZANG N. Hormone-refractory prostate cancer: an evolving sstadar of care. *Semin Oncol* 26 (supl 17):61-67, 1999
 26. ROWINSKY EK, DONEHOWER R. Paclitaxel. *N Engl J Med* 1995, 332: 1004-1014.
 27. KREIS W, BUDMAN D, CALABRO A. Unique synergism or antagonism of combinations of chemotherapeutic and hormonal agents in human prostate cancer cell lines. *Br J Urol* 1997, 79: 196-202.
 28. SPEICHER LA, BARONE L, TEW KD. Combined antimicrotubule activity of estramustine and taxol in human prostatic carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1992, 52: 4433-4440.
 29. LAVELLE F, BISSERY M, COMBEAU C et al. Preclinical evaluation of docetaxel (taxotere). *Semin Oncol* 1995, 22 (supl 4): 3-16.
 30. HALDAR S, BASU A, CROCE C. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997, 57: 229-233.
 31. SCHULTZ M, WEI J, PICUS J et al. A phase II trial of docetaxel in patients with hormone

- refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18: 355a.
32. PICUS J, SCHULTZ M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999, 26 (5 suppl 17): 14-18.
 33. KREIS W, BUDMAN D, FETTEN J et al. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann. Oncol.* 1999, 10 : 33-38.
 34. PIENTA K., SMITH D. Paclitaxel, estramustine, and etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1997, 24 (5): 72-77.
 35. DIMOPOULOS M, PANOPOULOS C, BAMIA C et al. Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1997, 50: 754-758.
 36. AMATO RJ, LOGOTHETIS CJ, DEXEUS FH et al. Preliminary results of phase II trial of estramustine and vinblastine for patients with progressive hormone-refractory prostate carcinoma. *Proc Am Assoc Cáncer Res* 1992, 32: 186.
 37. SEIDMAN A, SCHER H, PETRILAK D et al. Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostatic cancer. *J. Urol.* 1992, 147: 931-934.
 38. HUDES G, EINHORN L, ROSS E Y cols: Vinblastine vs. 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* 17: 3160-3166, 1999.
 39. CARLES J, DOMENECH M, GELABERT A et al. Phase II study of estramustine and vinorelbine in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Acta Oncologica* 1998, 37: 187-191.
 40. ROTH BJ, YEAP B, WILDING G et al. Taxol in advanced hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1993;72: 2457-2460.
 41. HUDES G, NATHAN F, KHATER C et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15 (9): 3156-3163.
 42. MILIKAN R, LOGOTHETIS C. Update of the NCCN guidelines for treatment of prostate cancer. *Oncology* 1997, 11: 180-193.
 43. SAVARESE D, TAPLIN ME, HALABI S et al. A phase II study of docetaxel (Taxotere), estramustine, and low dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: preliminary results of cancer and leukemia group B Trial 9780. *Semin Oncol* 1999, 26 (5 suppl 17): 39-44.
 44. SMALL E, REESE D, VOGELZANG N. Hormone-refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol* 26 (supl 17):61-67, 1999.
 45. COLLEONI M, GRAIFF C, VICARIO G et al. Phase II study of estramustine, oral etoposide, and vinorelbine in hormone-refractory prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997, 20 (4): 383-386.
 46. SMITH D Y PIENTA K. Paclitaxel in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1999, 26 (2): 109-111.
 47. KELLY WK, SLOVIN S, CURLEY T et al. Weekly 1 hour paclitaxel (P) in combination with estramustine and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998, 17: 324 a.
 48. EICHENBERGER T, TRACHTENBERG J, CHRONIS P et al. Synergistic effect of ketokonazole and antineoplastic agents on hormone-independent prostatic cancer cells. *Clin Invest Med* 1989, 12: 363-366.
 49. SELLA A, KILBOURN R, AMATO R et al. Phase II study of ketokonazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994, 12: 683-688.
 50. ELLERHOST JA, TU S, AMATO R et al. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cáncer Res* 1997, 3: 2371-2376.
 51. MILIKAN R. Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999, 26: 185-191.
 52. NERI B, BARBAGLI G, BELLESI P et al. Weekly epidoxorubicin therapy in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Anticancer Res.* 1997, 17: 3817-3820.
 53. CULINE S, KATTAN J, ZANETTA S et al. Evaluation of estramustine phosphate combined with weekly doxorubicin in patients with

- androgen-independent prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1998, 21 (5): 470-474.
54. SMALL E, SRINIVAS S, EGAN B et al. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14: 1617-1625.
 55. BLUMENSTEIN B, CRAWFORD D, SAIERS J et al. Doxorubicin, mitomycin C and 5-fluorouracil in the treatment of hormone refractory adenocarcinoma of the prostate: a Southwest Oncology Group Study. *J. Urol.* 1993, 150: 411-413.
 56. TORTI FM, SHORTLIFFE L, CARTER S. A randomized study of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in endocrine-unresponsive metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* 1985, 56: 2580.
 57. SCHER H, CURLEY T, GELLER N et al. Trimetrexate in prostatic cancer: Preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone-refractory disease. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8: 1830-1838.
 58. SMITH M, LAWSON A, KIRK D Y KAYE S. Low dose methotrexate and doxorubicin in hormone-resistant prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 1990, 65:513-516.
 59. RAGHAVAN D, COX K, PEARSON B et al. Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br. J. Urol.* 1993, 72: 625-628.
 60. WOZNAK A, BLUMENSTEIN B, CRAWFORD D et al. Cyclofosfamide, methotrexate, and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cáncer* 1993, 71: 3975-3978.
 61. SAXMAN S, ANSARI R, DRASGA R et al. Phase III trial of cyclophosphamide versus cyclophosphamide, doxorubicin, and methotrexate in hormone-refractory prostatic cancer. A hoosier oncology group study. *Cáncer* 1992, 70: 2488-2492.
 62. MAULARD C, DUFOUR B, HENNEQUIN C et al. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cáncer* 1996, 77: 1144-1148.
 63. BRACARDA S, TONATO M, ROSI P et al. Oral estramustine and cyclophosphamide in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma: a phase II study. *Cancer* 2000, 15, 88(6): 1438-1444.
 64. WILLIAMSON S, WOLF M, EISENBERGER M et al. Phase II evaluation of Ifosfamida/Mesna in metastatic prostate cancer. A southwest oncology group study. *Am. J. Clin. Oncol.* 1996, 19 (4): 368-370.
 65. MAHJOUBI M, AZAB M, GHOSN M et al. Phase II trial of ifosfamide in the treatment of metastatic hormone-refractory patients with prostatic cancer. *Cancer Invest.* 1990 , 8 (5): 477-481.
 66. BREUL J, JAKSE G, FORSTER G et al. 5-Fluorouracil versus folinic acid and 5-Fluorouracil in advanced, hormone-resistant prostate cancer: a prospective, randomized pilot trial. *Eur. Urol.* 1997, 32: 280-283.
 67. BERLIN J, PROPERT K, TRUMP D, WILDING G et al. 5-Fluorouracil and Leucovorin therapy in patients with hormone refractory prostate cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group phase II study (E1889). *Am. J. Clin. Oncol.* 1998, 21 (2): 171-176.
 68. SHINOHARA N, DEMURA T, MATSUMURA K et al. 5-Fluorouracil and low-dose recombinant Interferon-alfa-2a in patients with hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *Prostate* 1998, 35: 56-62.
 69. CHAO D, SCHLIPPE M, HARLAND S J. A phase II study of continuous infusion 5-Fluorouracil (5-FU) with Epirubicin and Cisplatin in metastatic, hormone-resistant prostate cancer: an active new regimen. *Eur. J. Cáncer* 1997, 33, 8: 1230-1233.
 70. QAZI R, KHARDERKAR J. Phase II study of cisplatin for metastatic prostatic carcinoma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1983, 6: 203-205.
 71. MERRIN C. Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diaminedichloroplatinum (11 NSC 119875): a pilot study. *J Urol* 1978, 119: 522-524.
 72. OSBORNE C, BLUMENSTEIN B, CRAWFORD E et al. Phase II study of platinum and mitoxantrone in metastatic prostate cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Eur. J. Cancer*1992, 28: 477-478.
 73. HUAN SD, STEWART DJ, AITKEN SE et al. Combination of epirubicine and cisplatin in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1999, 22(5): 471-474.
 74. NAITO S, UEDA T, KOTOH S et al. Treatment of advanced hormone-refractory prostate carcinoma with a combination of etoposide, pira-

- rubicin and cisplatin. *Cancer Chemoter. Pharmacol.* 1995, 35: 225-229.
75. TRUMP D, MARSH J, KVOLS L et al. A phase II trial of carboplatin (NSC 241240) in advanced prostate cancer refractory to hormonal therapy. An Eastern Cooperative Oncology Group pilot study. *Invest. New Drugs* 1990, 8: 91-94.
 76. MIGLIETTA L, CANNOBBIO L, BOCCARDO F. Assessment of response to carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer: a critical analysis of drug activity. *Anticancer Res.* 1995, 15: 2825-2828.
 77. JUNGI W, BERNHARD J, HURNY C et al. Effect of carboplatin on response and palliation in hormone-refractory prostate cancer. *Support Care Cancer* 1998, 6: 462-468.
 78. FUSE H, MURAISHI Y, FUJISHIRO Y, KATAYAMA T. Etoposide, epirubicin and carboplatin in hormone-refractory prostate cancer. *Int. Urol. Nephrol.* 1996, 28: 79-85.
 79. MOFFATT K, JOHANNES W, MILLER G. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and platinum drugs act synergistically to inhibit the growth of prostate cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.* 1999, 5: 695-703.
 80. DONALDSON KL, GOOLSBY G, WALH A. Citotoxicity of anticancer agents cisplatin and taxol during cell proliferation and the cell cycle. *Int J Cancer* 1994, 57: 847-855.
 81. BLUTT SE, ALLEGRETTO E, PIKE J et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 9-cis-retinoic acid act synergistically to inhibit the growth of LNCaP prostatic cells and cause accumulation of cells in G1. *Endocrinology* 1997, 138: 1491-1497.
 82. ZHUANG S, BURNSTEIN K. Antiproliferative effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human prostatic cell line LNCaP involves reduction of cycling-dependent kinase 2 activity and persistent G1 accumulation. *Endocrinology* 1998, 139: 1197-1207.
 83. SMALL E, REESE D, VOGELZANG N. Hormone-refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol* 26 (supl 17):61-67, 1999.
 84. ODRAZKA K, VANASEK J, VACULIKOVA M et al. The role of chemotherapy in prostate cancer. *Minireview. Neoplasma* 2000, 47(4): 197-203.
 85. HUSSAIN M, PETRYLAK D, FISHER E et al. Docetaxel (taxotere) and estramustine versus mitoxantrone and prednisone for hormone-refractory prostate cancer: Scientific basis and design of Southwest Oncology Group Study 9916. *Semin Oncol* 1999, 26: 55-60.
 86. CRAWFORD D, ROSENBLUM M, ZIADA A et al. Overview: hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1999, 54: 1-7.
 87. RANGANATHAN S, DEXTER D, BENETATOS C et al. Increase of BIII and BIVa-tubulin isotypes in human prostate carcinoma calls as a result of estramustine resistance. *Cancer Res.* 1996, 56: 2584-2589.
 88. SCHUMMER B, SIEGSMUND M, STEIDLER A et al. Expression of the gene for the multidrug resistance-associated protein in human prostate tissue. *Urol Res* 1999, 27:164-168.

INMUNOTERAPIA Y TERAPIA GENICA EN CANCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

María Jesús Gil Sanz, pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, Miguel Ángel Trivez Boned

INMUNOTERAPIA EN CPHR

La utilidad de las citocinas y otros agentes inmunoterápicos ha sido demostrada en varios tipos de cánceres humanos^{1,2}. Las citocinas ejercen sus efectos frente las células tumorales de forma directa, vía acción antimitótica y citotóxica, e indirectamente, aumentando la inmunogenicidad del tejido neoplásico y activando la repuesta inmune tanto la mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) como la no mediada por éste³.

En el cáncer de próstata destacan los trabajos in vitro de Sokoloff y cols.⁴ en los que se investiga qué propiedades intrínsecas de las células prostáticas, asociadas al desarrollo y progresión del tumor, pueden ser directamente alteradas con citocinas. Los autores encuentran que en las células hormonodependientes LNCaP tratadas con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) se reduce la expresión de PSA mRNA 15 veces y la de AR mRNA 5 veces, no reduciéndose ésta y sí 5 veces la expresión del PSA mRNA si se tratan con interleukina-2 (IL-2). La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico mRNA y del factor de crecimiento fibroblástico desciende en las células hormonoindependientes PC-3 y DU-145 con TNF alfa e interferon alfa (IFN alfa), y sólo la del primero en las LNCaP. La expresión de c-myc mRNA se reduce en las células tratadas con TNF alfa e

interferon gamma (IFN gamma). Todas, salvo las células tratadas con IL-2, tienen aumentada la expresión de los antígenos de histocompatibilidad HLA clase I, con el máximo efecto visto en las células LNCaP tratadas con TNF alfa (aumento de 3 veces). La expresión aumentada de HLA clase II sólo era observada en las células tratadas con IFN gamma.

Estos interesantes datos llevan a la conclusión de que el tratamiento con citocinas puede alterar varias propiedades del cáncer de próstata que están asociadas con la invasión tumoral y el fenotipo metastásico, sugiriendo que la inmunoterapia puede tener un papel terapéutico potencial en el tratamiento del CPHR a través de mecanismos antitumorales directos e indirectos.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Varios estudios tanto in vitro, en líneas celulares tumorales de cáncer prostático humano, como in vivo, en modelos tumorales animales experimentales, han demostrado que las citocinas pueden inhibir el crecimiento del cáncer de próstata.

Ensayos in vitro

La proliferación de la línea celular hormonodependiente LNCaP es inhibida por el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) y no

por el interferon gamma (INF-gamma), mientras que el crecimiento de las líneas celulares andrógenoindependientes JCA-1 y PC-3 es inhibido por el INF-gamma y no por el TNF-alfa⁵, mostrando diferencias en la sensibilidad a las citokinas entre estas líneas celulares.

Se ha determinado que las líneas celulares hormonodependientes LNCaP y las hormonoindependientes DU-145 y PC-3 expresan el receptor para la linfokina IL-6⁶. La presencia de estos receptores ha sido utilizada para demostrar el efecto citotóxico de la toxina compuesta por IL-6 y exotoxina pseudomónica⁶. También se ha demostrado que las líneas celulares cancerosas prostáticas expresan receptores para la linfokina IL-13 y las líneas celulares DU-145 y PC-3 son inhibidas por una proteína compuesta de IL-13 y una forma mutada de exotoxina pseudomónica⁷. Estos datos sugieren que la combinación toxina-citokina puede tener un papel en el tratamiento del cáncer de próstata hormonoindependiente.

Ensayos in vivo en modelos animales

El INF-gamma y el TNF-alfa no inhiben el crecimiento del adenocarcinoma prostático en ratas Dunning pero sí lo hace la combinación de ambos⁸, lo que puede explicarse porque el TNF-alfa causa apoptosis por fragmentación del DNA y causa necrosis hemorrágica en el tumor, un efecto que puede ser aumentado por el INF-gamma, que también causa apoptosis. El efecto entitumoral de la combinación también es efectivo en la sublínea tumoral Dunning agresiva como la Mat-Ly-Lu andrógenoindependiente, pero no causa una completa regresión⁸.

