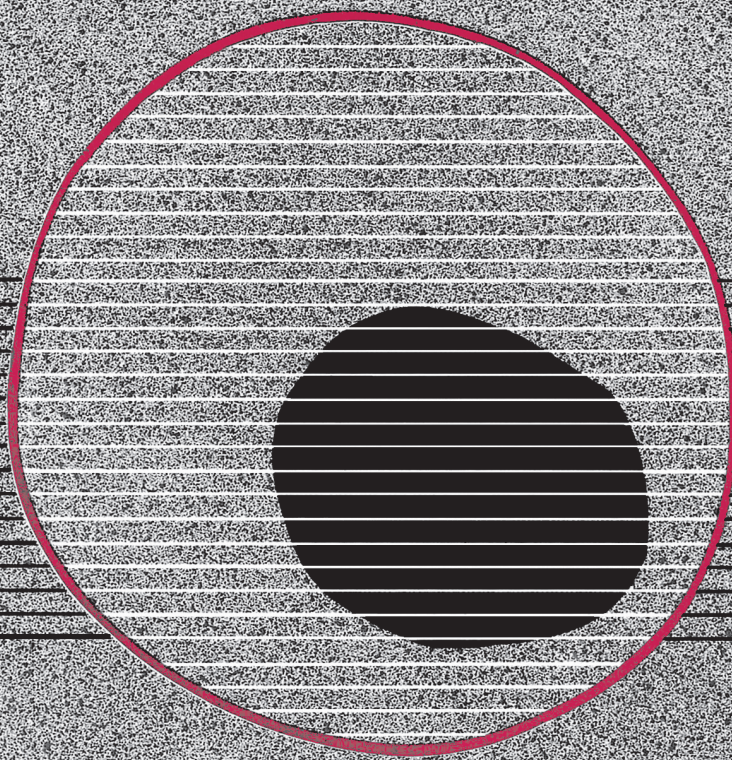


revisiones en

# CANCER

## CÁNCER DE PRÓSTATA

VOL. 24, NÚM. 4, 2010



# XIII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

*“Tratamiento médico del cáncer en el año 2011”*

*Simposio organizado por:*



*Coordinador Científico: Prof. Eduardo Díaz-Rubio  
Cátedra y Servicio de Oncología Médica (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)*

*Auspiciado por:*



**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

**aseica** *asociación*

**Ricc**

**FESEO**  
Federación de Sociedades Españolas de Oncología

*Madrid, 9, 10 y 11 de febrero de 2011*



**[www.revisionesencancer.com](http://www.revisionesencancer.com)**

revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

|  |  |
|--|--|
| Prof. E. Aranda (Córdoba)                | Dr. E. Lizón Giner (Alicante)              |
| Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)      | Dr. J. J. López López (Barcelona)          |
| Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)      | Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)        |
| Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)             | Prof. A. Matilla (Málaga)                  |
| Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)      | Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)        |
| Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)            | Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)           |
| Prof. D. Espinós (Madrid)                | Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina) |
| Prof. J. Estapé (Barcelona)              | Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)              |
| Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)      | Dr. G. Pérez Manga (Madrid)                |
| Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)     | Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)          |
| Prof. M. González Barón (Madrid)         | Dr. A. Subías (Barcelona)                  |
| Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)      | Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)            |
| Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.) | Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)          |
| Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)  | Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)            |
| Dr. E. Lanzós González (Madrid)          | Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)           |
| Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)    | Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)            |
| Dr. M. de Lena (Bari, Italia)            |  |

© Copyright 2010. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



**PRÓXIMO NÚMERO**

# **CÁNCER DE OVARIO I**

---

**VOL. 24, NÚM. 5, 2010**

**Epidemiología y factores de riesgo en cáncer epitelial de ovario**

N. Mulet-Margalef

**Consejo genético en cáncer de ovario hereditario. Situación actual**

P. Pérez Segura

**Tumores ováricos del epitelio de superficie-estroma**

A. Sánchez

**CA 125 en el diagnóstico y tratamiento del cáncer epitelial de ovario**

P. Salinas

**Diagnóstico por imagen del cáncer epitelial de ovario**

E. Álvarez Moreno

revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 24**

**NÚM. 4**

|  |     |
|--|-----|
| Cáncer de próstata: epidemiología, estadificación y factores pronósticos del cáncer de próstata<br>M. J. Oruezábal Moreno, M. R. Burón Fernández,<br>C. Bueno Muiño, L. Rodríguez Lajusticia | 141 |
| Tratamiento del carcinoma de próstata hormono resistente<br>J. C. Sánchez González, J. L. González Larriba   | 154 |
| Cáncer de próstata. Tratamiento hormonal<br>J. Rioja, L. A. Rioja  | 170 |
| Actualización en cirugía radical por carcinoma de próstata<br>J. Rubio-Briones, J. Casanova, A. Collado, A. Gómez-Ferrer,<br>E. Solsona  | 183 |
| Líneas de investigación y nuevas dianas terapéuticas en cáncer de próstata<br>J. Cassinello Espinosa, E. Holgado Martín, A. González de Alba Baamonde, N. Mohedano Mohedano                  | 191 |

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 24**

**No. 4**

|   |     |
|---|-----|
| Prostate cancer: epidemiology, staging and pronostic factors<br>M. J. Oruezábal Moreno, M. R. Burón Fernández,<br>C. Bueno Muiño, L. Rodríguez Lajusticia | 141 |
| Treatment of hormone-resistant prostate cancer<br>J. C. Sánchez González, J. L. González Larriba  | 154 |
| Prostate cancer. Hormonal treatment<br>J. Rioja, L. A. Rioja  | 170 |
| Update on radical surgery for prostate cancer<br>J. Rubio-Briones, J. Casanova, A. Collado, A. Gómez-Ferrer,<br>E. Solsona                                | 183 |
| Research in therapeutic targets in prostate cancer<br>J. Cassinello Espinosa, E. Holgado Martín, A. González<br>de Alba Baamonde, N. Mohedano Mohedano    | 191 |

# Cáncer de próstata: epidemiología, estadificación y factores pronósticos del cáncer de próstata

M. J. ORUEZÁBAL MORENO<sup>1</sup>, M. R. BURÓN FERNÁNDEZ<sup>2</sup>, C. BUENO MUIÑO<sup>1</sup>, L. RODRÍGUEZ LAJUSTICIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Oncología Médica y <sup>2</sup>Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina. Madrid

## RESUMEN

El cáncer de próstata es uno de los tumores que presenta unas gráficas epidemiológicas más favorables, merced a una incidencia en aumento, debido a la disponibilidad de métodos de diagnóstico preclínico; una mortalidad en descenso, al aumentar la incidencia de tumores en estadios iniciales; y como resultado último, una prevalencia ascendente, que justifica la utilización creciente de los recursos sanitarios.

Además el cáncer de próstata es uno de los tumores donde la integración de las variables clínicas tiene mayor importancia para la toma de decisiones con una exactitud diagnóstica elevada, y muy superior a la que ofrecen las pruebas de imagen. En este sentido la séptima edición TNM (American Joint Committee on Cancer) ha incluido el estadio clínico, nivel de PSA pretratamiento y puntuación Gleason para definir grupos pronósticos que ayudarán en la elección del tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata. PSA. Nomogramas. TNM.

## SUMMARY

*Prostate cancer is one of the tumors which has a more favorable epidemiological graphics, thanks to a rising incidence due to the availability of pre-clinical diagnostic methods, a decreasing mortality with increasing incidence of tumors in early stages and as ultimate result of rising prevalence, which justifies the increasing use of healthcare resources.*

*Additionally, prostate cancer is one of the tumors where the integration of the clinical variables is more important for making decisions with a high diagnostic accuracy and far superior to that offered by imaging tests. In this sense, the seventh edition of TNM (American Joint Committee on Cancer) has included clinical stage, pretreatment PSA level and Gleason score to define prognostic groups to assist in the choice of treatment.*

**KEY WORDS:** Prostate cancer. PSA. Nomograms. TNM.

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata en muchos países occidentales, se ha convertido desde hace unos años en el tumor más frecuente en la población masculina. En España, es la tercera localización tumoral más frecuente por detrás del cáncer de pulmón y el colorrectal.

Por fortuna, la tasa de mortalidad son considerablemente inferiores a las de incidencia y han seguido una tendencia descendente, con una mortalidad absoluta en España en el año 2006 de 5.409 muertes.

El cáncer de próstata tiene su mayor impacto en el subgrupo de población mayor de 65 años, por lo que es

esperable que debido al envejecimiento poblacional en los próximos años observemos un aumento sustancial en el número de hombres que serán diagnosticados de cáncer de próstata.

## MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el tumor maligno que presenta la tercera tasa más alta de mortalidad en hombres en España, tras el cáncer de pulmón y el colorrectal (Fig. 1). Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en el año 2006 el cáncer de próstata fue responsable de

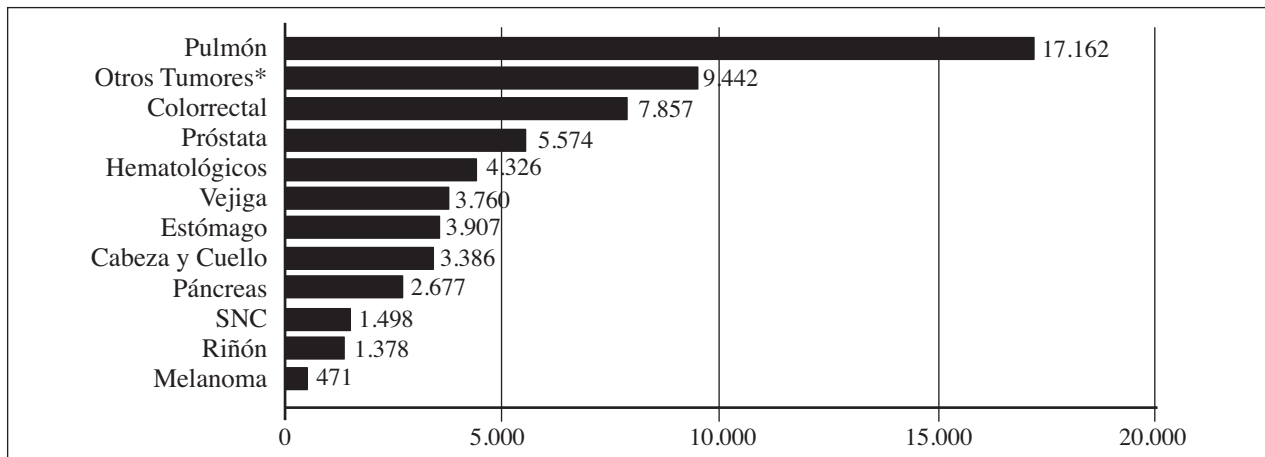


Fig. 1. Mortalidad del cáncer de próstata en España.

5.409 defunciones, con una tasa cruda de mortalidad de 25,14 por 100.000 habitantes y, una tasa estandarizada por edad de 18 casos por 100.000 habitantes. El porcentaje de cambio anual en el periodo comprendido entre los años 1997 y 2006 fue del -3,41% (IC 95%: -3,69, -3,13) (1).

Este descenso en la mortalidad por cáncer de próstata hacia el final de la década de los noventa probablemente se deba a la introducción del cribaje con PSA, aunque otros factores que podrían haber influido son las mejoras en los tratamientos, los cambios en el registro de las muertes y/o la mejora de la calidad de los certificados de defunción.

Las diferencias en la mortalidad por cáncer de próstata entre las provincias españolas no son demasiado pronunciadas y no se aprecia un claro patrón geográfico. Las tasas ajustadas de mortalidad para el quinquenio 2002-2006 oscilaron entre cifras de 14,21-19,91 por 100.000 habitantes en las provincias con menor mortalidad (Ceuta, Melilla, Castilla La Mancha, Madrid y Extremadura) y cifras de 20,52-23 por 100.000 en las que presentaron mayor mortalidad (Galicia, Asturias, La Rioja, Baleares y Canarias).

La tendencia de mortalidad por cáncer de próstata en el periodo 1975-2006 fue descendente en Andalucía, Comunidad Balear, Comunidad Canaria, Cataluña, Cantabria, Castilla La Mancha, Comunidad Valenciana, Extremadura, Murcia y País Vasco y ascendente en Aragón, Asturias, Castilla-León, Galicia, Madrid y La Rioja.

Se han encontrado diferencias en la mortalidad por cáncer de próstata entre los países del norte y del sur de Europa. Los países escandinavos, Bélgica, Países Bajos, Dinamarca, Eslovenia, Estonia, Letonia y Lituania presentan una alta mortalidad mientras que Bulgaria, Rumanía, Chipre, Grecia, Italia y España tienen una mortalidad inferior a la media europea.

Según el último informe de EUROSTAT10, el cáncer de próstata es la causa del 3% de todas las muertes de los hombres en la Unión Europea, y el 10% de los varones que fallecen por tumores malignos lo hacen como consecuencia de este tumor (2).

#### INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La incidencia de cáncer de próstata en España se encuentra, junto a Rumanía, Bulgaria, Polonia, entre las más bajas de la Unión Europea. Se ha estimado una incidencia anual de cáncer de próstata en España en el periodo 1996-2002 de 13.212 casos nuevos al año (IC 95%: 6.245-24.524), con una tasa ajustada de 77,20 por 100.000 habitantes (3).

La incidencia de cáncer de próstata varía considerablemente entre los diferentes registros españoles. Por ejemplo, las tasas de incidencia para el periodo 1998-2002 en Granada y Cuenca fueron del orden de 44-48 casos/100.000 hombres, mientras que en el País Vasco, Gerona, Canarias y Navarra fue de 84-89 casos/100.000 hombres. Posiblemente la razón de esta diferencia entre los diferentes registros se deba a los diferentes criterios de utilización del PSA como prueba de *screening* e indicación de la biopsia glandular y agresividad de la técnica.

La tendencia temporal de la tasa de incidencia en todos los registros españoles y europeos ha sufrido un incremento significativo. Esto es, en parte, debido a la mejora progresiva de la calidad de la información que contienen, al aumento de la esperanza de vida, con el consiguiente aumento de la edad poblacional, la utilización del antígeno prostático específico (PSA) que permite el diagnóstico en fase preclínica aumentando así el número de casos diagnosticados, y a la mejora y extensión de los métodos diagnósticos de imagen.

#### SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Los proyectos EURO CARE-1, 2, 3 y 4 han supuesto un esfuerzo de la Unión Europea para coordinar datos de supervivencia de los pacientes de cáncer del conjunto de países europeos a partir de los registros poblacionales. EURO CARE-4, incluyó 83 registros de cáncer de adultos y 10 infantiles en 23 países Europeos, y los 2.718.346 pacientes adultos (15 años o más) con cáncer de los registros participantes que fueron diagnosticados



entre los años 1985-1989 (4). Las estimaciones para España procedieron de los registros de cáncer del Albacete, Castellón, País Vasco, Gerona, Granada, Murcia, Navarra y Tarragona

Según EUROCARE-4 la supervivencia relativa de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España es del 74,7% a los 5 años del diagnóstico (IC 95%: 72,5-76,9). Esta supervivencia ha mejorado respecto a los datos aportados por el estudio EUROCARE-3 que determinaba una supervivencia para los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España entre los años 1990-1994 del 57,2% a los cinco años, y 61,4% para la Unión Europea, con una diferencia del 17,5% y 12,5%, respectivamente. La determinación del Antígeno Prostático Específico desde principios de los años 90 y el hallazgo casual de tumores prostáticos en el análisis

anatomopatológico de tejidos procedentes de resecciones transuretrales realizadas a pacientes diagnosticados de hipertrofia benigna de próstata han ocasionado, por una parte, un aumento de la incidencia de cáncer de próstata, pero también una mejora de la supervivencia al tratarse de tumores localizados y con mejor pronóstico.

La supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en España es comparable a la de otros países de nuestro entorno (Fig. 2). EUROCARE-4 señala una supervivencia media relativa a los 5 años en Europa de 73,9% (IC 95%: 73,6-74,5%). Austria, Filandia, Alemania y Holanda presentan una supervivencia media igual o superior al 80% a los cinco años, mientras que Dinamarca, República Checa, Polonia y Eslovenia presentan una supervivencia media igual o inferior al 60% a los 5 años.