ENSAYOS CLÍNICOS EN CPHR

Los ensayos clínicos en pacientes con CPHR todavía son limitados siendo el uso del

interferon alfa, interferon beta o la cumarina los más aplicados hasta la fecha. Los últimos avances con inmunoterapia en el CPHR vienen de la mano de las vacunas con agentes inmunoterápicos.

Terapia con Interferon alfa

Destacamos 3 trabajos publicados:

- IFN- alfa 2 (5-10 mill. U/m² administrados tres veces a la semana) en 9 pacientes: 1 paciente tuvo reducción del dolor pero el estudio se suspendió por alta toxicidad⁹.
- IFN-alfa (10 mill. U/m² IM tres veces por semana) en 40 pacientes con CPHR: toxicidad alta siendo preciso reducir dosis al menos del 50% en casi todos los pacientes. No se obtuvo ninguna respuesta ósea, sólo 2 respuestas parciales en enfermedad ganglionar (5% respuesta global), concluyendo que el IFN alfa a las dosis y régimen estudiados no puede recomendarse en CPHR¹⁰.
- Combinación de IFN-alfa con ácido 13-cis-retinoico en 30 pacientes con cáncer de próstata recurrente tras cirugía o radioterapia: se observó descenso transitorio de PSA e incremento de los niveles plasmáticos de TGF-beta 1 en 26% de los pacientes¹¹.

Terapia con Interferon beta

A dosis de 6 mill. U tres veces por semana durante 12 semanas, no se observan respuestas en 16 pacientes con CPHR¹².

Terapia con Cumarina

La cumarina (1,2-benzopirona) posee actividad inmunomoduladora y efectos antitumorales directos. Actúa como inmunomodulador por mecanismo no claro, in vitro estimula la producción de interleukina por las células mononucleares de la sangre periférica. En

pacientes con CPHR ha mostrado baja eficacia con sólo 8% de respuestas parciales¹³, que no mejora en combinación con la cimetidina¹⁴.

Aunque los resultados no son muy alentadores, estos primeros ensayos clínicos inmunoterápicos en CPHR muestran que esta enfermedad puede responder a terapias inmunológicas, siendo preciso ampliar las investigaciones en esta área.

Vacunas con agentes inmunoterápicos

Micobacterias:

La BCG, estimulador de la inmunidad mediada por células, es el único agente inmunoterápico que ha mostrado un aumento significativo de la supervivencia en un ensayo randomizado controlado en pacientes con cáncer de próstata avanzado: una sola dosis de BCG dada en adición a la convencional hormonoterapia resultó en un beneficio medio de la supervivencia de 10 semanas, comparado con los que recibieron sólo hormonoterapia¹⁵. Sin embargo, estos protocolos requieren repetidas dosis de BCG con sus consiguientes efectos adversos. Para disminuir éstos se ha ensayado con otra micobacteria, *Mycobacterium vaccae*, reportándose que su administración en forma de vacuna intradérmica en 10 pacientes con CPHR no produce efectos adversos, pero sólo 2 pacientes tienen descenso de PSA, precisando de investigaciones futuras con estos agentes¹⁶.

Células dendríticas:

Los avances más recientes en vacunas cancerosas incluyen el uso de las células autólogas presentadoras de antígenos (APC), las cuales presentan los antígenos cancerosos a las células T del paciente¹⁷. La razón del uso de estas células especializadas es debido a que proporcionan todos los factores necesari-

os para la iniciación de la respuesta inmune^{17,18}. Las células dendríticas son consideradas las APC más potentes del sistema inmune¹⁸.

Los estudios en cáncer de próstata todavía son preliminares, destacando las aportaciones de Salgaller, Tjoa, Murphy y cols.^{19,20}. Salgaller y cols.¹⁹ demuestran, en un ensayo fase I, que las infusiones de células dendríticas con 2 péptidos PSMA (antígeno de membrana prostato-específico) HLA-A2 específicos (PSM-P1 y -P2) eran bien toleradas en 51 pacientes con CPHR, observando que en 7 pacientes que consiguen respuesta parcial se produce una respuesta celular inmune favorable y un significativo descenso de los niveles de PSA. Estos hallazgos se confirman en un ensayo fase II²⁰ en el que tratan a 33 pacientes con CPHR utilizando igualmente células dendríticas autólogas con péptidos HLA-A0201-PSMA, con respuesta en 8 pacientes (2 completa), con una duración entre 196 y 225 días. Concluyen los autores con que las vacunas cancerosas basadas en las CD pueden proporcionar una terapia alternativa en el CPHR.

TERAPIA GÉNICA EN CPHR

El objetivo de la terapia génica en el cáncer es introducir un material genético nuevo en una célula maligna con el fin de restablecer la función celular normal o, más frecuentemente, de producir la muerte de la célula tumoral.

Este objetivo puede lograrse mediante varios mecanismos:

Sustitución génica

Busca reemplazar el material genético de los genes supresores tumorales inhabilitados o inhibir el procesamiento de los oncogenes

expresados de forma aberrante. Los cambios genéticos que han sido observados en el cáncer de próstata, como la sobreexpresión de las oncoproteínas antiapopticas bcl-2, H-ras y c-myc, y las mutaciones de p53 y p21, son pues el objeto de estudio de los tratamientos génicos.

En este sentido son interesantes las aportaciones de Steiner y cols.²¹ que observan que la infección de células prostáticas DU154 con un vector retroviral antic-myc (MMTV antisentido c-myc) no altera la proliferación celular in vitro, mientras que una simple inyección del mismo in vivo dentro de tumores DU145 en ratones produce una reducción del tamaño del tumor del 94,5%, comparado con controles no tratados, en 70 días. Histopatológicamente se demuestra que aumenta la diferenciación y la apoptosis y disminuye la invasión. Su efecto antitumoral parece mediado por supresión del c-myc, lo cual va asociado a un descenso de la proteína bcl-2. Consecuentemente este retrovirus puede ser útil como terapia génica frente a cáncer de próstata hormonorrefractario.

Por su parte Dorai y cols.²² sintetizaron un agente terapéutico anti gen bcl-2 y testaron su efectividad frente al mRNA bcl-2 in vitro e in vivo. El agente terapéutico era capaz de degradar rápidamente el mRNA bcl-2 in vitro. Cuando se transfiere directamente a cultivos de células prostáticas (LNCaP), se reduce significativamente el mRNA bcl-2 dentro de las 18 horas del tratamiento. Esta actividad es suficiente para inducir la apoptosis en variantes de LNCaP con baja expresión de bcl-2, pero no en las líneas con alta expresión de la misma. En este caso suelen responder a un segundo agente apoptoico asociado. Este estudio demuestra la potencial utilidad de un agente anti bcl-2 para reducir o eliminar la expresión bcl-2 de las células

cancerosas hormonorresistentes, conllevando la muerte de las células cancerosas prostáticas con baja expresión de bcl-2. En algunos casos que no es capaz de matar las células (aquellas con alta expresión de bcl-2), puede sin embargo hacer sinergia terapéutica con otros agentes que inducen la apoptosis.

Inmunoterapia – vacunas génicas

El objetivo es inducir la respuesta inmune específica del tumor. La mayor experiencia hasta ahora ha sido la modificación genética ex vivo o in vivo de células de pacientes con cáncer de próstata usando genes de citocinas (interleucina-2, factor alfa de necrosis tumoral, factor estimulante de las colonias de granulocitos-monocitos, interferon gamma) introducidos mediante un vector retroviral en las células tumorales para sensibilizar el sistema inmune del huésped frente a antígenos tumorales específicos. Este proceso tiene el efecto de aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales, actuando así como vacunas tumorales.

La transferencia del gen IL-2 y del gen GM-CSF en líneas celulares andrógeno independientes han sido eficaces para suprimir el crecimiento tumoral e inducir la memoria inmune en tumores implantados subcutáneamente en ratas Dunning, aunque eran menos efectivos para el tratamiento de tumores implantados ortotópicamente en la próstata²³.

Genes suicidas

Se trata de transferir un gen suicida al interior de la célula tumoral, destruyendo selectivamente las células cancerosas.

Genes suicidas como la fosforilasa nucleósido purina (PNP) se han estudiado experimentalmente en cultivos de células cancero-

sas prostáticas que tienen mutada la p53, consiguiendo la muerte de las mismas²⁴. Ensayos clínicos recientes con el sistema del gen suicida de la timidina cinasa del herpes simple muestran resultados alentadores. La administración intratumoral de este gen suicida en 18 pacientes se tradujo en un índice de respuesta del 20-25%²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- FIGLIN RA, PIERCE W, BELLDEGRUN A. Combination biologic therapy with interleukin-2 and interferon-alpha in the outpatient treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1993, 20: 11-15.
- ROSENBERG SA, PACKARD BS, AEBERSOLD PM et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988, 319: 1676-1680.
- HILLMAN G, TRIEST J, CHER M et al. Prospects of immunotherapy for the treatment of prostate carcinoma. A review. *Cancer Det. Prev.* 1999 23 (4): 333-342.
- SOKOLOFF M, TSO C, KABOO R et al. In vitro modulation of tumor progression-associated properties of hormone refractory prostate carcinoma cell lines by cytokines. *Cáncer* 1996, 77: 1862-1872.
- NAKAJIMA Y, DELLIPIZZI A, MALLOUH C et al. Effect of tumor necrosis factor-alfa and interferon-gamma on the growth of human prostate cancer cell lines. *Urol Res* 1995, 23: 205-210.
- SIEGALL CB, SCHWAB G, NORDAN RP et al. Expression of the interleukin 6 receptor and interleukin 6 in prostate carcinoma cells. *Cancer Res* 1990, 50: 7786-7788.
- MAINI A, HILLMAN G, HAAS G et al. Interleukin 13 receptors on human prostate carcinoma cell lines represent a novel target for a chimeric protein composed of IL-13 and a mutated form of pseudomonas exotoxin. *J Urol* 1997, 158: 948-953.
- VAN MOORSELAAR RJ, HENDRIKS B, VAN STRATUM P et al. Synergistic antitumor effects of rat gamma-interferon and human tumor necrosis factor alfa against androgen-dependent and independent rat prostatic tumors. *Cancer Res* 1991, 51: 2329-2334.
- CHANG A, FISHER H, SPIERS A et al. Toxicities of human recombinant interferon alfa 2 in patients with advanced prostate carcinoma. *J Interferon Res* 1986, 6: 713-715.
- VAN HAELST-PISANI C, RICHARDSON R, SU J et al. A phase II study of recombinant human alpha-interferon in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 1992, 70: 2310-2312.
- DIPAOLA R, WEISS R, CUMMINGS K et al. Effect of 13-cis-retinoic acid and alfa-interferon on transforming growth factor beta 1 in patients with rising prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 1997, 3: 1999-2004
- BULBUL M, HUBEN R, MURPHY G et al. Interferon- beta treatment of metastatic prostate cancer. *J Surg Oncol* 1986, 33: 231-233.
- MOHLER J, GOMELLA L, CRAWFORD D et al. Phase II evaluation of coumarin (1,2-Benzopyrone) in metastatic prostatic carcinoma. *Prostate* 1992, 20: 123-131.
- MARSHALL E, BUTLER K, HERMANSEN D. Treatment of hormone-refractory stage D carcinoma of prostate with coumarin (1,2-Benzopyrone) and cimetidine: a pilot study. *Prostate* 1990, 17: 95-99.
- GUINNAN P, TORONCHI E, SHAW M et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) adjuvant therapy in stage D prostate cancer. *Urology* 1982, 20: 401-403.
- HROUDA D, BABAN B, DUNSMUIR D et al. Immunotherapy of advanced prostate cancer: a phase I/II trial using Mycobacterium vaccae (SRL 172). *Br. J. Urol.* 1998, 82: 568-573.
- MELMAN I, TURLEY SJ, STEINMAN R et al. Antigen processing for amateurs and professionals. *Trends Cell Biol* 1998, 8: 231-235.
- STEINMAN RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991, 9: 271-296.
- SALGALLER M, TJOA B, LODGE P et al. Dendritic cell-based immunotherapy of prostate cancer. *Critical Rev. Immunol.* 1998, 18: 109-119.
- MURPHY G, TJOA B, SIMMONS S et al. Infusion of dendritic cells pulsed with HLA-A2-specific prostate-specific membrane anti-

- gen peptides: a phase II prostate cancer vaccine trial involving patients with hormone-refractory metastatic disease. *Prostate* 1999, 38: 73-78.
21. STEINER M, ANTHONY C, LU Y, HOLT J. Antisense c-myc retroviral vector suppresses established human prostate cancer. *Human Gene Therapy* 1998, 9: 747-755.
 22. DORAI T, OLSSON C, KATZ A, BUTTYAN R. Development of a hammerhead ribozyme against bcl-2. Preliminary evaluation of a potential gene therapeutic agent for hormone-refractory human prostate cancer. *Prostate* 1997, 32: 246-258.
 23. VIEWEG J, ROSENTHAL FM, BANNERJI R et al. Immunotherapy of prostate cancer in the Dunning rat model: Use of cytokine gene modified tumors vaccines. *Cancer Res* 1994, 54: 1760-1765.
 24. DA COSTA LT, JEN J, HE TC et al. Converting cancer gene into killer genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 4192.
 25. SCARDINO PT, ADLER H, HERMAN JR et al. Herpes simplex virus thymidine kinase (HSV-tk) mediated gene therapy is safe and active against locally recurrent prostate cancer after irradiation therapy. *Proc Am Soc Oncol* 1998, 17: 308a.

TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

Ángel Borque Fernando, Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista general toda metástasis (gr: *meta*, más allá; y *stasis*, detención) supone la difusión de células tumorales malignas desde su lugar de origen hasta otro sin conexión anatómica directa, donde acaban implantándose¹. Este hecho no es sino el resultado de una serie de etapas²: invasión local del tumor primario con infiltración e intravasación vascular o endocavitaria, diseminación sistémica intravascular o intracavitaria, detención intracapilar en el órgano diana, interacción con el endotelio a ese nivel, extravasación celular, infiltración del parénquima del órgano colonizado, estimulación del estroma fibroblástico local, neoangiogénesis y proliferación hasta el crecimiento neoplásico en el órgano metastatizado.

En el caso concreto de las metástasis óseas suponen junto con el hígado el segundo órgano de la economía en la incidencia de metástasis, sólo superados por el pulmón. Los tumores sólidos que más frecuentemente metastatizan en la médula ósea son los carcinomas de pulmón, mama y próstata, el neuroblastoma y el melanoma. Mediante técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) se ha constatado que la incidencia de micrometástasis en la médula ósea de pacientes con tumores sólidos es mucho

mayor de la esperada, lo que podría inferir en el pronóstico clínico del paciente y en el diseño de su tratamiento¹.

Los síntomas más habituales ante la existencia de metástasis óseas son: edema, dolor, fracturas patológicas, compresión nerviosa, atrofia muscular, náuseas y/o estupor (por hipercalcemia).

Desde el punto de vista hematológico puede presentarse: síndrome leucoeritroblástico (anemia mieloptísica y existencia de células mieloides y eritroblásticas inmaduras en sangre periférica); reacciones leucemoides o leucopenias; mielofibrosis y mioesclerosis con aparición de hematíes en lágrima, anisocitosis y poiquilocitosis, y hematopoyesis extramedular; y finalmente, presencia de células neoplásicas en extensiones de sangre periférica (carcinocitemia) si bien esta circunstancia es excepcional¹.

En lo que al cáncer de próstata se refiere cuando se produce su diseminación metastásica, ésta ocurre en el 80% de los casos a nivel óseo, no en vano el 85% de los varones que fallecen por cáncer de próstata poseen metástasis óseas. El método principal para el diagnóstico de estas metástasis óseas es la gammagrafía ósea, habiéndose utilizado también para su diagnóstico la resonancia nuclear magnética; sin embargo, mediante técnicas actuales de biología molecular (determi-

nación de mRNA del PSA por RT-PCR) en muestras de médula ósea de pacientes afectados de cáncer de próstata sin evidencia clínica de metástasis ósea, se ha demostrado que casi el 50% de ellos tienen micrometástasis medulares³.

Las hipótesis que podrían explicar esta órgano-especificidad del cáncer de próstata por el esqueleto óseo siguen dos vertientes, no contradictorias sino complementarias:

- por un lado las *teorías hemodinámicas (mecanicistas)* que abogarían por la diseminación de las células neoplásicas prostáticas a través de los plexos vertebrales, comunicados con la vascularización pelviana y costal, cuando aumenta la presión intra-abdominal⁴⁻⁶, habiéndose demostrado empíricamente la implantación vertebral de la línea celular de cáncer de próstata humano PC-3 inoculada intravenosamente ante oclusión de la vena cava inferior⁷.
- y por otro lado las *teorías basadas en el organotropismo* del cáncer de próstata por el tejido óseo, en este sentido se conoce que las células de cáncer de próstata capaces de metastatizar en el hueso utilizan moléculas de adhesión celular con receptores específicos en el endotelio sinusoidal de la médula ósea¹, así como que dichas células poseen receptores específicos para factores de crecimiento producidos por el estroma de la médula ósea⁸. En esta misma línea se ha aislado en el medio condicionado por la línea celular PC-3 una proteína conocida como factor osteoblástico de la próstata que tiene efectos mitógenos sobre osteoblastos y fibroblastos incrementando su actividad fosfatasa alcalina y su producción de colágeno, así como otros factores moduladores del estroma conectivo y de la médula ósea (IGF-I, IGF-II, bFGF y TGF- β). Y por otro lado, a partir del medio condicionado por

fibroblastos prostáticos y de la médula ósea se han aislado factores mitógenos de algunas líneas de cáncer de próstata humano.

Hasta ahora nos hemos ido introduciendo progresivamente en la génesis de la metástasis ósea en el cáncer de próstata y a falta de resultados concluyentes de líneas de investigación en desarrollo y de su posible aplicación clínica con el propósito de disminuir el riesgo metastásico del cáncer de próstata, como puedan ser el uso de la uteroglobulina humana del tejido prostático en el control del inicio de la actividad invasora del cáncer de próstata⁹ o el bloqueo sistémico del receptor vascular, selectina-E, del oligosacárido de superficie celular sialil-Lewis^X expresado mayoritariamente por los tumores de próstata hormono-resistentes y que facilitaría su adhesión al endotelio vascular y con ello su capacidad metastásica; lo cierto es que la realidad clínica de los pacientes con cáncer de próstata evolucionado es la aparición de metástasis óseas cuya clínica fundamental es el *dolor óseo* que generan por lo que vamos a desarrollar a continuación la visión actual que hoy día existe en el tratamiento secuencial del dolor óseo generado por esta neoplasia metastatizada.

CONTROL DEL DOLOR ÓSEO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTATIZADO

La aparición del dolor óseo en el cáncer de próstata metastatizado es una vivencia particularmente invalidante para el paciente que lo padece ya no sólo por las limitaciones funcionales que genera sino también por la percepción que sufre el paciente, habitualmente conocedor de su enfermedad tras largo tiempo de evolución, incluso años, quien vive esta situación como recuerdo permanente de la inequívoca progresión de su neoplasia maligna.

Consideramos pues, en consonancia con otros grupos con experiencia en este campo como se expresó en una de las Mesas Redondas Oficiales del LXII Congreso Nacional de Urología de Cádiz en 1998¹⁰, que en este contexto debe ser el urólogo, facultativo con el que el paciente se ha encontrado identificado durante toda la evolución de su cáncer prostático, quien inicie o cuando menos coordine el tratamiento del dolor en este estadio avanzado del tumor.

Los huesos de más frecuente afectación metastásica en el cáncer de próstata son, en orden de frecuencia: columna lumbar y dorsal, pelvis y fémures, calota, costillas, columna cervical y húmeros.

Un primer paso consiste en la cuantificación del dolor y de la limitación funcional que

produce en el paciente tanto para sentir la indicación del tratamiento, como para controlar su eficacia. En este sentido disponemos de diferentes escalas:

- *Escala Visual Analógica (E.V.A.) del Dolor*: 0 (no hay dolor) a 10 (máximo dolor).
- *Escalas de Actividad Física*: (Tablas I y II).

Desde un punto de vista más concreto y en lo que al tratamiento se refiere, dos aspectos bien diferenciados deben tenerse en cuenta:

a) Tratamiento Específico del Cáncer de Próstata

En este sentido podemos encontrarnos dos situaciones: el paciente a quien se le diagnostica un cáncer de próstata diseminado con dolor óseo por la existencia de metástasis y

TABLA I

Escala de Kamofsky¹¹

Estado de Actividad	Puntuación (%)	Descripción
Capacidad normal; no requiere cuidados especiales.	100 90 80	Ausencia de signos y síntomas relacionados con la enfermedad. Signos o síntomas menores de enfermedad. Actividad normal con esfuerzo.
Incapacidad para trabajar. Puede cuidarse en la mayoría de sus actividades. Precisa asistencia variable.	70 60 50	Capaz de cuidarse a sí mismo pero incapaz de realizar trabajo activo o sus actividades normales. Recibe asistencia personal ocasional pero puede efectuar la mayoría de sus actividades. Necesita frecuentemente asistencia médica y ayuda en sus actividades.
Incapaz de cuidarse. Asistencia hospitalaria. Enfermedad en progresión rápida.	40 30 20 10 0	Incapacitado, requiere cuidados especiales. Gravemente incapacitado. Demanda hospitalización. Hospitalizado. Grave. Demanda tratamiento de soporte. Gravedad extrema por progresión rápida de la enfermedad. Éxitus.

TABLA II

Escala E.C.O.G. (Eastern Cooperative Oncology Group)

Escala	Descripción con Karnofsky	Correlación
0	Activo totalmente	100-90
1	Limitado para actividades que precisen esfuerzo físico importante. Capacitado para trabajos livianos	80-70
2	Capacitado para su cuidado personal, ambulante. No puede realizar sus actividades más del 50% de las veces	60-50
3	Limitado para cuidarse a sí mismo. En cama o sentado más del 50% de las veces	40-30
4	Incapacitado completamente. Confinado a cama o silla	20-10
5	Éxitus	0

que se encuentra virgen de tratamiento, en cuyo caso es obligado el inicio de tratamiento hormonal (castración médica o quirúrgica) con una eficacia terapéutica inicial entre un 45 y un 85%¹⁰; y por otro lado, en el caso que es objeto de este tratado, el paciente con un cáncer de próstata ya conocido y tratado que en su evolución pasa a ser hormonorresistente desarrollando metástasis óseas, en este caso debemos pasar a una terapia de rescate en las diferentes modalidades que hemos visto en esta misma monografía.

b) Tratamiento Analgésico de la Metástasis Ósea

Desde hace años el tratamiento del dolor oncológico sigue el protocolo dictado por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) que alcanza eficacia terapéutica en un 85-90% de los pacientes, de modo que sólo un 15% requerirían un seguimiento estricto por parte de una Unidad del Dolor¹⁰.

En líneas generales se debe instaurar un tratamiento precoz, individualizar la dosis, utilizar la vía oral de primera elección, mantener una pauta analgésica de 24 horas evi-

tando “ventanas analgésicas”, disponer de un tratamiento de rescate o complementario, prevenir los efectos secundarios, establecer un seguimiento periódico, y escalar los fármacos según los 3 escalones del protocolo de la O.M.S. (Figura 1)¹²:

1^{er} Escalón:

Debe iniciarse ante el dolor óseo leve-moderado. El grupo farmacológico a utilizar en este escalón son los *Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE's)* cuyas ventajas son el actuar de modo directo sobre la causa del dolor, así como una menor repercusión sobre la conciencia y el estado general (apetito, motilidad intestinal, etc...). Su principal inconveniente es su gastrolesividad y la existencia de un techo analgésico próximo a su margen terapéutico, por lo que por encima de las dosis máximas recomendadas no se logra un mayor efecto analgésico y sí un mayor riesgo de yatrogenia.

El dolor debido a las metástasis óseas es un dolor de origen periférico por lo que en este sentido escogeremos AINE's de mayor *acción periférica* frente a los de acción central, interesa por otro lado que sean AINE's

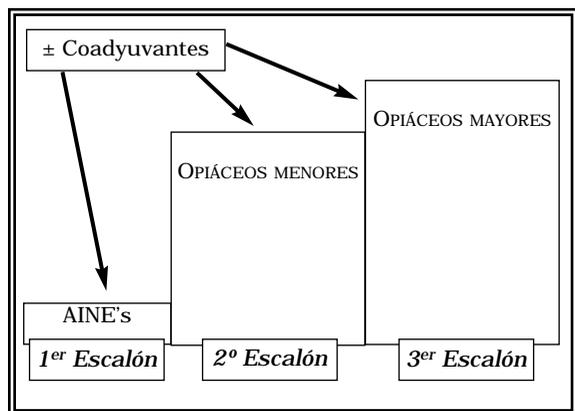


Figura 1. Protocolo analgésico de la O.M.S.

con predominio de *acción analgésica* frente a los de acción antiinflamatoria. Y en lo que se refiere al fármaco de rescate éste debe de ser un AINE pero no con la misma acción farmacológica pues con ello no se conseguiría un mayor efecto analgésico y sí un mayor riesgo de efectos secundarios en relación al techo analgésico anteriormente citado, así pues ante el uso de una AINE de acción periférica debemos utilizar como rescate AINE's de acción central y como vía de administración la de absorción más rápida según el siguiente orden: intravenosa, intramuscular, sublingual y oral.

- *AINE's de predominio de acción central:* Paracetamol y Metamizol.

- *AINE's de predominio de acción periférica:* el resto.

- *AINE's con mayor acción analgésica:* Metamizol, Ibuprofen-arginina, Ibuprofeno, Ketorolaco, Ketoprofeno y Naproxeno.

- *AINE's con mayor acción antiinflamatoria:* Indometacina, Diclofenaco, Piroxicam, Naproxeno y Sulindac.

- *AINE's con mayor rapidez de efecto analgésico:* Ibuprofen-arginina, Ibuprofeno, Metamizol, Paracetamol, Naproxeno y Diclofenaco.

- *AINE's menos gastroerosivos:* Paracetamol, Ibuprofen-arginina, Metamizol, Nimesulida, Ibuprofeno y Meloxicam, y los nuevos inhibidores de la COX-2 (Refecoxib y Celecoxib).

Por lo anteriormente expuesto podríamos concluir que una buena pauta terapéutica en este escalón sería el uso de Ibuprofen-arginina o Ibuprofeno al que añadiríamos como fármaco de rescate el Metamizol (vía parenteral o en su defecto vía oral). No obstante queda a voluntad del médico la opción óptima en cada paciente por lo que a continuación expresamos los fármacos y dosis más usadas de AINE's por vía oral, así como la conveniencia o no de asociar un protector gástrico según los factores de riesgo del paciente (Tabla III).

TABLA III

Fármaco	Dosis habitual	Dosis techo
Ibuprofén-arginina	400 mg/6 h	2,4 g/24 h
Metamizol	500 mg/6 h	6 g/24 h
Ketorolaco	10 mg/6 h	90 mg/24 h
Ketoprofeno	50 mg/8 h	200 mg/24 h
Naproxeno	500 mg/8 h	1,5 g/24 h
Nimesulida	100 mg/12 h	200 mg/24 h
Meloxicam	7,5 mg/24 h	15 mg/24 h
Paracetamol	1 g/6 h	4 g/24 h

2º Escalón:

Debe iniciarse ante el dolor óseo moderado-intenso que no cede con AINE's. En este escalón utilizaremos los *Opiáceos menores*.

Existe un primer subescalón en el que el fármaco a utilizar es la Codeína bien sola o asociada a un AINE que suele ser lo más habitual dado que sus efectos se potencian. La asociación más habitual es *Paracetamol-*

Codeína a razón de 500 mg-30 mg/6-8 h pudiendo duplicarse las dosis pero sin exceder de 200 mg de codeína al día, pues en tal caso es oportuno pasar al segundo subescalón. El tratamiento con codeína obliga al uso de laxantes y dieta rica en fibra así como correcta hidratación para prevenir el estreñimiento.

El segundo subescalón está ocupado por la Dihidrocodeína que es dos veces más potente que la codeína y que debe usarse a dosis crecientes (120 mg/día (en 2 dosis) → 180 mg/día → 240 mg/día), el Dextropropoxifeno con un potencia intermedia entre los dos anteriores y que igualmente debe usarse a dosis crecientes, y el Tramadol que actúa a dos niveles, tanto sobre los receptores opiáceos como sobre los noradrenérgicos, por lo que consigue una gran potencia analgésica minimizando la posibilidad de efectos secundarios (estreñimiento, depresión cardio-respiratoria o dependencia). Estos tres fármacos también pueden ser administrados conjuntamente con los AINE's al potenciarse su acción (Tabla IV).

TABLA IV

Fármaco	Dosis habitual	Dosis techo
Codeína	30 mg/6-8 h	180 mg/24 h
Dihidrocodeína	60 mg/8-12 h	240 mg/24 h
Dextropropoxifeno	150 mg/8-12 h	900 mg/24 h
Tramadol	50 mg/8 h	400 mg/24 h
Tramadol retard	100 mg/12 h	400 mg/24 h

El fármaco de rescate suele ser el Tramadol al ser el único disponible por vía parenteral con rapidez de acción.

3^{er} Escalón:

Debe iniciarse ante el dolor óseo muy intenso que no cede con Opiáceos menores. En este escalón utilizaremos los *Opiáceos mayores*, siendo su principal exponente la

Morfina que con un efecto lineal dosis/respuesta y sin techo analgésico es el fármaco de elección.

Nuestro primer objetivo ha de ser calcular la Dosis de Morfina Diaria (DMD) con la que el paciente se mantiene sin dolor y sin efectos secundarios, una vez establecida dicha DMD se puede indicar una dosis equivalente de un opiáceo con liberación retardada.

Cálculo de la DMD:

1. Administrar Morfina de absorción rápida cada 4 h que se complementará con dosis de rescate libres según la demanda del paciente.
2. Evaluar el efecto terapéutico a las 72 h de llevar el tratamiento.
3. Si el tratamiento ha sido eficaz sumar el total de miligramos de morfina consumidos en las últimas 24 h; ésta será la DMD.
4. Si el tratamiento ha sido ineficaz reiniciar los pasos previos aumentando un 50% las dosis hasta poder determinar la DMD.
5. Repartir el total de la DMD en dos dosis a administrar cada 12 h de alguna fórmula de Morfina Retard
6. Dejar como rescate Morfina de absorción rápida. La dosis de rescate ha de ser un 20-25% de la dosis diaria total.