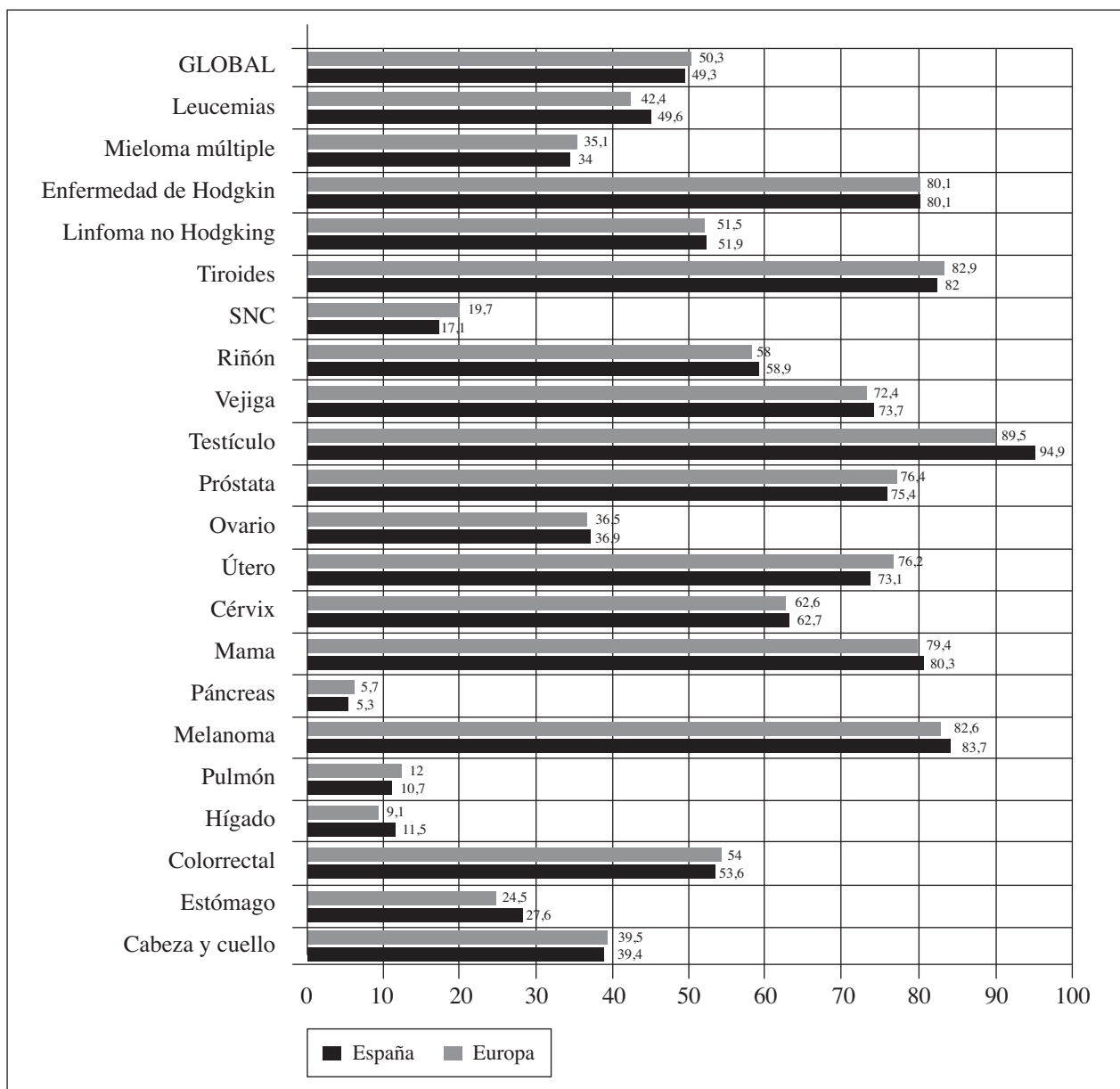


Fig. 2. Supervivencia del cáncer de próstata en España y Europa.

### PREVALENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El incremento en la tasa de incidencia y el descenso en la tasa de mortalidad de cáncer de próstata determina que este tumor tenga un impacto importante en la prevalencia del cáncer.

La estimación de la prevalencia parcial del cáncer de próstata en España por la International Agency for Research on Cancer (IARC) en el año 2002 fue de 11.796 casos en un año, y de 44.100 casos en los últimos 5 años (5) (Fig. 3). El cáncer de próstata es el tumor más prevalente seguido del tumor de vejiga y colorrectal, y es previsible que la prevalencia de este tumor continúe aumentando en los próximos años como consecuencia de la cada vez mayor utilización de técnicas de diagnóstico precoz, la mayor supervivencia de estos tumores diagnosticados en fases precoces y el aumento de la longevidad.

### FACTORES DE RIESGO

#### EDAD Y RAZA

El cáncer de próstata es una enfermedad asociada con el envejecimiento. Es infrecuente que el cáncer de próstata se diagnostique en los hombres menores de 50 años, pero después de esta edad, las tasas de incidencia y mortalidad aumentan de forma exponencial. La probabilidad de desarrollar cáncer de próstata se incrementa de 0,005% entre los individuos de menores de 39 años al 2,2% (1 de 45) para los hombres de 40 a 59 años y, el 13,7% (1 de 7) para las personas de 60 a 79 años (6).

Los afroamericanos tienen las tasas más altas de cáncer de próstata en el mundo (275,3 por 100.000 los hombres). La incidencia entre los afroamericanos es casi 60% mayor

que entre los blancos (172,9 por 100.000), que a su vez, es mayor que para los hispanos (127,6 por 100.000) y los asiáticos (107,2 por 100.000) (7).

### HISTORIA FAMILIAR Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

El riesgo de desarrollar cáncer de próstata es el doble para los hombres que tienen un padre o un hermano con cáncer de próstata y, aumenta el riesgo aún más cuando tiene múltiples parientes de primer grado con cáncer de próstata.

Los estudios epidemiológicos indican que los hombres con antecedentes familiares se diagnostican a una edad media 6 a 7 años antes que aquellos pacientes sin historia familiar de cáncer de próstata, aunque no existen diferencias clínicas con respecto a la enfermedad que surge de forma esporádica.

La agrupación familiar de cáncer de próstata puede ser causado por la herencia de un gen de susceptibilidad, pero puede ser también causado por la exposición a factores ambientales comunes o simplemente por pura casualidad debido a la alta incidencia de esta neoplasia (8).

El primer locus que se relacionó con un aumento de susceptibilidad al cáncer de próstata en familias de alto riesgo de Suecia y Estados Unidos fue HPC1 (*hereditary prostate cancer*), localizado en el brazo largo del cromosoma 1. Sin embargo, un meta-análisis posterior de 772 familias con cáncer de próstata hereditario mostró que sólo un 6% de las familias se asociaban al gen HPC1 y, se relacionaban con mutaciones germinales en el gen 2',5'-oligoadenilato ribonucleasa dependiente-sintetasa L (RNASEL) (9,10).

La agrupación familiar también puede ocurrir debido a polimorfismos en los genes que están implicados en el

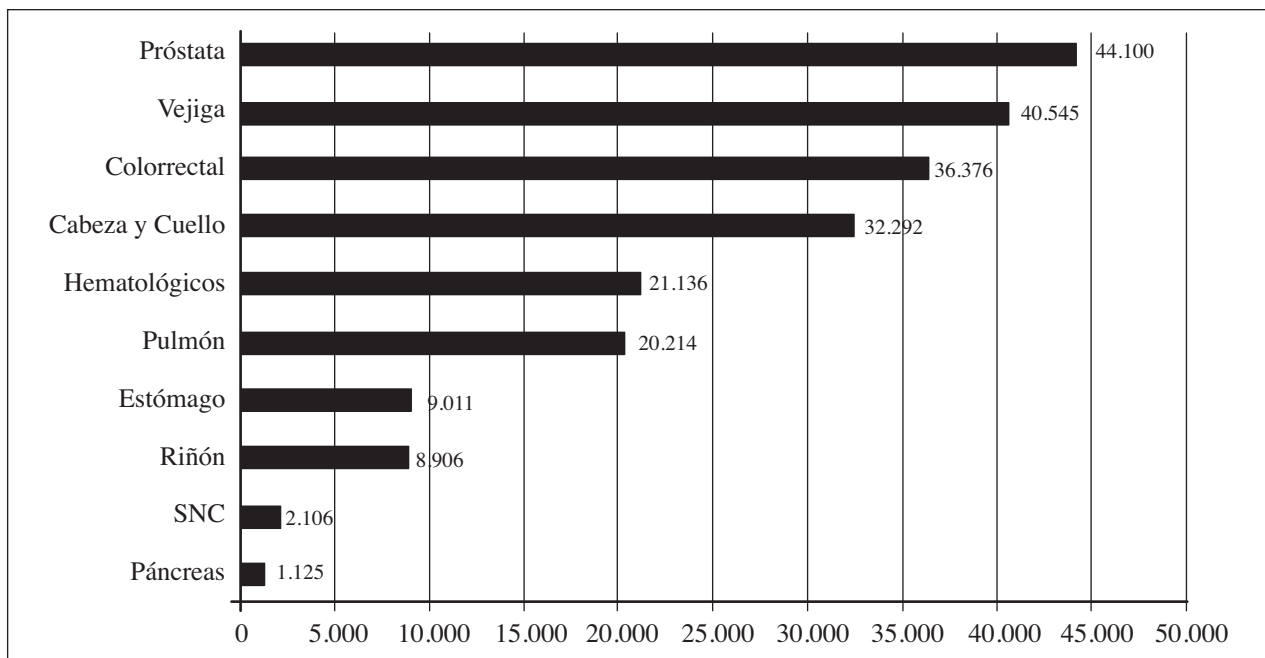


Fig. 3. Prevalencia del cáncer de próstata en España en los últimos 5 años.

desarrollo y función prostática, como el dominio de transactivación codificados por el exón 1 del gen receptor de andrógenos. Algunos estudios han sugerido que una longitud corta de la secuencia de repetición de nucleótidos CAG se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de próstata, aunque otros estudios no han podido confirmar esta relación.