Seguimiento:

- Nunca disminuir la dosis ante ausencia de dolor.
- Sólo disminuir la dosis ante la aparición de efectos secundarios: mareos, sedación, náuseas, etc...
- Incrementar las dosis no menos de un 25-30% de las dosis previas (incrementos menores pueden no producir analgesia y sí tolerancia) ni más de un 50% (pues podrían

aparecer efectos secundarios). Para los descensos de dosis debemos comportarnos de un modo similar.

- Esperar siempre 72 h para evaluar la efectividad del tratamiento.
- Antes de modificar la dosis debemos considerar el uso de fármacos coadyuvantes (Tablas V y VI).

La vía transdérmica constituye una alternativa a la utilización de morfina oral en este escalón. Por esta vía se administra Fentanilo en parches que se aplican cada 3 días, lo que permite una mayor calidad de vida para el paciente con dolor de origen neoplásico; además, por esta vía transdérmica se disminuyen algunos efectos secundarios habituales en la vía oral (sobre todo, náuseas y estreñimiento).

Finalmente cuando la morfina oral o sus equivalentes transdérmicos no son capaces de controlar el dolor es preciso recurrir a su administración por vía parenteral o espinal.

TABLA V

Fármaco	I.M. (mg)	Oral (mg)	Vida media (h)	Duración (h)
Morfina	3	10	2-3	4-6
Morfina Retard		10	5-6	8-12
Meperidina	25	100	2-3	4-6
Metadona	3	6	15-57	4-8
Codeína		80	2-3	3-6
Dihidrocodeína		40	5-6	8-12
Propoxifeno		60	12	8-12
Fentanilo TTS		Ver tabla siguiente		48-72
Buprenorfina	0,1	0,3	2-5	5-6
Pentazocina	18	60	2-3	3-6
Tramadol	30	100	2-3	4-6
≠Se expresan las dosis equivalentes de los distintos fármacos con respecto a la Morfina.				

TABLA VI

Morfina oral (mg/d)	Fentanilo TTS (µg/h)
< 120	25
120-220	50
220-300	75
300-400	100
400-500	125
500-600	150

La *vía parenteral* sólo se recomienda ante supervivencia muy limitada, intolerancia oral e intenso dolor. Es de elección la vía subcutánea a la intramuscular o la intravenosa, y preferiblemente la perfusión continua mediante sistema implantable o bomba infusora. Si el paciente porta un reservorio venoso puede indicarse la *Analgesia Controlada por el Paciente* en cuyo caso es él mismo quien regula su dosis de morfina.

También cabe la *vía espinal (epidural o subaracnoidea)* mediante la implantación de un catéter espinal conectado o no a reservorio, y asociando o no a la morfina un anestésico local como la bupivacaína si coexiste un componente de dolor neuropático.

Como es obvio la colaboración en estos casos de un especialista en la Clínica del Dolor es inexcusable.

Fármacos Coadyuvantes:

Pueden utilizarse en cualquiera de los escalones analgésicos y pretenden complementar su tratamiento, llegando a ahorrar más de un 30% del consumo de analgésicos mayores como la morfina. Es el caso de los corticoides (dexametasona, metil-prednisolona), o antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) o serotoninérgicos.

Corticoides:

Deben utilizarse a altas dosis en la fase aguda de lesiones o compromisos neurológicos. De forma crónica se puede utilizar Dexametasona a dosis bajas ante compromisos neurológicos crónicos sin solución quirúrgica, como coadyuvantes ante dolor óseo o linfedema.

Los corticoides producen además aumento del apetito y sensación de bienestar por lo que resultan especialmente útiles en este tipo de pacientes, pero al mismo tiempo pueden producir insomnio por lo que resulta más conveniente administrarlos por la mañana o al mediodía. Son útiles igualmente ante fiebre, sudoración, síndrome de vena cava superior (poco frecuente en este tipo de tumores)

- Dexametasona (comprimidos: 1 mg; o ampollas: 4 y 40 mg): Es el más utilizado al ser muy potente y no tener actividad mine-

ralocorticoide por lo que no produce retención hidrosalina.

- Procesos menores (fiebre, sudoración, anorexia,...): 2-4 mg/día.
- Procesos mayores (compresión medular o sínd. vena cava superior): 16-24 mg/día. En el síndrome de compresión medular se suele empezar por 100 mg/I.V. junto con 24 mg/V.O./6 horas durante los 3 primeros días, y posteriormente 4 mg/V.O./6 horas.
- 6-Metilprednisolona (comprimidos: 4 y 8 mg; o ampollas: 20, 40, 125, 250 mg y 1 ó 2 g): (Tabla VII).

TABLA VII

Dexametasona 0,75 mg. equivale a:	
Metilprednisolona	4 mg
Prednisolona	5 mg
Hidrocortisona	20 mg
Cortisona	25 mg

Antidepresivos:

Son útiles en pacientes con insomnio, afectación del estado de ánimo o anorexia. Tienen además cierta acción analgésica sobre todo en los dolores de origen neuropático por lo que pueden utilizarse en las metástasis óseas con compromiso neurológico, o en dolores tras quimio o radioterapia.

Además la Amitriptilina y la Clomipramina aumentan la biodisponibilidad de la Morfina por lo que potencian su acción.

Una pauta oportuna podía ser 25 mg de Amitriptilina antes de acostarse (o incluso sólo 10 mg si se trata de pacientes ancianos), esta dosis puede aumentarse hasta 75 mg según la respuesta.

Bifosfonatos:

Aún cuando las metástasis óseas del cáncer de próstata son mayoritariamente osteoblásticas, previamente a la formación del hueso los implantes tumorales desarrollan una activación osteoclástica con destrucción ósea y que parece ser la verdadera responsable del dolor óseo independientemente del dolor asociado de carácter neurológico que el efecto compresivo local de la masa osteoblástica en crecimiento pueda generar. Es inhibiendo la osteolisis osteoclástica donde los bifosfonatos desarrollan su efecto.

Los bifosfonatos se caracterizan por tener una estructura central “Fósforo-Carbono-Fósforo” (P-C-P-) que permite su unión a la matriz ósea mineralizada, y unas cadenas laterales variables (R) que son las responsables de su potencia, efectos secundarios y posiblemente su preciso mecanismo de acción^{10,13}. Tras su administración los bifosfonatos alcanzan rápidamente elevadas concentraciones en la superficie de reabsorción ósea donde los osteoclastos están trabajando y desde allí pasan al interior del osteoclasto inhibiendo la reabsorción ósea^{14,15} y causando la apoptosis del osteoclasto¹³. Se ha especulado incluso con la posibilidad de que los bifosfonatos pudieran inducir la apoptosis de las células tumorales^{16,17} si bien a este respecto existen estudios contradictorios¹⁸.

Usos clínicos de los bifosfonatos:

- **Hipercalcemia Maligna:** Es la complicación más habitual de las metástasis óseas generando síntomas gastrointestinales y neurológicos. Es consecuencia de la osteolisis local producida por las metástasis óseas, de la osteolisis generalizada derivada de factores humorales procedentes del tumor, y de las alteraciones en el manejo renal del calcio¹³. El tratamiento de elección

en estos casos son los bifosfonatos intravenosos junto con rehidratación, alcanzándose la normocalcemia en el 70-90% de los pacientes¹⁹.

- **Dolor Óseo:** Aun cuando la radioterapia sigue siendo el tratamiento de elección en la metástasis ósea localizada y sintomática, por desgracia son muchos los casos en los que la metástasis no es única sino múltiple o bien se ha producido una recidiva del dolor tras un tratamiento radioterápico inicial, en estos casos los radiofármacos o los bifosfonatos son sin duda alguna una alternativa terapéutica.

La mayor experiencia en esta indicación terapéutica se tiene en las metástasis osteolíticas del cáncer de mama donde diferentes estudios han demostrado una mejoría de la clínica dolorosa con el uso de los bifosfonatos^{20,21,22}. No obstante estos fármacos también se muestran eficaces en los pacientes con metástasis osteoblásticas, de hecho el dolor óseo parece estar directamente relacionado con la reabsorción ósea que también se da en este tipo de metástasis habiéndose observado una mejoría de la clínica dolorosa cuando disminuyen los parámetros bioquímicos indicativos de reabsorción ósea²³, habiéndose demostrado en las metástasis de cáncer de próstata tanto un aumento de los parámetros bioquímicos de reabsorción ósea como una disminución de los mismos tras el tratamiento con bifosfonatos²⁴. Estos fármacos tenderían a reintegrar los índices de reabsorción ósea a la normalidad; cuando los pacientes afectados de metástasis óseas presentan unos elevados índices de reabsorción ósea esta “normalización” de la reabsorción es más difícil de conseguir y de hecho estos pacientes presentan una peor respuesta al tratamiento¹³.

Lo cierto es que si bien parece existir un gran consenso en la utilidad clínica de los

bifosfonatos para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas del cáncer de mama y del mieloma múltiple, no existe la misma aquiescencia^{25,26} en su aplicación para las metástasis osteoblásticas del cáncer de próstata aunque sí parece existir cierta mejoría clínica con su uso²⁷ en el 75% de los pacientes, con disminución del dolor óseo, de los requerimientos analgésicos y mejoría de la calidad de vida, con una duración de su efecto de 9 semanas (rango 4-22 semanas)²⁸. En definitiva y a falta de estudios clínicos randomizados su uso para estos pacientes como tratamiento del dolor en la metástasis ósea debería circunscribirse a ensayos clínicos¹³.

Otros: *Osteoporosis*: muchos pacientes neoplásicos de larga evolución sufren de osteoporosis, independientemente de su edad, por los cambios endocrinos inducidos por los tratamientos antineoplásicos especialmente si se trata de tratamientos hormonales. Amplia experiencia existe en este sentido en el tratamiento prolongado del cáncer de mama, habiéndose descrito el uso eficaz de los bifosfonatos en la prevención y tratamiento de dicha osteoporosis²⁹; no existiendo bibliografía en este sentido con respecto al cáncer de próstata. *Prevención de las metástasis óseas*: nuevamente esta posibilidad de tratamiento se ha estudiado en el cáncer de mama y en realidad hoy día existen trabajos contradictorios³⁰, tanto a favor de una menor incidencia de la aparición de metástasis óseas e incluso extraesqueléticas con el uso de bifosfonatos³¹, como los que reportan igualdad en la incidencia de metástasis óseas³² e incluso disminución de la supervivencia en el grupo tratado frente al placebo control³³. En relación al cáncer de próstata tan sólo conocemos un estudio que conjuntamente con el cáncer de mama, apunta el posible efecto

profiláctico de los bifosfonatos en la génesis de las metástasis óseas¹⁸. Por todo ello y hasta el desarrollo de nuevos ensayos clínicos, sólo se recomienda el uso profiláctico de los bifosfonatos en relación a la osteoporosis, no con respecto al desarrollo de metástasis óseas.

Dosis de los bifosfonatos:

Existen diferentes principios activos dentro de este grupo de los bifosfonatos como son el clodronato, el etidronato, el alendronato, el pamidronato, el risedronato, el ibandronato, y el zoledronato, así como otro buen número de ellos en fase de investigación farmacológica; pero en nuestro país sólo hay comercializados 3 de ellos:

- Clodronato (cápsulas: 400 mg; ampollas: 300 mg): 300 mg/I.V./día durante los primeros 5 días, y tras ello 1.600-3.200 mg/V.O./día.
- Pamidronato (ampollas: 15, 30, 60 y 90 mg):
 - Tratamiento de la metástasis ósea: 90 mg/I.V./día, dosis única, cada 4 semanas³⁰ (en ocasiones se administra cada 3 semanas haciéndolo coincidir con los ciclos intravenosos de quimioterapia).
 - Tratamiento de la hipercalcemia maligna: 15-90 mg/I.V./día, dosis única o fragmentada en dosis múltiples a administrar en 2-4 días consecutivos. El calcio sérico disminuye en 24-48 y se normaliza en 3-7 días, si no ocurre así se puede repetir la dosis, así como tantas veces como reaparezca la hipercalcemia maligna, si bien parece ir perdiendo eficacia (Tabla VIII).
- Alendronato (comprimidos: 10 mg; ampollas: 300 mg): 10 mg/V.O./día, si bien sólo está aceptado como tratamiento de la osteoporosis.

TABLA VIII

Calcio sérico inicial (mg%)	Dosis total recomendada (mg)
Hasta 12	15-30
12-14	30-60
14-16	60-90
Mayor de 16	90

En todos ellos debe vigilarse la calcemia para evitar una hipocalcemia como consecuencia de exceso de efecto de la medicación pudiendo ser necesarios suplementos orales o intravenosos de calcio, sobre todo al inicio de la medicación.

Un aspecto importante a considerar es la biodisponibilidad oral de los bifosfonatos que es menor al 1%³⁴ dado que el 99% de la presentación oral no se absorbe y se elimina por el intestino, de lo absorbido un 0,5-0,8% se elimina por el riñón, y sólo un 0,2-0,5% de la dosis llega al hueso; frente al 70% de la dosis que llega al hueso en la administración intravenosa¹³. En este sentido la ausencia de efecto terapéutico demostrada en algunos ensayos clínicos se atribuye al tratamiento oral habiéndose postulado la inconveniencia de sustituir la dosis oral por la intravenosa³⁴.

Radiofármacos:

Estos fármacos están indicados en los casos de metástasis óseas dolorosas por cáncer de próstata resistentes al tratamiento hormonal³⁵ con mala o nula respuesta a AINE's y opiáceos menores, esperanza de vida superior a 3 meses y función renal conservada; y al igual que ocurre con los bifosfonatos, ante la existencia de múltiples y dispersas metástasis sintomáticas intratables mediante radioterapia externa por el amplia área a irradiar, o

ante recidiva tras radioterapia externa o incluso como adyuvancia a la misma³⁶. Conceptualmente sus ventajas terapéuticas son³⁷: a) el hecho de dirigirse a todos los lugares donde existe afectación ósea metastásica; b) que la absorción selectiva en el hueso minimiza la irradiación a los tejidos sanos; c) y finalmente, que de este modo se disminuye su toxicidad pudiendo ajustarse las dosis.

Los radioisótopos hasta ahora experimentados en estos tratamientos han sido: Fósforo-32 (P-32), Estroncio-89 (Sr-89), Samario-153 (Sm-153), Renio-186 (Re-186), Renio-188 (Re-188) y Tin-117. El fármaco inicial fue el P-32 utilizado durante cerca de 40 años pero no se deposita de manera selectiva en los focos de metástasis ósea con lo que ocasiona una importante mielosupresión que limita su uso hoy día. En la actualidad se usa fundamentalmente el Sr-89 así como el Sm-153 y el Re-186, que desarrollan excelentes respuestas clínicas (60-87%) con disminución del dolor y de los requerimientos analgésicos durante 1,5-6 meses³⁷⁻⁴⁰, con una aceptable y reversible toxicidad hematológica³⁵ sobre todo trombocitopenia por lo que no debe administrarse ante la sospecha de coagulación intravascular diseminada⁴¹, únicamente cabe destacar la posibilidad de que inicialmente se produzca un aumento transitorio del dolor. Además, ante la reaparición de la clínica se pueden dar nuevas dosis.

El Sr-89 es un radiofármaco de apetencia ósea y un radionúclido emisor de ondas β que se localiza en áreas de formación ósea activa, sobre todo en las que circundan las metástasis óseas⁴². Su hemivida es de 50,5 días por lo que sus efectos se prolongan durante varios meses⁴³.