Otro gen candidato es SRD5A2, que codifica la 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 que cataliza la conversión de testosterona a dihidrotestosterona activa. La variante Ala49Thr aumenta la actividad catalítica de la enzima y aumenta el riesgo de cáncer de próstata, en particular en estadounidenses africanos e hispanos.

#### DIETA Y MEDIO AMBIENTE

La influencia de la dieta y el medio ambiente en el riesgo de cáncer de próstata se ha sugerido por el aumento de incidencia de cáncer de próstata en los hombres japoneses que se trasladaron a los Estados Unidos, con una tasa directamente proporcional al tiempo de estancia en el nuevo entorno.

El estilo de vida occidental, en particular la mayor ingesta de grasa, carne y productos lácteos, puede ser responsable de la mayor incidencia en los países occidentales. Las dietas ricas en carne roja y los productos lácteos son las principales fuentes de los ácidos grasos ramificados. El tejido prostático tumoral presenta una disregulación de la enzima  $\alpha$ -metil-coenzima-M-reductasa que juega un papel clave en la oxidación peroxisomal de estos ácidos grasos generando peróxido de hidrógeno, responsable del daño oxidativo al genoma prostático. Del mismo modo, la elaboración de carnes a la parrilla con altas temperaturas producen aminas heterocíclicas que son otros potentes carcinógenos que aumentan el riesgo de ciertos tumores malignos.

El mayor consumo de productos de soja, ricos en isoflavonas, como genistina y daidzin, puede inhibir una proteína tirosina quinasa que es importante en la proliferación y transformación celular, así como en la angiogénesis. Por otra parte, estas isoflavonas pueden reducir las concentraciones de andrógenos circulantes y aumentar la concentración de la globulina transportadora de hormonas sexuales.

Las dietas ricas en grasas y calorías estimulan la hormona de crecimiento y la producción de insulina y su vez la producción del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1). Este factor se sabe que regula la proliferación y la diferenciación de las células cancerosas y las protege de la apoptosis. En varios estudios de cohorte prospectivos, los hombres en el cuartil más alto de concentración de IGF-1 tenían un riesgo de cáncer de próstata 1,7 a 4,3 veces mayor que los que estaban en el cuartil más bajo (11).

#### FACTORES HORMONALES Y OTROS

El crecimiento y la diferenciación de la próstata está bajo el control de los andrógenos. Los hombres que se sometieron a la castración antes de la pubertad y los que

tienen una anomalía congénita en el metabolismo de los andrógenos no desarrollan cáncer de próstata. Sin embargo, la concentración plasmática de testosterona o dihidrotestosterona determinada en el momento del diagnóstico de cáncer no han sido convincentemente asociado con un mayor riesgo de cáncer de próstata, y se desconoce la verdadera importancia de la medición en una etapa preclínica.

Otros factores que también se ha relacionado con el cáncer de próstata es el índice de masa corporal (IMC) alto y la masa ósea. En el Cancer Prevention Study II, los hombres con un IMC de 35,0 al 39,9% tenían un riesgo de morir de cáncer de próstata 34 veces superior que aquellos con un IMC normal. Los datos del Estudio Framingham sugieren que un índice de masa ósea alta puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata entre un 60% y un 90%.

Otros factores como la vasectomía, la actividad sexual, fumar, consumo de alcohol, actividad física, y la clase social no se han demostrado que sean factores de riesgo de cáncer de próstata.

#### FACTORES DE PROTECCIÓN

Diversos estudios de casos-control han sugerido que el consumo de tomates y productos derivados del tomate está asociado con un menor riesgo de cáncer de próstata. El responsable parece ser el licopeno, un compuesto hallado en el tomate crudo y procesado, aunque otros carotenoides y fitoquímicos pueden también contribuir (12).

Varios estudios sugieren que el selenio, un oligoelemento esencial que se encuentra principalmente en el pescado y la carne, también puede proteger contra el cáncer de próstata. Los hombres con una concentración sérica más alta de selenio tienen un riesgo 29% menor que aquellos con una menor concentración (13).

Finalmente, los hombres con diabetes mellitus parece que tienen un riesgo menor de desarrollar cáncer de próstata, ya que la hiperinsulinemia secundaria a la obesidad en los diabéticos tipo II, reduce los niveles de IGF-1 y altera el metabolismo de los esteroides endógenos (14).

#### ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

En 2010, la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (IU) ha actualizado el sistema de estadificación del cáncer de próstata TNM (tumor, nódulo, metástasis) que reemplaza a la anterior versión publicada en el 2002. La última versión TNM (Tabla I) tiene varias ventajas sobre los sistemas de estadificación anteriores: mayor detalle, denominaciones separadas para el tumor primario, los ganglios regionales y metástasis a distancia, y la inclusión de la categoría de tumores no palpables T1c detectado por biopsia a causa de un PSA elevado. Los tumores no palpables que son visibles por un estudio de imagen, como ecografía transrectal, pueden clasificarse en las categorías T2-T4, dependiendo de la extensión de la enfermedad. La invasión microscópica del cuello de la vejiga es considerada como T3a en vez de T4, como

TABLA I  
CLASIFICACIÓN TNM 2010

| <i>Estadio T</i>  |  |
|---|--|
| TX No se puede evaluar el tumor primario.   |  |
| T0 No existen signos de tumor primario.   |  |
| T1 Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible mediante imágenes:<br>T1A Descubrimiento histológico incidental del tumor en 5% o menos del tejido resecado.<br>T1B Descubrimiento histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado.<br>T1C Tumor identificado por biopsia de próstata realizada por PSA elevado. |  |
| T2 Tumor palpable, confinado a la próstata*:<br>T2A El tumor afecta una mitad del lóbulo o menos.<br>T2B El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.<br>T2C El tumor afecta ambos lóbulos   |  |
| T3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática**:<br>T3A Extensión extracapsular unilateral o bilateral pero sin afectación de las vesículas seminales e invasión microscópica del suelo de la vejiga<br>T3B El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).  |  |
| T4 El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis.  |  |
| *El tumor encontrado en uno o ambos lóbulos diagnosticado por biopsia pero no palpable ni visible por imagen se clasifica como T1c.   |  |
| **La invasión del ápex prostático o de la cápsula pero sin sobrepasarla se clasifica como T2.   |  |
| <i>Estadio N</i>  |  |
| NX Ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados.  |  |
| N0 No existe metástasis ganglionar linfática regional.  |  |
| N1 Metástasis regionales.   |  |
| <i>Estadio M</i>  |  |
| MX Metástasis no evaluables.  |  |
| M0 No metástasis.   |  |
| M1 Metástasis a distancia:<br>M1a Afectación de ganglio(s) linfático(s) no regional(es).<br>M1b Metástasis ósea(s).<br>M1c Metástasis visceral(es) con o sin enfermedad ósea.   |  |
| <i>Grado histopatológico (G)</i>  |  |
| GX El grado no puede evaluarse  |  |
| G1 Bien diferenciado (anaplasia leve) (Gleason < 6)   |  |
| G2 Diferenciado moderadamente (anaplasia moderada) (Gleason 7)  |  |
| G3 Diferenciado pobremente o no diferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 8-10)   |  |

en la versión anterior, ya que no se considera un factor de mal pronóstico.

Sin embargo, no solo el estadio clínico o patológico es utilizado para predecir el riesgo de recaída sino que otras variables como el nivel sérico del PSA, puntuación de Gleason de la biopsia, porcentaje de afectación de la biopsia, edad del paciente y comorbilidades. La integración de estas variables en nomogramas aumenta la exactitud diagnóstica, y mejora la toma de decisiones.

En la séptima edición TNM el nivel de PSA previo al tratamiento y la puntuación Gleason se han incorporado al estadio clínico para la estadificación de los pacientes

con tumores localizados (T1-2) en tres grupos pronósticos independientes (Tabla II).

Las pruebas de imagen tienen escaso valor en la estadificación del cáncer de próstata, ya que la mayoría de los tumores son detectados en estadios iniciales donde estas pruebas son normales, y además la recaída local o a distancia se sospecha muchas meses antes por la determinación sérica de PSA, la pendiente del PSA y la velocidad calculada a partir de los 3 últimos valores de PSA. Los estudios de imagen de la próstata han sido ampliamente investigados, pero su capacidad para detectar la extensión microscópica es limitada. Los

TABLA II  
GRUPOS PRONÓSTICOS

| <i>Grupo</i> | <i>T</i>    | <i>N</i>    | <i>M</i> | <i>PSA</i>    | <i>Gleason</i>    |
|--------------|-------------|-------------|----------|---------------|-------------------|
| I            | T1a-c       | N0          | M0       | PSA < 10      | Gleason ≤ 6       |
|              | T2a         | N0          | M0       | PSA < 10      | Gleason ≤ 6       |
|              | T1-2a       | N0          | M0       | PSA X         | Gleason X         |
| IIA          | T1a-c       | N0          | M0       | PSA < 20      | Gleason 7         |
|              | T1a-c       | N0          | M0       | PSA ≥ 10 < 20 | Gleason ≤ 6       |
|              | T2a         | N0          | M0       | PSA < 20      | Gleason ≤ 7       |
|              | T2b         | N0          | M0       | PSA < 20      | Gleason ≤ 7       |
|              | T2b         | N0          | M0       | PSA < X       | Gleason X         |
| IIB          | T2c         | N0          | M0       | Cualquier PSA | Cualquier Gleason |
|              | T1-2        | N0          | M0       | PSA ≥ 20      | Cualquier Gleason |
|              | T1-2        | N0          | M0       | Cualquier PSA | Gleason ≥ 8       |
| III          | T3a-b       | N0          | M0       | Cualquier PSA | Cualquier Gleason |
| IV           | T4          | N0          | M0       | Cualquier PSA | Cualquier Gleason |
|              | Cualquier T | N1          | M0       | Cualquier PSA | Cualquier Gleason |
|              | Cualquier T | Cualquier N | M1       | Cualquier PSA | Cualquier Gleason |

resultados dependen en gran medida del protocolo de imagen y del operador (15).

A continuación vamos a exponer la utilidad de cada una de las pruebas posibles en la estadificación del cáncer de próstata.

#### NIVELES SÉRICOS DE PSA

El antígeno prostático específico (PSA) es el método más eficaz para el diagnóstico de este tumor. Tiene un valor predictivo del 33% y una especificidad del 84%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen tumores muy poco diferenciados que no aumentan la cifra de PSA y, también adenomas prostáticos muy grandes que pueden aumentar dicha cifra.

Aunque los niveles séricos de PSA se correlacionan con el volumen del tumor, hay una amplia gama de niveles de PSA dentro de cualquier categoría T clínica. En general, cuanto mayor sea el nivel sérico de PSA, mayor es la probabilidad de que el estadio patológico sea avanzado.

Los niveles de PSA superior a 100 ng/ml se asocian con enfermedad metastásica. Por el contrario, cuando el nivel de PSA es bajo (menor de 10 ng/ml) raramente se encuentran metástasis en los ganglios linfáticos, lo que lleva a algunos a sugerir que una disección de ganglios linfáticos pélvicos no es necesario en pacientes seleccionados (16).

#### ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

La ecografía transrectal no tiene la suficiente sensibilidad y especificidad en el cáncer de próstata para su

utilización de forma aislada. En el diagnóstico del cáncer de próstata el papel de la ecografía transrectal se limita, sobre todo, a la localización de las zonas que se quieren biopsiar. También el estudio ecográfico de la morfología del ápex prostático puede ser de utilidad para la planificación y ejecución de la disección apical durante la prostatectomía radical, o para la planificación del tratamiento de braquiterapia.

En el estudio de extensión tumoral el rendimiento es inferior al demostrado por la asociación de otros parámetros como: PSA, tacto rectal y score de Gleason integrados en estudios multivariantes o nomogramas.

También en el diagnóstico de la recidiva local ha sido desplazada por la evaluación de otros factores como: el tiempo desde la prostatectomía hasta la elevación del PSA, el tiempo de duplicación del PSA, etc.

#### RESONANCIA MAGNÉTICA CON BOBINA ENDORECTAL

La RM con bobina endorectal es una técnica de imagen útil para diagnosticar el cáncer de próstata T3 patológico en pacientes en estadio clínico T1-T2 que se van a someter a una prostatectomía radical. D'Amico et al. han demostrado que en un subgrupo de pacientes con riesgo intermedio (PSA 10 a 20 ng/ml, Gleason 7 o menos, porcentaje de biopsias positivas al menos del 50%), la RM endorectal tiene una exactitud global del 70% en la predicción de extensión extracapsular y 94% en la predicción de la infiltración de las vesículas seminales. El problema más importante es la reproducibilidad de la RM endorectal, existiendo una variación interobservador incluso del 30% lo que limita su utilización generalizada.

## TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA

La TAC del abdomen y la pelvis rara vez proporcionan información útil, excepto para los pacientes con sospecha de enfermedad avanzada. Por lo tanto, estaría indicada en:

—En los casos T1-T2 donde el nomograma indica una probabilidad > 20% de afectación de ganglios linfáticos.

—En todos los T3-T4.

## GAMMAGRAFÍA ÓSEA

El uso rutinario de gammagrafía ósea ha sido cuestionado en las últimas series. Aunque es más sensible que la radiografía simple, la gammagrafía ósea tiene una baja especificidad y el porcentaje de falsos positivos es alto. En pacientes con un PSA menor de 10 ng/ml, el valor predictivo positivo de la gammagrafía ósea es bajo, por lo que no es necesario realizarla. Las radiografías simples son útiles para documentar la presencia de anomalías óseas benignas, que expliquen una alteración analítica o clínica. La RM ósea es la técnica más sensible y específica para confirmar o descartar metástasis óseas sospechosas en la gammagrafía ósea.

La gammagrafía ósea está indicada en los siguientes casos:

—T1-T2 y PSA > 20 ng/ml.

—Gleason > 8.

—T3-T4.

—Paciente sintomático.

## RT-PCR PSMA

La transcripción inversa del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), seguida de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) puede identificar células circulantes de cáncer de próstata que expresan PSA o antígeno de membrana prostático específico (PSMA). Estudios realizados en pacientes con cáncer de próstata han mostrado resultados muy variables, debido a importantes diferencias técnicas. Las células circulantes que expresan PSA han sido identificados por RT-PCR en 0 a 81% de los pacientes antes de la prostatectomía radical. En los pacientes con enfermedad metastásica, la RT-PCR detecta células cancerosas circulantes en el 31% a 100% de pacientes. Actualmente, la RT-PCR para PSA o PSMA sigue siendo una herramienta de investigación y no muestra una ventaja adicional sobre las modalidades de estadificación convencional.

Un anticuerpo monoclonal murino marcado radiactivamente a PSMA (111In-ProstaScint) ha sido desarrollado para mejorar la estadificación clínica, pero puede que sea de más utilidad para detectar recidivas locales después del tratamiento para el cáncer de próstata.

## PET-TAC

La Tomografía por emisión de positrones-glucosa con 18-fluordesoxiglucosa (FDG-PET) ha tenido poca

utilidad en la estadificación del cáncer de próstata hasta la fecha, aunque pocos estudios con un pequeño número de pacientes han sido realizado. Hay un pequeño estudio que sugiere que la PET-FDG es capaz de distinguir con precisión metástasis óseas activas y quiescentes, pero la investigación actual está dirigida a mejorar radiotrazadores para su uso en el cáncer de próstata, incluyendo [18F] fluorocolina y [11C-] acetato.

## NOMOGRAMAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

En la mayoría de los países desarrollados, el cáncer de próstata se diagnostica a menudo en una fase clínicamente localizado por medio de una biopsia indicada tras un tacto rectal sospechoso y/o elevación de los niveles de PSA sérico. Por ello, en el momento actual, por lo general el cáncer de próstata no se diagnostica por medio de imágenes.

Esta situación nos deja con una gran variedad de información (Puntuación de Gleason de la biopsia, los niveles de PSA, porcentaje de afectación de la biopsia, estadio clínico, edad del paciente y comorbilidades, etc) que tenemos que correlacionar para determinar el riesgo de recaída y progresión y la mejor elección de tratamiento.