El Re-186 y el Re-188 poseen actividad γ además de la actividad β propia del resto, por lo que es posible identificar su disposición

terapéutica dentro del organismo gracias a la gammacámara, y por otro lado, en estudios comparativos con Sr-89 no muestran diferencias entre ellos en los niveles de disminución del dolor ni en su toxicidad.

Sin duda alguna el fármaco más utilizado es el Sr-89, comercializado en España a dosis de 150 MBq (4 mCi), y con el que el grupo del Hospital Universitario Virgen de la Nieves, Granada, tiene experiencia en el tratamiento de 19 pacientes con metástasis óseas sintomáticas en progresión hormonorresistente, describiendo una tasa global de respuestas del 63%, 10 de 12 pacientes en estadio D2 (83%) frente a 2 de 7 en estadio D3 (28%) ($p < 0,01$) por lo que se muestran partidarios de su uso precoz¹⁰.

Radioterapia:

Sin duda el “patrón oro” del tratamiento de la metástasis ósea única y sintomática es la radioterapia de campo local.

Sus indicaciones serían¹⁰:

- Metástasis ósea localizada (1 o 2 núcleos hipercaptantes);
- Dolor o hipoestesia preferiblemente previas a la afectación motora;
- Riesgo de fractura, incluso sin dolor;
- Buen estado general (ECOG 0-2).

El efecto terapéutico de la radioterapia se debe a una disminución de la masa tumoral y con ello su efecto compresivo local así como de la inflamación adyacente, disminución asimismo de los receptores nociceptivos, e inducción de la recalcificación a largo plazo¹⁰.

En relación a este tratamiento debemos apuntar que¹⁰:

- Inicialmente puede aumentar el dolor por la inflamación que genera, comenzando la analgesia a los 15-20 días;

- El efecto analgésico suele ser superior al año y con posibilidad de repetirlo, con una tasa de respuesta superior al 80%⁴⁴.

- La dosis se suele administrar de forma fraccionada en 5 a 15 fracciones con una dosis convencional de 2 a 4 Gy por fracción alcanzándose una dosis terapéutica de 20 a 30 Gy en una metástasis ósea determinada. Ante corta esperanza de vida se puede administrar una única dosis de 4-10 Gy que alcanza índices de respuesta parecidos al tratamiento fraccionado, si bien con mayor toxicidad aguda y posiblemente menor duración de la respuesta⁴⁴.

Cirugía Ortopédica¹³:

Quizás las fracturas patológicas más habituales ocurran a nivel costal y en los cuerpos vertebrales, conduciendo al aplastamiento de los mismos y con ello a cifoescoliosis marcadas que pueden determinar una disminución de la cavidad torácica y con ello generar un patrón restrictivo pulmonar. Sin embargo este grado de evolución de la enfermedad no suele ser habitual y, por otro lado, son las fracturas de los huesos largos o la ocupación epidural por el tumor las que conducen a una mayor incapacidad al paciente que las sufre.

Los factores predictores de una futura fractura patológica son: dolor (sobre todo si se exagera con el movimiento), ubicación de la lesión (huesos que soportan peso importante, destaca el tercio proximal del fémur), características radiológicas (fundamentalmente lesiones líticas, destrucción de la cortical por encima del 50%), y tamaño (cuando menos de 1/3 del diámetro del hueso largo está afectado, las fracturas patológicas son raras). Cuando más de 1/3 del diámetro del hueso largo está afectado y si más del 50% de la

cortical está destruida, la fractura patológica ocurrirá en un 80% de los casos.

La oportunidad de la cirugía ortopédica en estos pacientes puede surgir en diferentes etapas evolutivas:

Profiláctica: Se realiza cuando la sospecha de que se pueda producir una fractura patológica, en base a los factores predictores arriba citados, es alta; en estos casos es mucho más fácil estabilizar el hueso antes de su fractura haciendo más cortas y fáciles su rehabilitación y convalecencia. En estos casos es obligada una gammagrafía ósea y radiografías previas al objeto de identificar otras lesiones que pudieran fijarse en el mismo acto quirúrgico y someterlas a posterior radioterapia, que de pasar inadvertidas tendrían difícil abordaje terapéutico tras la cirugía y radioterapia previas. Si el paciente no puede ser intervenido deberemos indicar radioterapia y reposo.

Ante fractura patológica: Debe realizarse una fijación interna seguida de radioterapia. Es la única posibilidad de restablecer la movilidad y resolver el dolor. Dejadas a su libre evolución muy rara vez consolidan, y aunque la radioterapia consiga el control local del tumor lo cierto es que al mismo tiempo inhibe la condrogénesis, indispensable para la consolidación, en un hueso que ya de por sí tiene poca matriz ósea para una adecuada reparación como consecuencia de la destrucción ósea por la metástasis.

Ante súbito dolor de espalda junto con radiografía de columna alterada: Un paciente neoplásico en este contexto presenta en el 60% de los casos ocupación a nivel epidural en el mielograma o mejor en la resonancia nuclear magnética, se trata del cuadro clínico conocido como síndrome de com-

presión medular. En estos casos urge un diagnóstico precoz, tratamiento con altas dosis de corticoides, y descompresión y estabilización quirúrgica urgentes o radioterapia. Para una correcta recuperación neurológica, la descompresión ha de realizarse antes de 24-48 h.

Ante inestabilidad de columna: Ésta produce un agudo dolor de espalda que se exagera con el movimiento, en un 10% de los pacientes con metástasis óseas. Estos pacientes se ven obligados a estar permanentemente encamados sin posibilidad de movimiento alguno. Su único tratamiento es la estabilización quirúrgica.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento específico del dolor generado por las metástasis óseas en el cáncer de próstata pasa inicialmente por el tratamiento hormonal o la terapia de rescate ante el desarrollo de hormonorresistencia.
2. Si este tratamiento específico no es eficaz en el control del dolor, o hasta que comience a serlo, seguiremos las recomendaciones del protocolo de la O.M.S. con sus diferentes escalones analgésicos y fármacos coadyuvantes.
3. En el caso de metástasis única o en escaso número, bien de primera elección o ante ineficacia del tratamiento médico, podemos optar por la radioterapia de campo local sobre dicha metástasis.
4. Cuando las metástasis son múltiples deberemos optar por el tratamiento con radiofármacos (Sr-89).
5. El tratamiento con bifosfonatos en las metástasis óseas por cáncer de próstata permanece en fase de evaluación.

BIBLIOGRAFÍA

1. VIDAL-VANACLOCHA F. Patogénesis de la metástasis ósea del cáncer de próstata. Formación continuada en urología, 1996; 2:12-8.
2. WEISS L. Principles of metastasis. A. Press. New York, N.Y. 1985.
3. WOOD DP, BANKS ER, HUMPHREYS S. Identification of bone marrow micrometastasis in patients with prostate cancer. Cancer 1994; 74:2533-40.
4. BATSON OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. Ann Surg 1940; 112:138-49.
5. FRANKS LM. The spread of prostatic carcinoma to the bones. J Pathol Bacteriol 1953; 66:91-3.
6. COMAN DR, DELONG RP. The role of vertebral venous system in the metastasis of cancer to the spinal column. Cancer 1951; 4:610-8.
7. SHEVRIN DH, KUKREJA SC, GHOSH L. Development of skeletal metastasis by human prostate cancer in athymic nude mice. Clin Exp Metastasis 1988; 6:401-9.
8. WARE JL. Growth factors and their receptors as determinants in the proliferation and metastasis of human prostate cancer. Cancer Metastasis Rev 1993; 12:287-301.
9. LEYTON J, MANYAK MJ, MUKHERJEE AB, MIELE L, MANTILE G, PATIERNO SR. Recombinant human uteroglobulin inhibits the in vitro invasiveness of human metastatic prostate tumor cells and the release of arachidonic acid stimulated by fibroblast-conditioned medium. Cancer Res 1994; 54:3696-9.
10. CÓZAR JM, TALLADA M, GÁLVEZ R. Modalidades terapéuticas del dolor óseo en el cáncer de próstata. Actas Urol Esp 1999; 23(5):464-70.
11. KASNOFSKY D, ABELMANN W, CRAVER LF, BURCHENAL J. Cancer 1948; 1:634-56.
12. GONZÁLEZ-ESCALADA JR, DE LA CALLE JL. Manual de actuación en el tratamiento del dolor. Instituto Zambon de Lucha contra el Dolor en España.
13. COLEMAN RE. Management of bone metastasis. The Oncologist 2000; 5:463-70.
14. ROGERS MJ, WATTS DJ, RUSSELL RG. Overview of bisphosphonates. Cancer 1997; 80(suppl 8):1652-1660.
15. FERNÁNDEZ-CONDE M, ALCOVER J, AARON JE, ORDI J, CARRETERO P. Skeletal response to clodronate in prostate cancer with bone metastases. Am J Clin Oncol 1997; 20(5):471-6.
16. YONEDA T, MICHIGAMI T, YI B et al. Use of bisphosphonates for the treatment of bone metastasis in experimental animal models. Cancer Treat Rev 1999; 25:293-299.
17. VAN DER PLUIJM G, LOWIK C, PAPAPOULOS S. Tumour progression and angiogenesis in bone metastases from breast cancer: new approaches to an old problem. Cancer Treat Rev 2000; 26:11-27.
18. BOISSIER S, FERRERAS M, PEYRUCHAUD O, MAGNETTO S, EBETINO FH, COLOMBEL M, DELMAS P, DELAISSE JM, CLEZARDIN P. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. Cancer Res 2000; 60(11):2949-54.
19. COLEMAN RE. Pamidronate disodium in the treatment and management of hypercalcaemia. Reviews in Contemporary. Pharmacotherapy 1998; 9:147-64.
20. BODY JJ, BARTL R, BURCKHARDT P, DELMAS PD, DIEL IJ, FLEISCH H, KANIS JA, KYLE RA, MUNDY GR, PATERSON AH, RUBENS RD. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998; 16:3890-9.
21. BODY JJ, LICHINITSER MR, DIEHL IE. Double-blind placebo controlled trial of ibandronate in breast cancer metastatic to bone. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18:575a.
22. BERENSON JR, LIPTON A, ROSEN LS. Phase I clinical study of a new bisphosphonate, zoledronate (CGP-42446), in patients with osteolytic bone metastases. Blood 1998; 88(suppl 1):586a.
23. VINHOLES JJ, PUROHIT OP, ABBEY ME, EASTELL R, COLEMAN RE. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind trial of pamidronate for metastatic bone disease. Ann Oncol 1997; 8:1243-50.
24. GARNERO P, BUCHS N, ZEKRI J, RIZZOLI R, COLEMAN RE, DELMAS PD. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. Br J Cancer 2000; 82(4):858-64.

25. BLOOMFIELD DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):1218-25.
26. STRANG P, NILSSON S, BRANDSTEDT S, SEHLIN J, BORGHEDE G, VARENHORST E, BANDMAN U, BORCK L, ENGLUND G, SELIN L. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res* 1997; 17(6D):4717-21.
27. PIGA A, BRACCI R, FERRETTI B, SANDRI P, NORTILLI R, ACITO L, PANCOTTI A, DI FURIA L, CARLE F, CELLERINO R. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17(2):213-7.
28. HEIDENREICH A, HOFMANN R, ENGELMANN UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165(1):136-40.
29. SAARTO S, BLOMQVIST C, VALIMAKI M Et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss which is reduced by clodronate: a randomised study in premenopausal patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:1341-7.
30. CLEZARDIN P, GLIGOROV J, DELMAS P. Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cells and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis. *Joint Bone Spine* 2000; 67(1):22-9.
31. DIEL IJ, SOLOMAYER EF, COSTA SD, GOLLAN C, GOERNER R, WALLWIENER D, KAUFMANN M, BASTERT G. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339:357-63.
32. POWLES TJ, PATERSON AHG, NEVANTAUS A et al. Adjuvant clodronate reduces the incidence of bone metastases in patients with primary operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:468a.
33. SAARTO T, BLOMQVIST C, VIRKKUNEN P. No reduction of bone metastases with adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:128a.
34. MAJOR PP, LIPTON A, BERENSON J, HORTOBAGYI G. Oral bisphosphonates: A review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000; 88(1):6-14.
35. ROBINSON RG, PRESTON DF, SPICER JA, BAXTER KG. Radionuclide therapy of intractable bone pain: emphasis on strontium-89. *Semin Nucl Med* 1992; 22(1):28-32.
36. BEN-JOSEF E, PORTER AT. Radioisotopes in the treatment of bone metastases. *Ann Med* 1997; 29(1):31-5.
37. PORTER AT, BEN-JOSEF E, DAVIS L. Systemic administration of new therapeutic radioisotopes, including phosphorus, strontium, samarium, and rhenium. *Curr Opin Oncol* 1994; 6(6):607-10.
38. HOLLE LH, HUMKE U, TRAMPERT L, ZIEGLER M, KIRSCH CM, OBERHAUSEN E. Palliative treatment for pain in osseous metastasized prostatic carcinoma with osteotropic rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate (HEDP). *Urologe A* 1997; 36(6):540-7.
39. ROBINSON RG, PRESTON DF, SCHIEFELBEIN M, BAXTER KG. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995 2; 274(5):420-4.
40. SERAFINI AN. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(5):1187-94.
41. MCEWAN AJ. Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10(2):103-14.
42. ALTMAN GB, LEE CA. Strontium 89 for treatment of painful bone metastasis from prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23:523-7.
43. ESPER P, REDMAN BG. Cuidados de soporte, tratamiento del dolor y calidad de vida en el cáncer de próstata avanzado. *Clin Urol N Am* 1999; 2:401-15.
44. FRIEDLAND J. Radiación local y sistémica para la paliación de la enfermedad metastásica. *Clin Urol N Am* 1999; 2:417-28.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “MIGUEL SERVET”

A. RESULTADOS

Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa, Vicente Andrés Lázaro

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

En este apartado presentamos los resultados de un estudio retrospectivo, en el cual realizamos el seguimiento clínico de 958 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (CP) en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet –“HUMS”- (conjuntamente con el Servicio de Anatomía Patológica, Dr. L. Plaza) entre los años 1986 y 2000, ambos inclusive. De ellos, se seleccionaron retrospectivamente 809 pacientes en los cuales se disponía de un seguimiento mínimo de 9 meses, para valorar en ellos el comportamiento biológico respecto a progresión a estado de *hormonorresistencia* y *super-*

vivencia cáncer-específica. Elegimos el seguimiento mínimo de 9 meses porque el primer caso de progresión tras el bloqueo hormonal (BA) lo observamos con 10 meses de seguimiento. De estos 809 pacientes, la inmensa mayoría de los diagnósticos (758 pacientes, 93,6%) se realizó mediante biopsia con control ecográfico, transperineal o transrectal.

Las características clínicas de los pacientes se resumen en la Tabla I. El número de diagnósticos por año, así como la mediana de PSA en cada uno de ellos, se representan gráficamente en las Figuras 1 y 2. Se observa cómo aumenta progresivamente el número de diagnósticos y disminuye la mediana de PSA por años.