Las predicciones basadas en un algoritmo o nomogramas han demostrado ser más precisa que las basadas en el juicio clínico y experiencia.

Un nomograma se utiliza como un algoritmo para predecir la probabilidad de un resultado determinado. La precisión de la algoritmo está limitada por las variables que definen el modelo (Fig. 4).

Se han desarrollado multitud de nomogramas para su aplicación en cáncer de próstata, bien con fines diagnósticos, de estadificación y pronósticos. Entre los nomogramas de estadificación más conocidos están las "Tablas de Partin" tanto en su desarrollo inicial como en su posterior actualización del año 2001.

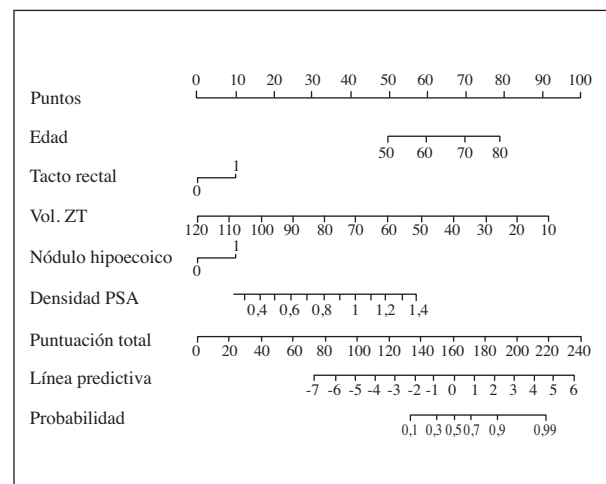


Fig. 4. Nomograma de probabilidad de cáncer de próstata en biopsia transrectal.

### *Nomogramas de predicción del estadio patológico*

El objetivo de estos nomogramas es predecir la probabilidad de la extensión extracapsular lo cual es muy útil en la planificación del tratamiento quirúrgico. En este sentido, Partin et al. desarrolló cuadros estadísticos que proporcionan la probabilidad acumulada de la extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales e invasión de los ganglios linfáticos. Aunque las tablas de Partin constituyen una aportación fundamental en la evaluación del riesgo y manejo del cáncer de próstata, su utilización en la planificación quirúrgica es limitada dado que la probabilidad de extensión extracapsular no es específica de la ubicación (17). El uso de la cartografía de las biopsias a través del número de cilindros obtenidos y el porcentaje de cáncer en cilindro biopsiado proporciona una valiosa información que aumenta la exactitud de la predicción del estadio patológico. Otori et al. desarrollaron un nomograma para predecir la probabilidad de la extensión extracapsular basado en el nivel de PSA sérico, el grado Gleason y estadio clínico. La exactitud predictiva del nomograma se incrementó de 0,788 a 0,806 cuando el porcentaje de cilindros positivos y el porcentaje de cáncer en la pieza se agregaron al modelo (18).

Otros nomogramas han evaluado el riesgo de invasión de las vesículas seminales y los ganglios linfáticos. Los nomogramas de Koh et al. y Gallina et al. predicen la invasión de las vesículas seminales con un índice de concordancia que van desde 0,78 a 0,88 (19,20). Cagiannos et al. desarrollaron un nomograma preoperatorio que incluyó el valor sérico de PSA, el estadio clínico y la suma del valor Gleason de las biopsias. La predicción de la invasión de los ganglios linfáticos positivos fue de 0,76, superior en comparación con las tablas de Partin (exactitud de predicción de 0,74) (21,22).

### *Nomogramas de predicción de la progresión de la enfermedad*

En el año 1998, Kattan et al. publicó una serie de nomogramas que basados en la información clínica preoperatoria estimaba la probabilidad de progresión serológica a los 5 años después de la prostatectomía radical. Este nomograma, que tiene una exactitud de predicción de 0,79, ha resultado ser una notable herramienta para la toma de decisiones (23). Recientemente, se ha actualizado para ampliar la predicción de recidiva bioquímica a los 10 años. Esta versión tiene en cuenta el número de cilindros positivos y negativos, junto con el PSA, grado de Gleason, y el estadio clínico.

Basándose en el nomograma de Kattan original la incorporación de los niveles plasmáticos pre-tratamiento del receptor soluble de la interleucina-6 y el factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1, junto con las características clínicas, ha mejorado el índice de concordancia a 0,83.

Otras combinaciones exitosas han sido la integración de las firmas de expresión genética y de imágenes como la resonancia magnética con bobina endorrectal.

### *Nomogramas de predicción de la metástasis*

Dotan et al. desarrollaron un nomograma basado en 414 gammagrafías óseas de 239 pacientes que desarrollaron recidiva bioquímica después de la prostatectomía radical y que recibieron terapia hormonal. El modelo incluyó el tratamiento previo recibido, nivel de PSA, estado de los márgenes quirúrgicos, invasión de vesículas seminales, Gleason en la pieza de prostatectomía, extensión extraprostática, la pendiente del PSA y la velocidad calculada a partir de los 3 últimos valores de PSA. Este nomograma predijo la probabilidad de una gammagrafía ósea positiva con un índice de concordancia de 0,93. Aunque tiene una alta capacidad discriminatoria, este nomograma se limita a los pacientes que han recibido terapia hormonal y se basa en una interpretación no uniforme de los resultados de la gammagrafía ósea (24).

Eastham et al. ha publicado recientemente otro nomograma que predice la probabilidad de un "resultado óptimo". El modelo incluyó el tratamiento previo, PSA, estadio clínico, la función eréctil pretratamiento, grado de Gleason, edad a la que se hizo la prostatectomía radical, y los meses desde la prostatectomía radical. El nomograma logró una exactitud de predicción de 0,77 (25).

### FACTORES PRONÓSTICOS

#### *FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS*

Los factores pronósticos clínicos son los que se pueden evaluar a través del examen físico: análisis de sangre, evaluación radiológica, y el análisis microscópico del material de biopsia. Son factores importantes porque permiten caracterizar el tumor antes de una decisión terapéutica definitiva (26).

#### *EDAD DEL PACIENTE*

La edad del paciente es un factor pronóstico controvertido (27). En diversas series se ha encontrado que los hombres jóvenes tienen una evolución más favorable después de la prostatectomía quirúrgica radical que los hombres mayores.

#### *VOLUMEN*

La ecografía transrectal se utiliza como una herramienta para estimar el volumen del tumor, permitiendo disponer de una información pronóstica antes de la intervención lo cual es útil para poder planificar el tratamiento.

Los mayores volúmenes se asocian a una extensa penetración capsular, márgenes quirúrgicos positivos, y/o ganglios positivos (28). Sin embargo, en el análisis multivariante, el volumen del tumor no aporta información independiente pronóstica más allá de la proporció-

nada por la puntuación de Gleason y el estado de los márgenes quirúrgicos.

Se estima una probabilidad de 10% de invasión capsular en tumores con un volumen alrededor de 0,5 cm<sup>3</sup>, 10% de probabilidad de invasión de la vesícula seminal en los tumores que mide unos 4,0 cm<sup>3</sup>, y 10% de probabilidad de metástasis a distancia en los tumores de 5,0 cm<sup>3</sup>.

#### GRADO HISTOLÓGICO

La puntuación del grado histológico de Gleason es un buen indicador pronóstico (29).

Este sistema de clasificación se basa totalmente en el patrón histológico de diferenciación y la disposición de las células y grupos celulares del carcinoma en las secciones teñidas de hematoxilina-eosina. Se utilizan cinco patrones básicos (puntuación 1-5) para generar la puntuación sumatoria que puede variar de 2 a 10. Suma un patrón principal y otro secundario (con valor de 1 a 5 en cada). Si hay un tercer patrón de más alto grado, aunque sea en mínima expresión, se estima más conveniente por diversos autores sumar el patrón principal con el de alto grado. Si sólo se observa un patrón, el valor deber ser doblado. Se indicará el valor total de la suma y cada uno de los valores de los patrones significativos indicando primero el de mayor extensión. Si uno de los valores es 4 ó 5 debe indicarse su porcentaje respecto al total del tumor, ya que es el mejor predictor de la progresión después de la prostatectomía radical.

Si el grado de diferenciación se establece con otras nomenclaturas se aconseja la siguiente correlación:

—G1 - bien diferenciado (baja anaplasia) - Gleason < 6.

—G2 - moderadamente diferenciado (moderada anaplasia) - Gleason 7.

—G3-4 - pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia) - Gleason 8-10.