TABLA I

Características clínicas y tratamientos realizados

Nº = 809 Pacientes		
Edad	Mediana= 68,6 años	IQR= 8,5
Seguimiento	Mediana= 38 meses (9-177)	IQR= 39,7
Estadio clínico	Localizados (T1-2)= 629 (77,7%) Avanzados (T3-4, y/o N+, y/o M+)= 180 (22,2%)	
PSA en el diagnóstico	Mediana= 13 ng/ML	IQR= 25,3
Gleason en el diagnóstico	Mediana= 6 (2-10)	
Progresión	269 (33,3% de 809)	

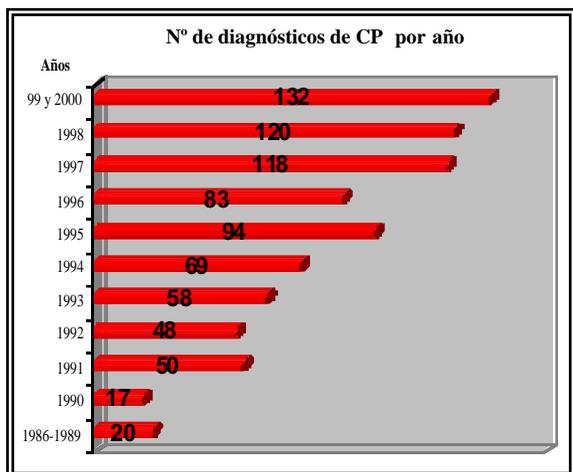


Figura 1. Número de diagnósticos de CP por año.

El tipo de tratamiento inicial aplicado a estos enfermos se representa en la Figura 3. En el 59% de los pacientes se les realizó prostatectomía radical, bloqueo hormonal en el 33%, observación (tratamiento hormonal diferido) en el 3%, y radioterapia definitiva en el 2% de ellos. La elección del tratamiento en cada caso se realizó según criterios de estado clínico en el momento del diagnóstico, Gleason, PSA y edad.

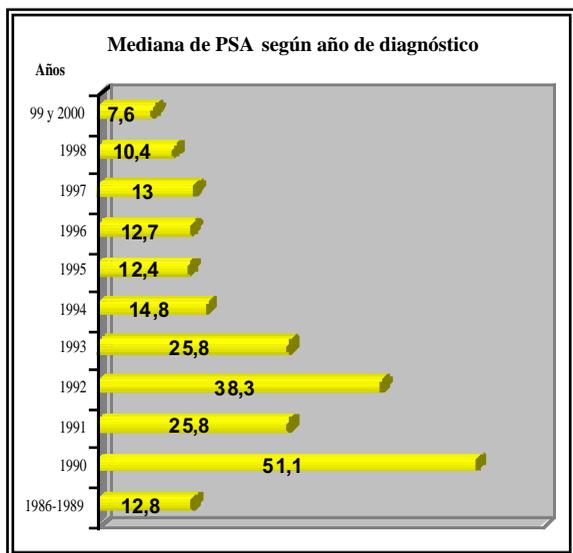


Figura 2. Mediana de PSA por año de diagnóstico.

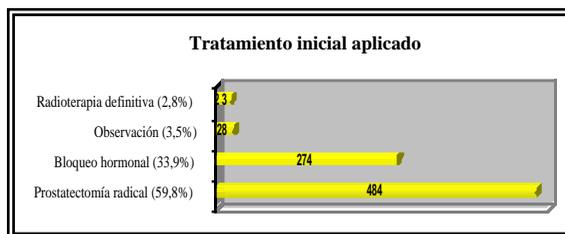


Figura 3. Tratamiento inicial aplicado al CP.

De los 809 pacientes apareció *progresión* (de PSA, local o a distancia) en el 33% de ellos (Tabla I). Se definió progresión como un aumento secuencial de las cifras de PSA sérico, el empeoramiento clínico o el desarrollo de nuevos síntomas, así como la aparición de (nuevas) metástasis¹. En los pacientes sometidos a prostatectomía radical, se consideró progresión biológica ante cifras de PSA > 0,4 ng/ML en dos determinaciones consecutivas separadas entre sí 4 semanas². En los pacientes sometidos a radioterapia definitiva, se consideró progresión ante cifras de PSA mayores del doble de la cifra nadir, o bien ante cifras > 0,5 ng/ML si este nadir fue indetectable³. Con la mediana de seguimiento de 38 meses, el porcentaje de progresión según el tipo de tratamiento inicial (en el momento en el cual se realiza el estudio) se representa en la Figura 4. La mayor tasa de progresión corresponde a los pacientes sometidos a bloqueo hormonal (48%), seguida de los pacientes sometidos a bloqueo diferido (42%), como corresponde a pacientes con peores factores pronósticos.

PACIENTES SOMETIDOS A BLOQUEO ANDROGÉNICO

Dentro de los 809 pacientes con seguimiento mínimo de 9 meses, en 377 de ellos se aplicó algún tipo de bloqueo androgénico (BA) a lo largo de su evolución (Tabla II). De ellos, el 72% fue como tratamiento inicial del CP, y

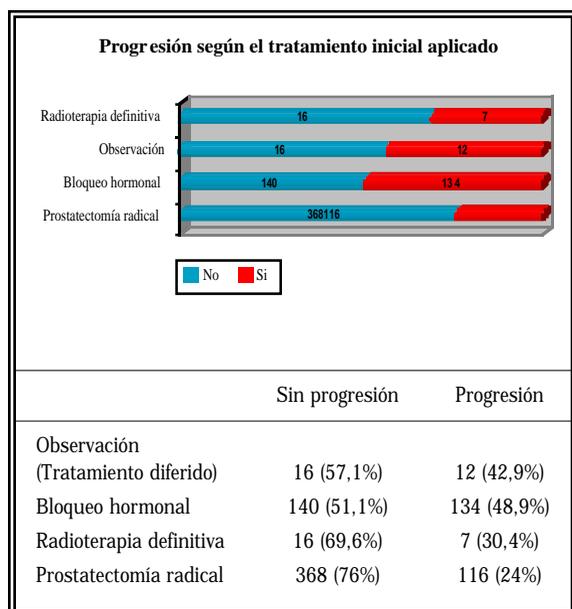


Figura 4. Datos de progresión según el tratamiento inicial aplicado al CP.

el 27% tras progresión con otros tipos de tratamiento.

De estos 377 pacientes, 298 (79%) no presentaban metástasis al inicio del BA, y 79 (21%) las presentaron al inicio de dicho tratamiento (Tabla II). Lógicamente, los 79 pacientes con metástasis en el diagnóstico fueron sometidos a BA de entrada. En los 298 pacientes restantes (sin metástasis al inicio del BA), la descripción de la población al inicio del BA se resume en la Figura 5. De ellos, en el grupo de prostatectomía radical inicial (n = 82), la mayoría fueron sometidos a BA por elevación de las cifras de PSA sérico. En el grupo de radioterapia definitiva inicial (n = 7), en 4 se les administró BA por recidiva local, y en 3 por elevación de PSA. El grupo de pacientes con BA de entrada (n = 209), el

TABLA II

Características de los 377 pacientes sometidos a bloqueo hormonal. BA: Bloqueo androgénico. AA: Antiandrógeno.

Nº = 377 pacientes	
Momento de instauración del BA	Al diagnóstico = 274 (72,7%) Tras progresión = 103 (27,3%)
Metástasis al inicio del BA	Sí = 79 (21%) No = 298 (79%)
Toxicidad (en 377 pac.)	Sí = 75 (19,8%) No = 302 (80,1%)
En los BA completo (n = 336) • BA completo con flutamida (n = 309) • BA completo con bicalutamida (n = 17) • BA completo con ciproterona (n = 10)	Toxicidad: 70 (20,8%) 67 (21,6% de 309) 2 (11,7% de 17) 1 (10% de 10)
Tiempo hasta progresión • En todos los pacientes (n = 377) • En monoterapia AA (n = 20) • En análogo LHRH (n = 21) • En BA completo (n = 336)	Mediana (IQR) • 25,2 meses (32,9) • 13,4 meses (37,7) • 24,5 meses (46,9) • 26,3 meses (32,5)
BA completo vs monoterapia AA Monoterapia AA vs análogo LHRH BA completo vs análogo LHRH Mediana (IQR)	U Mann Whitney. P = 0,021. U Mann Whitney. P = 0,1. U Mann Whitney. P = 0,7.
HORMONORRESISTENCIA	Sí= 149 (39,5%) No= 228 (60,5%)

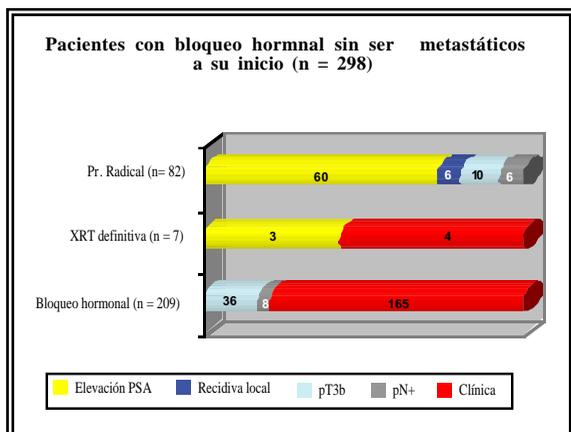


Figura 5. 298 pacientes sin metástasis de entrada, pero sometidos a BA en algún momento de su evolución. Descripción de la población.

motivo del BA fue en casi todos ellos por clínica miccional en pacientes añosos.

De los 377 pacientes sometidos a BA, el tipo de BA se esquematiza en la Figura 6. En la mayoría de los pacientes (336), se realizó bloqueo hormonal completo. De estos 336 pacientes, en 309 se les trató con flutamida como antiandrógeno, 17 con bicalutamida, 10 con ciproterona. En 56 de los 309 (18,1%)

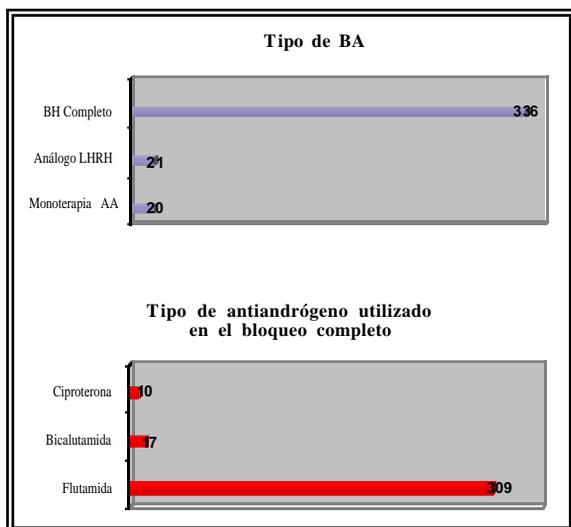


Figura 6. 377 pacientes. Tipo de bloqueo androgénico (BA), y antiandrógeno utilizado en el bloqueo completo.

casos tratados con flutamida como antiandrógeno, y en 2 de los 17 (11,7%) tratados con bicalutamida se cambió a acetato de ciproterona por toxicidad.

Respuesta al BA

En los pacientes sometidos a tratamiento de BA, se consideró criterio de respuesta de PSA una disminución mayor del 50% respecto a la cifra basal de tratamiento, en dos determinaciones sucesivas⁴. Respecto al intervalo de tiempo entre estas dos determinaciones elegimos el de 4 semanas, en un deseo de reflejar la práctica clínica cotidiana con estos enfermos⁵.

En los 377 pacientes sometidos a BA, la mediana del tiempo hasta la aparición de progresión (de PSA, clínica o metástasis) con este tratamiento fue de 25,2 meses (Tabla II). Comparando entre sí los tiempos hasta la progresión entre los diferentes tratamientos, encontramos diferencias a favor del BA completo ($p = 0,021$) al compararlo con la monoterapia con antiandrógenos (13 vs. 26 meses). Al comparar la monoterapia (antiandrógenos) con la utilización únicamente de análogos LHRH, existen diferencias evidentes en el tiempo hasta la progresión (13 vs. 24 meses), pero no alcanzan diferencias estadísticas ($p = 0,1$) debido a la escasa cantidad de pacientes comparados (20 vs. 21 pacientes respectivamente). Tampoco existieron diferencias ($p = 0,7$) entre el BA completo y los análogos LHRH (24 vs. 26 meses respectivamente) (Tabla II).

TRATAMIENTO ANTE APARICIÓN DE HORMONORRESISTENCIA

Al aparecer progresión tras el BA (tal como la hemos definido previamente), nuestra pauta de actuación es la siguiente. En primer

lugar retiramos el antiandrógeno (en el caso de BA completo), o bien se añade antiandrógeno o el análogo LHRH según el tipo de BA inicial contemplado. Al aparecer nueva progresión tras la retirada del antiandrógeno, se suprime el análogo LHRH y se realiza una serie de maniobras hormonales secundarias. Inicialmente se trata al paciente con fosfato de estramustina (280 mg vo/12 horas). Al aparecer nueva progresión, se sustituye el anterior fármaco por ketoconazol (400 mg vo/8 horas) e hidrocortisona (30 mg vo/24 horas). Con la siguiente progresión, realizamos un tratamiento con bicalutamida 150 mg (vo)/24 horas (Figura 7). Dadas las características del tratamiento que aplicamos a los pacientes que progresan con el BA completo, consideraremos la situación de *hormonorresistencia* (HR) a la progresión biológica o clínica a pesar del BA completo inicial y de niveles de testosterona de castración demostrados⁶. No obstante, estos enfermos en esta fase serían andrógeno-independientes pero hormonosensibles, pues algunos de ellos responderán a maniobras hormonales secundarias⁷. Todos los cálculos de hormonorresis-

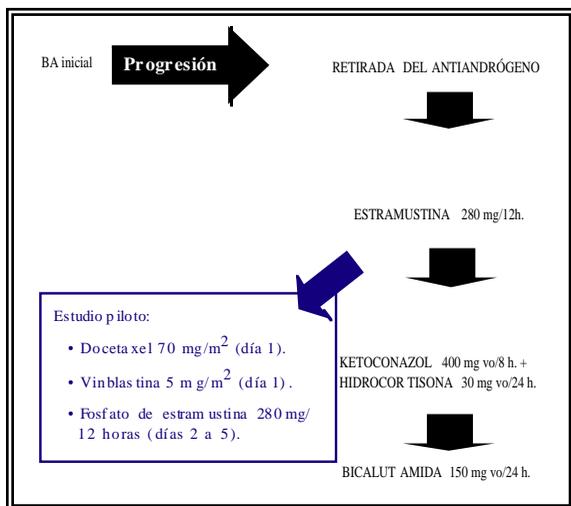


Figura 7. Actitud ante progresión con el bloqueo androgénico inicial.

tencia (Tiempo hasta HR, supervivencia cáncer-específica) los referiremos a la situación de *progresión tras el BA inicial, justo antes de iniciar la retirada del antiandrógeno*.

Desde noviembre de 2000, y conjuntamente con el Servicio de Oncología Médica del H.U. Miguel Servet estamos realizando un estudio piloto sobre quimioterapia en el CPHR en pacientes con progresión con fosfato de estramustina (progresión clínica o de PSA), menores de 75 años, con escala funcional ECOG 0-2. El esquema es de 6 ciclos de 21 días, mediante el esquema:

- Docetaxel 70 mg/m² (día 1).
- Vinblastina 5 mg/m² (día 1).
- Fosfato de estramustina 280 mg./ 12 horas vía oral (días 2 a 5).

Se reintroduce concomitantemente a los ciclos el análogo LHRH trimestral.