Si el diagnóstico de carcinoma se realiza en una biopsia postratamiento químico o radioterápico hay cierta controversia sobre la conveniencia o no de reevaluar el índice de Gleason. La opinión más consensuada es valorar el índice de Gleason cuando hay tumor viable sin efecto de radio o quimioterapia o efecto mínimo. No debería establecerse cuando hay alteraciones evidentes del tratamiento en el carcinoma.

#### NÚMERO DE CILINDROS POSITIVOS Y PORCENTAJE DE CÁNCER POR CILINDRO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Tanto la cantidad de cilindros positivos, el porcentaje de cilindros positivos del total de la biopsia y el porcentaje de cáncer de cada cilindro han demostrado ser factores pronósticos predictivos significativos que deberían ser analizados en todos los pacientes que son sometidos a una biopsia prostática, para poder estratificar mejor el riesgo de estos pacientes y así ayudar a planificar la estrategia de tratamiento (30).

Boccon-Gibod L. et al. y Aronson W.J. et al. (31), publicaron 2 series retrospectivas en las cuales mues-

tran que el porcentaje de cáncer por cilindro como el factor predictivo de mayor significación en cuanto a márgenes positivos y fallo bioquímico incluso más aún que el Gleason o el antígeno prostático específico preoperatorio.

#### EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR

La invasión cápsular es un indicador de mal pronóstico y se asocia con mayor riesgo de progresión, mayor tasa de recurrencia después de la prostatectomía radical y menor supervivencia (32). El nivel de invasión capsular es un factor pronóstico independiente con una fuerte asociación con otros factores como el volumen, grado patológico y estadio.

#### INVASIÓN DE LAS VESÍCULAS SEMINALES

La invasión de las vesículas seminales se asocia a un alto riesgo de recaída después de la prostatectomía radical (33); sin embargo, la importancia pronóstica de la invasión de las vesículas seminales no es constante y depende del sitio de la invasión, siendo mayor el riesgo si el tumor se extiende a la parte libre de las vesículas seminales con respecto a aquellos pacientes con invasión limitada a la parte proximal.

#### ZONA DE ORIGEN

El desarrollo de la anatomía zonal de la próstata publicado por McNeal (34) permite la asignación de la zona de origen a los distintos focos de cáncer de próstata. Los focos de carcinoma detectados incidentalmente en el tejido extraído por resección transuretral (fase A) son predominantemente de la zona de transición (ZT), mientras que los focos clínicamente palpables (Fase B) son predominantemente de la zona periférica (ZP). Generalmente el 68% de los pequeños tumores de próstata proceden de la zona periférica (ZP), el 24% de la zona de transición (ZT), y el 8% de la zona central (ZC) (35).

La neoplasia que surge en la zona de transición está asociada con más rasgos patológicos favorables y tienen un potencial de malignidad menor que los tumores que surgen en la zona periférica.

#### ESTADO DE LOS BORDES QUIRÚRGICOS

Es obligatorio indicar si están o no afectados en prostatectomías radicales por lo que las piezas quirúrgicas deben tatuarse con tinta china antes de su sección macroscópica para que sea posible su correcta identificación y orientación. Puede ser de interés conocer su exacta localización si hay un tratamiento radioterápico posterior (aconsejamos indicar la distancia mínima microscópica si no están afectos y añadir en algunos casos, si se estima conveniente, el esquema de cortes y la localización del tumor).



En resecciones parciales con una sola pieza es también conveniente indicar la relación con el borde por lo que aconsejamos tatuar la muestra previamente a su sección.

En resecciones parciales con varios fragmentos no puede establecerse el margen real.

#### INFILTRACIÓN PERINEURAL

Se ha demostrado como uno de los datos de interés para valorar la extensión extraprostática del carcinoma, por lo que su hallazgo en biopsias con aguja es importante referirlo ya que junto a otros datos puede condicionar el tratamiento quirúrgico y de radioterapia.

#### LA HETEROGENEIDAD Y LA MULTICENTRICIDAD

Los carcinomas de próstata suelen ser multifocales. La naturaleza multifocal y heterogénea de la próstata hace que sea difícil obtener muestras representativas de tumor en la biopsia. El cáncer prostático multifocal se asocia con un mayor grado, estadio y tasa de recurrencia que el cáncer de próstata unifocal.

#### NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PRÓSTÁTICA (PIN) ALTO GRADO

Predice multifocalidad en casos de carcinoma infiltrante por lo que debe ser referido si se observa en cada cilindro para poder valorar su extensión.

Tiene gran importancia como hallazgo aislado pues el riesgo de encontrar carcinoma infiltrante en biopsias sucesivas es elevado (30 - 80%) condicionando la repetición de la biopsia y el aumento del número de muestras en la localización inicial y adyacentes.

#### CARACTERÍSTICAS MORFOMÉTRICAS

La forma elíptica de los núcleos es un importante factor pronóstico (36). La predicción exacta de un adenocarcinoma bien diferenciado se logra utilizando el área nuclear media (diámetro medio nuclear > 5 micras) y la presencia de más de 5% de células con un núcleo mayor de 6,16 mm.

La variación de la redondez nuclear combinada con el estadio clínico, el Gleason y la edad da una puntuación pronóstica capaz de estratificar los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado en tres grupos pronósticos diferentes.

#### FACTORES BIOLÓGICOS PRONÓSTICOS

##### *E-cadherina*

La adhesión célula-célula juega un importante papel en el mantenimiento de la arquitectura del tejido y la cohesión celular (37). E-cadherina es una importante

molécula de adhesión en las células epiteliales. Los pacientes que muestran una baja expresión inmunohistoquímica de E-cadherina tienen una supervivencia media más corta que los pacientes con alta expresión inmunohistoquímica.

##### *Factor de crecimiento insulínico like (IGF)*

El factor de crecimiento insulínico like (IGF) se compone de dos ligandos (IGF-I e IGF-II), dos receptores (IGFR-I y IGFR-II) y seis proteínas de unión (IGFBP 1 a 6). El IGF-II y el IGFBP2 desempeñan un papel importante en la progresión del cáncer de próstata y, el incremento en la expresión es un indicador pronóstico en los pacientes tratados con hormonoterapia (38).

##### *Receptores de andrógenos (AR)*

El receptor de andrógenos (AR) es un factor de transcripción nuclear que se une a los esteroides sexuales masculinos y media la respuesta biológica de estas hormonas en las células diana mediante la activación de la transcripción de genes dependientes de andrógenos.

El gen AR se localiza en el cromosoma X y contiene una serie de repeticiones de trinucleótidos CAG. La longitud de repeticiones de CAG varía entre los individuos y el polimorfismo de este se cree que está relacionado con la actividad transcripcional de AR. Menos repeticiones de CAG se asocian con un aumento de riesgo de desarrollar tumores, así como una mayor agresividad del cáncer de próstata y una supervivencia libre de progresión más corta (39).

##### *Antígeno Prostático Específico (PSA)*

La fosfatasa ácida específica de la próstata (PSAP) y el antígeno prostático específico (PSA) son clínicamente importantes, y puede ser utilizado para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata, y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

De las formas moleculares de PSA, el PSA libre parece ser útil para la detección de cáncer de próstata en los hombres que las concentraciones de PSA total caen por debajo del rango de 4-10 microg/l. Los valores del PSA total (tPSA), PSA libre (fPSA) y el complejo PSA con alfa1-antitripsina (PSA-ACT) son factores pronósticos independientes de supervivencia del cáncer de próstata. El nivel sérico de PSA puede ser utilizado para predecir la etapa y el pronóstico del cáncer de próstata. En concreto, los niveles preoperatorios de PSA son altamente predictivos de riesgo de recurrencia después de la prostatectomía radical.

Un interesante estudio de D'Amico et al. (40) reveló que los hombres cuyo nivel de PSA aumenta en más de 2,0 ng por mililitro en los años antes del diagnóstico de cáncer de próstata pueden tener un riesgo relativamente alto de muerte de cáncer de próstata a pesar de haber sido sometidos a prostatectomía radical.

### Densidad de microvasos

El recuento de la densidad de microvasos en el área del tumor aumenta significativamente con el aumento de la puntuación de Gleason y el grado nuclear. La densidad de microvasos se ha demostrado que es un predictor significativo de una menor supervivencia (41).

### p53

La inmunoexpresión intensa de p53 y Rb es un factor independiente que predice la supervivencia del cáncer de próstata.

Del mismo modo la determinación de bcl2 y de p53 en la fase de pre-tratamiento es útil para predecir la respuesta a la radioterapia (42).