En los 377 pacientes sometidos a BA en nuestra serie, con una mediana de seguimiento de 38 meses, ha aparecido hormonorresistencia (HR) en 149 (39,5%, Tabla II). En estos 149 pacientes HR el tratamiento aplicado al aparecer este fenómeno se esquematiza en la Figura 8. En el 59% de ellos (89 de 149), la primera maniobra terapéutica aplicada fue la retirada del antiandrógeno. En la actualidad, esta maniobra hormonal la reali-

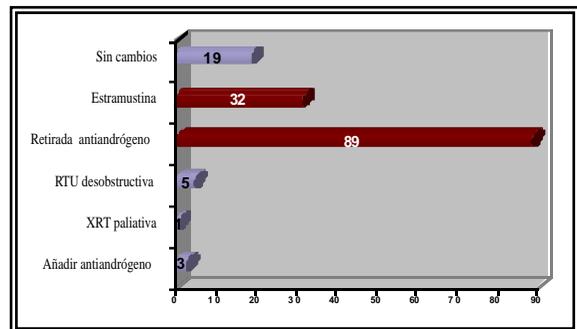


Figura 8. Tratamiento aplicado al aparecer la hormonorresistencia.

zamos en el 100% de pacientes al aparecer progresión con BA completo. En el 41% restante (60 de 149) cuando alcanzaron el estatus de HR aún no se había descrito el fenómeno de la retirada del antiandrógeno, que fue en 1993⁸.

En la Tabla III se resumen las características de los pacientes al iniciar cada uno de los tratamientos secuenciales (Figura 7) que realizamos al aparecer la HR. Lógicamente, al ser un tratamiento secuencial, los enfermos se encuentran progresivamente más deteriorados, lo cual puede influir en las características de los mismos, y en las tasas de respuesta.

La *respuesta de bioquímica (o de PSA)* fue valorada en todos los pacientes, mientras que la *respuesta clínica* está referida sólo a los pacientes con sintomatología al inicio del tratamiento.

El mayor porcentaje de respuesta de PSA correspondió a ketoconazol + hidrocortisona

(54%), seguido de fosfato de estramustina (44%), retirada del antiandrógeno (31%), y por último bicalutamida 150 mg (13%).

Respecto al porcentaje de respuesta clínica, el mayor correspondió a ketoconazol + hidrocortisona (69%), seguido de fosfato de estramustina (68%), y por último bicalutamida 150 mg (13%). En el caso de la retirada del antiandrógeno no observamos respuestas objetivas con este tratamiento, sólo mejorías subjetivas de los efectos secundarios del antiandrógeno (en 20 de 89 pacientes: 22,4%), al suspender éste.

En la Figura 9 se esquematizan los tipos de toxicidad de los diferentes tipos e tratamiento, así como la conducta realizada al aparecer ésta. El mayor porcentaje de toxicidad correspondió a ketoconazol + hidrocortisona (27%), seguido de fosfato de estramustina (21%). No observamos ninguna toxicidad reseñable ni con la maniobra de la retirada del antiandrógeno, ni con la bicalutamida a dosis de 150

TABLA III

Tratamientos aplicados al aparecer la hormonorresistencia

	Retirada del Antiandrógeno	Estramustina	Ketoconazol + Hidrocortisona	Bicalutamida 150 mg
Nº pacientes	89	84	37	15
PSA ng/ML al inicio del tratamiento (221,5)	4,5 (11,9)	17,8	54,5 (45,9)	100,5 (75,4)
Respuesta global	28 (31,4%)	40 (47,6%)	22 (59,4%)	3 (20%)
Mediana respuesta	6 meses	7,3 meses	5,8 meses	3,1 meses
Rango (IQR)	1,5-11 (3,9)	2-30 (14)	2-15 (6)	2,1-5,75 (-)
Respuesta de PSA (↓ > 50%)	28 (31,4%)	37 (44%)	20 (54%)	2 (13,3%)
Respuesta clínica	-	13/19 (68,4%)	18/26 (69,2%)	2/15 (13,3%)
Toxicidad	0 (0%)	18 (21,4%)	10 (27%)	0 (0%)

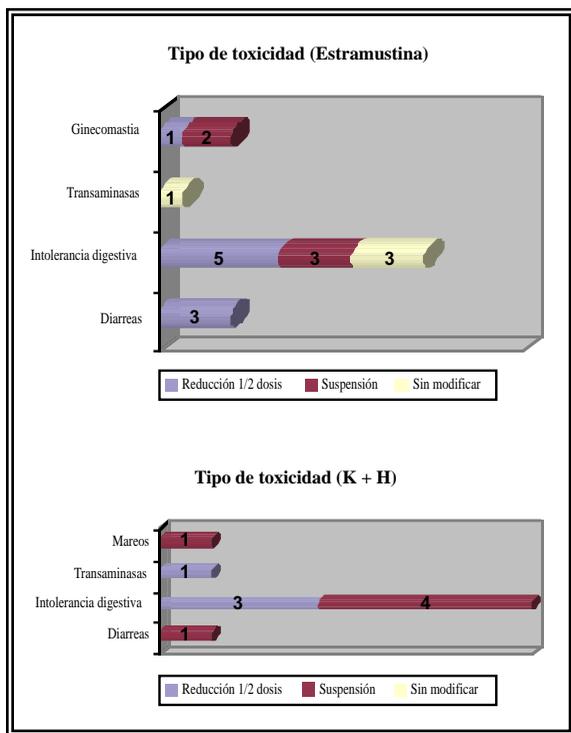


Figura 9. Tipos de toxicidad de los tratamientos ante hormonoresistencia. Con la retirada del antiandrógeno y la bicalutamida 150 mg, no apareció ninguna toxicidad reseñable. “K =H”: Ketoconazol + hidrocortisona.

mg diarios. En el caso de este último tratamiento, es debido a que se trata de pacientes ya muy deteriorados clínicamente con gran cantidad de tratamiento analgésico, en los cuales la toxicidad adicional inducida por la bicalutamida es mínima.

En las Figuras 10 y 11 se representan la comparación de respuesta, tiempo de respuesta y toxicidades de los distintos tratamientos.

En la Figura 12 se representan gráficamente las diferencias en cuanto a supervivencia cáncer-específica (SCE) entre los pacientes que alcanzaron el estado de HR, respecto al resto de pacientes (Tabla II). Lógicamente, existe una SCE acortada de forma significativa en los pacientes HR ($p = 0,0002$).

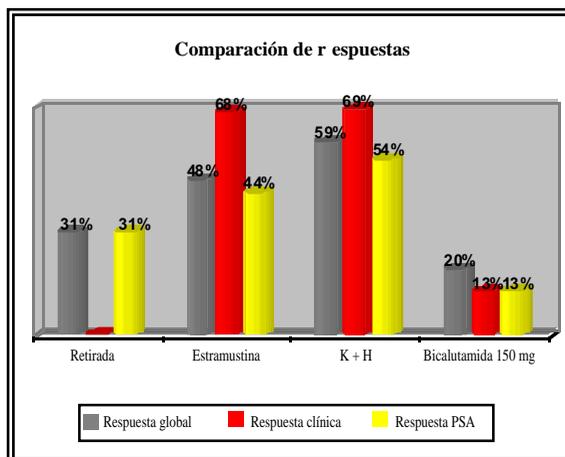


Figura 10. Comparación de respuesta, tiempo de respuesta y toxicidades de los distintos tratamientos. “Retirada”: Retirada del antiandrógeno. “K + H”: Ketoconazol + hidrocortisona.

En los 149 pacientes que alcanzaron el estado de HR, la mediana de SCE es de 42,2 meses (IC 95%: 35-48) desde el momento de progresión con el BA completo. En los pacientes que durante el seguimiento no alcanzaron el estatus de HR ($n = 228$), la mediana de SCE fue de 106, 8 meses (IC 95%: 86-127) (Figura 12).

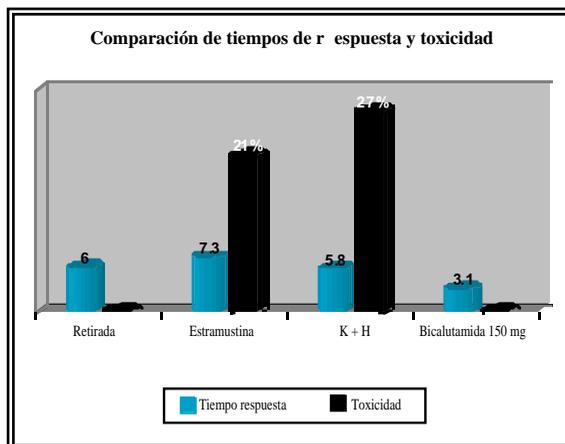


Figura 11. Comparación de tiempo de respuesta y toxicidad de los distintos tratamientos. “Retirada”: Retirada del antiandrógeno. “K + H”: Ketoconazol + hidrocortisona. PSA al inicio: ng/ML. Tiempo respuesta: meses.

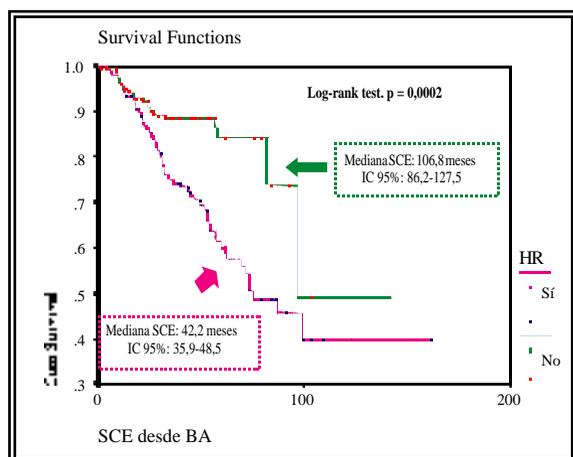


Figura 12. Supervivencia cáncer-específico (SCE) según la parición de HR desde la fecha de inicio del BA. (IC 95%: Intervalo de confianza al 95% de la mediana).

La mediana de la SCE desde que se inicia cada uno de los tratamientos para la HR se esquematiza en la Tabla IV. La mayor SCE correspondió a fosfato de estramustina (23,3 meses), seguido de la retirada del antiandrógeno (16,8 meses), ketoconazol + hidrocortisona (14,8 meses) y por último bicalutamida 150 mg (8,4 meses). La mayor SCE al inicio del fosfato de estramustina se explica por el hecho de que 32 de los 84 pacientes (38%) con este tratamiento se inició sin haber realizado antes retirada del antiandrógeno. Corresponden a los pacientes tratados antes de la descripción del fenómeno de la retirada del antiandrógeno (1993).

TABLA III

Tratamientos aplicados al aparecer la hormonorresistencia

	Retirada del Antiandrógeno	Fosfato de estramustina	Ketoconazol + hidrocortisona	Bicalutamida 150 mg
Número de Pacientes	89	84	37	15
Mediana	16,8 meses	23,3	14,8	8,4
IC 95%	13,3 - 20,3	13,6 - 32,9	12,2 - 17,4	6,5 - 10,2

BIBLIOGRAFÍA

1. KELLY WK., SCHER HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol.* 1993. 149: 607.
2. SOLOWAY M., SHARIFI R., WAJSMAN Z., McLEOD D., WOOD D Jr., PURAS-BAEZ A. Lupron Depot Neoadjuvant Study Group: Radical prostatectomy alone vs radical prostatectomy preceded by androgen blockade in cT2b prostate cancer-24 months results. *J Urol.* 1997. 157 (suppl): 160.
3. OESTERLING JE., JACOBSEN SK., KLEE GG. Free, complexed and total serum prostate-specific antigen: The establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995. 154: 1090-1095.
4. DAWSON NA. Apples and oranges: Building a consensus for standardized eligibility criteria and

endpoints in prostate cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 1995. 16: 3398-3405.

5. SMALL EJ., BARON A., BOK, R. Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer.* 1997. 80: 1755-1759.
6. VOGELZANG N.J, CRAWFORD E.D., ZIETMAN A. Current clinical trial design issues in hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer.* 1998. 82 (11): 2093-2011.
7. NEWLING D., FOSSA S.D., ANDERSSON L., ABRAHAMSSON P.A., ASO Y., EISENBERGER M.A., KHOURY S.A., KOZLOWSKI J.S., KELLY K., SCHER h., HARTLEY-ASP B. Assessment of hormone refractory prostate cancer. *Urology.* 1997. 49: 46-53.
8. KELLY K., SCHER H.I. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J. Urol.* 1993. 149: 607-609.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “MIGUEL SERVET”

B. VARIABLES PREDICTIVAS DE HORMONORRESISTENCIA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A BLOQUEO ANDROGÉNICO

Pedro Gil Martínez, Carlos Allepuz Losa, María Jesús Gil Sanz, Ángel García de Jalón Martínez

Presentamos en este capítulo los resultados de un estudio retrospectivo univariante que analiza tanto la capacidad predictiva de hormonorresistencia (HR) como la capacidad pronóstica (respecto a supervivencia cáncer-específica, “SCE”) de tres variables: la existencia de metástasis al inicio del BA, la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico de cáncer de próstata (CP), y el valor del PSA sérico en el momento del inicio del BA.

Metástasis al inicio del BA

De los 377 pacientes sometidos a BA, el 21% (n = 79) de ellos habían sido diagnosticados de metástasis en el momento del inicio del BA, mientras que el 79% (n = 298) no las presentaron.

La relación del estatus de metástasis al inicio del BA con el estado de HR, así como el tiempo hasta la HR según dicho estatus se esquematizan en la Figura 1. El 57% (n = 45) de los pacientes con metástasis al inicio del BA se hicieron HR durante el seguimiento, en comparación con sólo el 35% (n = 104) de los pacientes sin metástasis iniciales.

El tiempo hasta la HR varió significativamente (p = 0,001) según el estado de metástasis inicial: la mediana del tiempo hasta la HR fue de 26 meses en los no metastáticos vs. 15 meses en los metastáticos. Existe por tanto tendencia a que los pacientes con metástasis al inicio del BA se hagan HR en un mayor porcentaje, y que se hagan antes (Figura 1).

La relación del estatus de metástasis al inicio del BA con la supervivencia cancer-específica se esquematizan en la Figura 2. Los pacientes con metástasis presentaron una supervivencia peor (p < 0,001): mediana de SCE 43 vs. 121 meses.

Puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico de CP

De los 377 pacientes sometidos a BA, el 59,9% (n = 226) de ellos presentaron un Gleason ≥ 7 en el momento del diagnóstico de CP. En el 40,1% de ellos (n = 151) el Gleason fue < 7.

La relación del Gleason con el estado de HR, así como el tiempo hasta la HR se esquematizan en la Figura 3. El 45% (n = 68) de los

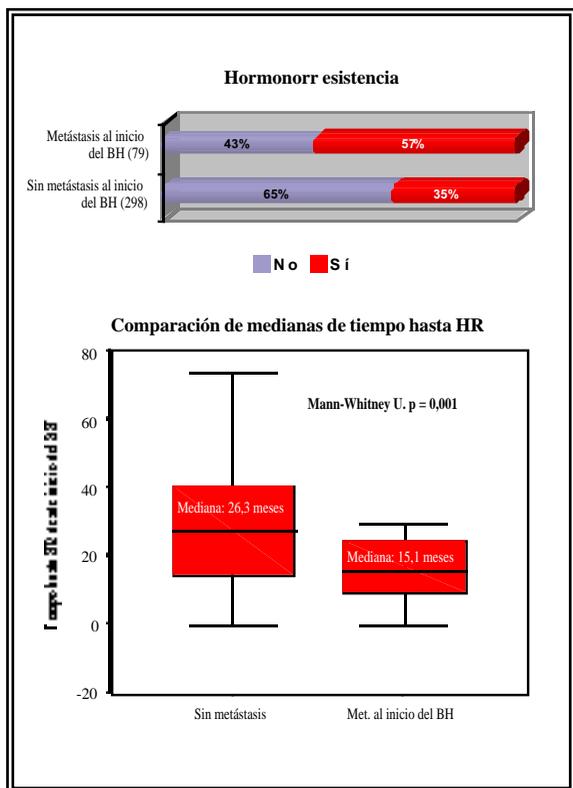


Figura 1. Relación de la HR con el estado de metástasis al inicio del BA.

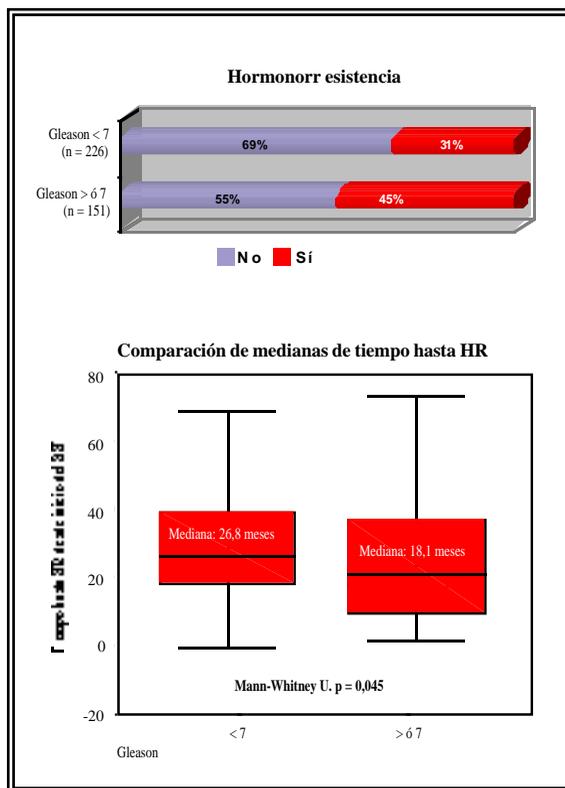


Figura 3. Relación de la HR con el Gleason en el momento del diagnóstico de CP.

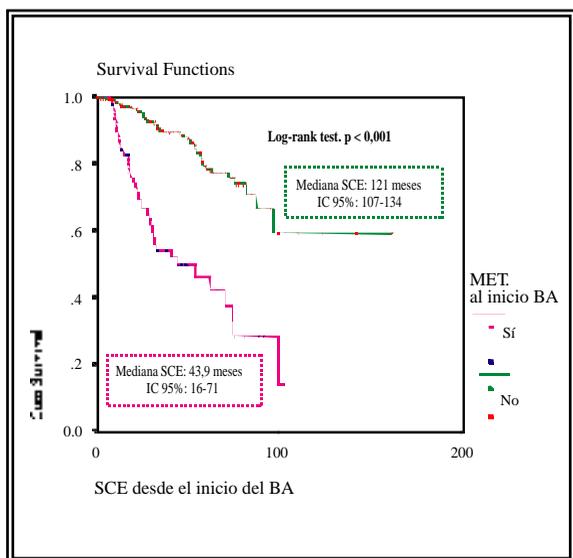


Figura 2. Relación del estatus de metástasis al inicio del BA con la supervivencia cáncer-específica (SCE).

pacientes con Gleason ≥ 7 se hicieron HR durante el seguimiento, en comparación con sólo el 31% (n= 70) de los pacientes con Gleason en el diagnóstico < 7.

El tiempo hasta la HR varió significativamente (p = 0,045) según el Gleason: la mediana del tiempo hasta la HR fue de 26 meses si el Gleason en la biopsia fue <7 vs. 18 meses ante Gleason ≥ 7 . Existe por tanto tendencia a que los pacientes con CP indiferenciados se hagan HR en un mayor porcentaje, y que se hagan antes.

La relación del Gleason con la supervivencia cáncer-específica se representa en la Figura 4. Los pacientes con Gleason de 7 o mayor presentaron tendencia marcada a una supervivencia reducida, prácticamente en el

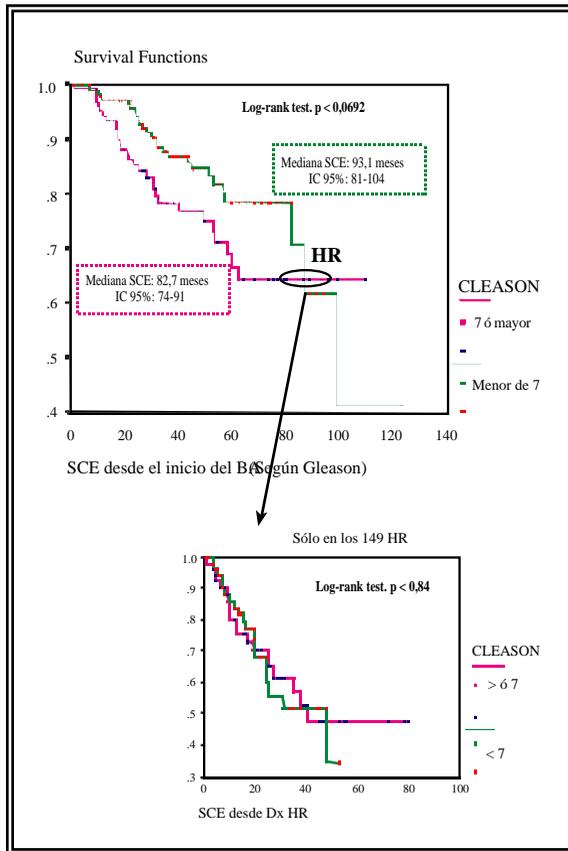


Figura 4. Relación del Gleason en el diagnóstico de CP con la supervivencia cáncer-específica (SCE).

límite de la significación estadística ($p = 0,0692$): mediana de SCE 82 (Gleason ≥ 7) vs. 93 meses (Gleason < 7). Sin embargo, al llegar al momento de la HR las curvas de supervivencia se igualan: parece existir una tendencia a que al aparecer la HR, el valor pronóstico del Gleason desaparezca (Figura 4).

PSA en el momento del inicio del BA. Límite: 40 ng/ML

En los 377 pacientes sometidos a BA, la mediana de PSA al inicio de este tratamiento fue de 38,9 ng/ML (IQR: 39,1). De ellos, el 50,4% ($n = 190$) presentaron una cifra de PSA sérico menor de 40 ng/ML, mientras que

en el 49,6% ($n = 187$) fue mayor de esta cifra. Por tanto, la cifra de corte de 40 ng/ML coincide prácticamente con la mediana de distribución de PSA (38,9 ng/ML)

La relación del PSA al inicio del BA (mayor o menor de 40 ng/ML) con el estado de HR, así como el tiempo hasta la HR se esquematizan en la Figura 5. El 59% ($n = 110$) de los pacientes con PSA > 40 ng/ML se hicieron HR durante el seguimiento, en comparación con sólo el 28% ($n = 53$) de los pacientes con PSA sérico < 40 ng/ML al inicio del BA.

Aunque se observa un mayor porcentaje de HR entre los pacientes con PSA > 40 ng/ML (59% vs. 28%), el tiempo hasta la HR en los pacientes que progresaron en ambos grupos fue similar (Mediana hasta la HR 24,6 vs. 25,9; $p = 0,952$) (Figura 5).

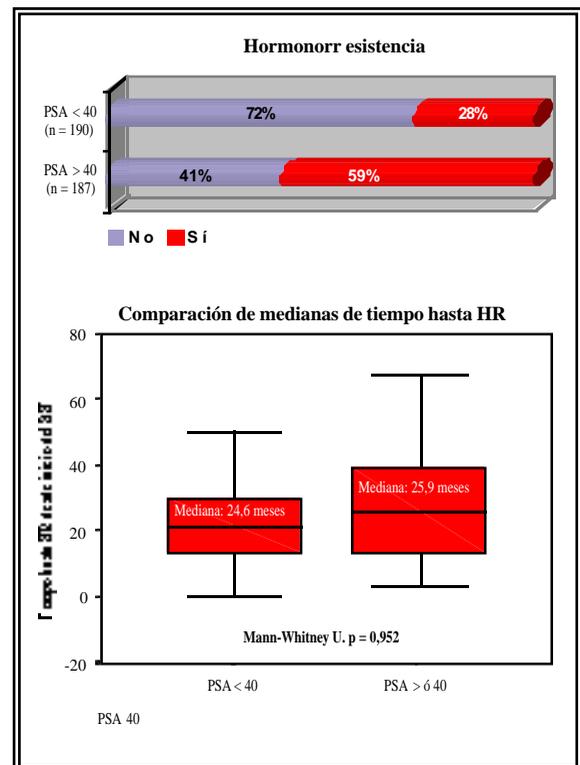


Figura 5. Relación de la HR con el PSA al inicio del BA.

La relación del PSA al inicio del BA con la supervivencia cáncer-específica se representa en la Figura 6. Los pacientes con PSA mayor de 40 al inicio del BA presentaron una supervivencia marcadamente reducida ($p = 0,0202$) con respecto a los pacientes con PSA < 40 ng/ML: mediana de SCE 74 (PSA ≥ 40) vs. 116 meses (PSA < 40).

Datos similares a estos se obtienen también con el punto de corte de 100 ng/ML. (Gráficos no mostrados).

Progresión tras el tratamiento con ketoconazol e hidrocortisona

De los 37 pacientes a los cuales *tras progresión con fosfato de estramustina* se les admi-

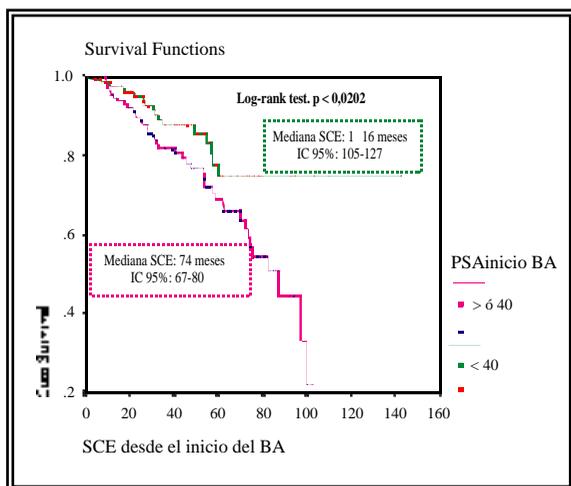


Figura 6. Relación del PSA al inicio del BA con la supervivencia cáncer-específica (SCE).

nistró ketoconazol + hidrocortisona, a lo largo de su seguimiento progresaron 26 (70,2% de ellos). En estos 26 pacientes, ya androgenoindependientes y no hormonosensibles, los datos de supervivencia cáncer-específica se resumen en la Figura 7. En ellos, la supervivencia mediana es de 9,1 meses, y la probabilidad de llegar vivos al final del sexto mes es del 66%.

Por tanto, el pronóstico de los pacientes que en nuestra serie se hacen resistentes a la combinación ketoconazol + hidrocortisona es ominoso.

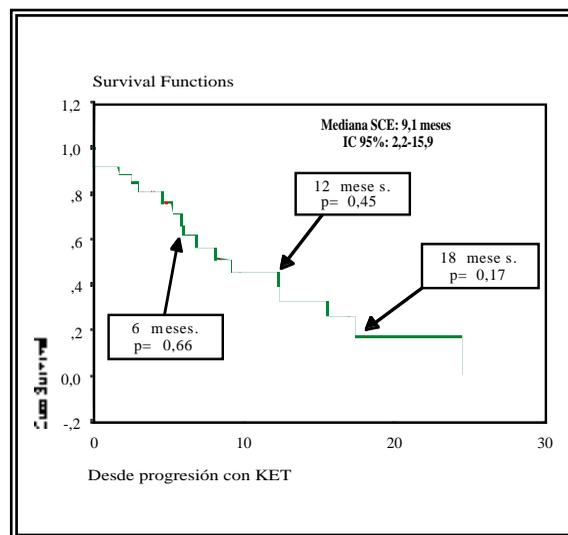


Figura 7. Datos de supervivencia cáncer-específica (SCE) al aparecer progresión con ketoconazol + hidrocortisona.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “MIGUEL SERVET”

C. CONCLUSIONES

Pedro Gil Martínez, María Jesús Gil Sanz, Carlos Allepuz Losa

De los datos obtenidos a partir de la experiencia del Hospital Universitario “Miguel Servet” sobre el tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente, se derivan las siguientes conclusiones:

1. En 377 pacientes sometidos a bloqueo androgénico (BA), la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 25,2 meses (13,4 en los sometidos a monoterapia con antiandrógenos, 24,5 en los tratados con análogos LHRH, y 26,3 meses en los pacientes sometidos a BA completo).
2. Con una mediana de seguimiento de 38 meses, apareció hormonorresistencia (HR) en el 39,5% de los pacientes sometidos a BA. La mediana de supervivencia cáncer-específica (SCE) de los pacientes HR desde el inicio del BA fue de 42 meses (IC 95%: 35-48).
3. Los pacientes sometidos a BA que tenían metástasis en el momento del inicio del BA (y por tanto con alta carga tumoral), presentaron un tiempo hasta la HR más acortado ($p = 0,001$) además de una peor SCE de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La mediana de SCE de los pacientes metastatizados al inicio del BA, desde el inicio del mismo, fue de 43 meses (IC 95%: 16-71).
4. Los pacientes sometidos a bloqueo androgénico con cánceres de próstata indiferenciados (Gleason de 7 o mayor) en el momento del diagnóstico, presentaron también un tiempo hasta la HR más acortado ($p = 0,045$) y una peor SCE ($p = 0,0692$), en el límite de la significación estadística. Sin embargo, al aparecer el estatus de HR, la capacidad predictiva de supervivencia cáncer-específica del Gleason desaparece.
5. Los pacientes sometidos a BA con una cifra de PSA sérico en el inicio del BA > 40 ng/ML presentaron mayor porcentaje de HR, aunque con una mediana de tiempo hasta dicho fenómeno semejante al resto de pacientes ($p = 0,95$). Sin embargo, la SCE fue claramente peor en los pacientes con PSA > 40 ng/ML ($p = 0,0202$).
6. Mal pronóstico de estos pacientes al aparecer progresión con la combinación ketocozazol e hidrocortisona (mediana de SCE: 9,1 meses).
6. Los pacientes de alto riesgo de desarrollo de hormonorresistencia (metástasis al inicio del BA, Gleason ≥ 7 , PSA > 40), y por tanto con una supervivencia cancerespecífica disminuida, podrían beneficiarse de tratamientos iniciales más agresivos que el BA “estándar” mediante su inclusión en ensayos clínicos.

EPÍLOGO

Al concluir la detallada lectura, en la dualidad de situaciones: asistentes al Congreso y a la presentación académica del tema monográfico, o sencillamente urólogos interesados en el tema, quedan claros los equívocos en la definición de la enfermedad y su terapéutica entre la Comunidad Urológica Española.

Así como el interés creciente por llegar a unas pautas homogéneas de actuación.

Sigue siendo evidente que nuestro “cálido individualismo” meridional dificulta la obtención de datos procedentes de la globalidad del país, pero aún así la muestra obtenida es ilustrativa de nuestra realidad.

Concluiré reiterando la necesidad de asumir nuestro compromiso investigador, involucrándonos en proyectos colectivos, bajo el paraguas del grupo Uro-oncológico de la Asociación Española de Urología.

Esa definición permitirá avanzar en este terreno de los pacientes portadores de un cáncer de próstata hormonorefractario.

Luis Ángel Rioja Sanz