### p27

p27 es una quinasa inhibidora dependiente de ciclina, perteneciente a la familia CIP/KIP, que regula la proliferación celular mediante la inhibición del ciclo celular. La disminución en la expresión de la proteína p27 se ha correlacionado con mal pronóstico en varios tipos de cáncer como mama, pulmón, ovario, y recientemente, próstata, siendo especialmente útil en pacientes con estadio patológico T2-T3b.

### p21

p21/WAF1 es una proteína inhibitoria quinasa dependiente de ciclina capaz de detener el ciclo celular en la fase G1 mediante la inhibición de la replicación del ADN. La expresión tiende a ser débil en la hiperplasia adenomatosa y más intensa en el cáncer de próstata, y existe una relación inversa entre la positividad de p21 y el grado de diferenciación. También se ha observado una correlación significativa entre la supervivencia a 5 años del cáncer de próstata y la expresión de p21.

### Ploidía del ADN

Los estudios de ADN han demostrado que los pacientes con tumores diploides tienen un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global superior que aquellos con tumores no-diploides. Además los tumores diploides tienen una tasa de progresión local o sistémica medida por el ascenso del PSA menor que los tumores no-diploides, una respuesta

mayor al tratamiento de ablación andrógona y, un incremento en el riesgo de metástasis y el riesgo de diseminación extracapsular.

### Ki-67

Ki-67 es una proteína de unión al ADN, que se expresa en todas las fases del ciclo celular, pero no detectables en células en reposo. El índice Ki-67 fue mayor para los carcinomas que para la hiperplasia glandular. Dentro del grupo de los carcinomas, el índice Ki-67 en pacientes con enfermedad metastásica es significativamente mayor que en aquellos sin metástasis.

Por lo tanto, los resultados sugieren que un índice de Ki-67 alto puede definir un grupo de pacientes con mal pronóstico (43).

### Fracción en fase S

La fracción en fase S es la proporción de células en la fase S del ciclo celular. Un índice alto de fracción en fase S está asociado con una menor supervivencia global y una reducción del tiempo hasta la progresión local y metástasis a distancia.

### Perfiles de expresión génica

Los microarrays permiten el análisis de la expresión de miles de genes, y ha mostrado una clara distinción entre los perfiles de expresión del tejido normal, PIN y carcinoma. El factor de transcripción HOXC6 se encuentra disregulado tanto en el PIN como en el cáncer de próstata, por lo tanto, pueden desempeñar un papel fundamental en la iniciación de la carcinogénesis. Se ha encontrado tres miRNAs, miR-1, miR-124 y miR-373, que regulan un total de nueve genes expresados diferencialmente en PIN o en el tumor. Varios patrones de expresión génica se han asociado con la recurrencia bioquímica y tienen utilidad clínica potencial, pero requiriría una validación adicional (44).

#### CORRESPONDENCIA:

M. J. Oruezábal Moreno  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Infanta Cristina  
Madrid  
e-mail: mauro.ourezabal@salud.madrid.org

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bouchardy C, Fioretta G, Rapiti E, Verkooijen HM, Rapin CH, Schmidlin F, Miralbell R, Zanetti R. Recent trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. *Int J Cancer*, 2008; 123: 421-9.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, 2007; 18: 581-92.
3. Curado MP, Edwards B, Storm H, Boyle P. Cancer Incidence in Five Continents. IARC, CancerBase, Lyon; 2007: 160.
4. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M,

- Coebergh JW, Santaquilani M. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *The Lancet Oncology* 2007; 8: 773-83.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon. 2004.
  6. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2003*. Atlanta, GA. American Cancer Society, 2003.
  7. Bianco FJ Jr, Wood DP Jr, Grignon DJ, et al. Prostate cancer stage shift has eliminated the gap in disease-free survival in black and white American men after radical prostatectomy. *J Urol* 2002; 168: 479-82.
  8. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168: 906-13.
  9. Xu J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 945-57.
  10. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002; 30: 181-4.
  11. Shirai T, Asamoto M, Takahashi S, et al. Diet and prostate cancer. *Toxicology*, 2002; 181-182: 89-94.
  12. Müller EC, Giovannucci E, Erdman JW Jr, et al. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am*, 2002; 29: 83-93.
  13. Vogt TM, Ziegler RG, Graubard BI, et al. Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Int J Cancer* 2003; 103: 664-70.
  14. Rosenberg DJ, Neugut AI, Ahsan H, et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Invest* 2002; 20: 157-65.
  15. Egawa S, Arai Y, Tobisu K, et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3: 269-74.
  16. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al. The Prostate Specific Antigen Era in the United States is Over for Prostate Cancer: What Happened in the Last 20 Years? *J Urol* 2004; 172(4): 1297-301.
  17. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-8.
  18. Ohori M, Kattan MW, Koh H, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol*. 2004; 171: 1844-9.
  19. Koh H, Kattan MW, Scardino PT, et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol*. 2003; 170 (1): 1203-8.
  20. Gallina A, Chun FK, Briganti A, et al. Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007; 52: 98-105.
  21. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004; 171(6): 2215-20.
  22. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2003; 170: 1798-803.
  23. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 766-71.
  24. Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Rabbani F, et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1962-8.
  25. Eastham JA, Scardino PT, Kattan MW. Predicting an optimal outcome after radical prostatectomy: the trifecta nomogram. *J Urol*. 2008; 179: 2207-10.
  26. Kwast, van der TH: Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens. Update in pathology. European Congress of Pathology. 3-8 Sept, 2005 Paris: 475-8.
  27. Freedland SJ, Presti JC, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, Dorey F, et al. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? *Urology* 2004, 63(3): 518-22.
  28. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M: Is tumour volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004, 172(2): 508-11.
  29. Humphrey PA: Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004, 17(3): 292-306.
  30. Aronson WJ, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002; 167: 516-20.
  31. Boccon-Gibod L, et al. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 37 (4): 449-55.
  32. Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrl R, Gardner TA: The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005, 23(13): 2911-7.
  33. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, McKiernan JM, Goluboff ET, Abbou CC, et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology* 2003, 62(2): 304-9.
  34. McNeal J: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981, 2: 35-49.
  35. Jack GS, Cookson MS, Coffey CS, Vader V, Roberts RL, Chang SS, et al. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumours. *J Urol* 2002; 168(2): 519-24.
  36. Martínez Jabaloyas JM, Jiménez Sánchez A, Ruiz Cerda JL, Sanz Chinesca S, Sempere A, Jiménez Cruz JF. Prognostic value of DNA ploidy and nuclear morphometry in metastatic prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2004; 28(4): 298-307.
  37. Rhodes DR, Sanda MG, Otte AP, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 9: 661-8.
  38. Yu H, Nicar MR, Shi R, Berkel HJ, Nam R, Trachtenberg J, et al. Levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding proteins 2 and 3 in serial postoperative serum samples and risk of prostate cancer recurrence. *Urology* 2001, 57: 471-5.
  39. Miyoshi Y, Ishiguro H, Uemura H, Fujinami K, Miyamoto H, Miyoshi Y, et al. Expression of AR associated protein 55 (ARA55) and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2003, 1; 56(4): 280-6.
  40. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; 351: 125-35.
  41. Krupski T, Petroni GR, Frierson HF Jr, Theodorescu JU: Microvessel density, p53, retinoblastoma, and chromogranin A immunohistochemistry as predictors of disease-specific survival following radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Urology* 2000; 55: 743-9.
  42. Grignon DJ, Caplan R, Sarkar FH, Lawton CA, Hammond EH, Pilepich MV, et al. p53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 158-65.
  43. Ojea Calvo A, Mosteiro Cervino MJ, Dominguez Freire F, Alonso Rodrigo A, Rodríguez Iglesias B, Benavente Delgado J, et al. The usefulness of Ki67 expression in the biopsy specimens, to predict the biochemical progression of the prostate cancer after radical prostatectomy. *Acta Urol Esp* 2004; 28: 650-60.
  44. Kim D, Weston L, Mirkin CH. Microarray-Based Multiplexed Scanometric Immunoassay for Protein Cancer Markers Using Gold Nanoparticle Probes. *Anal Chem* 2009; 81 (21): 9183-87.

# Tratamiento del carcinoma de próstata hormono resistente

J. C. SÁNCHEZ GONZÁLEZ, J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid*

## RESUMEN

Durante los últimos años se ha producido un gran avance en el tratamiento sistémico del cáncer de próstata hormono-refractario. Hace pocos años identificamos el beneficio que mitoxantrone produce en la supervivencia libre de progresión, respuestas objetivas y sintomáticas y calidad de vida del paciente. Posteriormente, docetaxel y prednisona se han convertido en el tratamiento estándar de estas situaciones, objetivándose, además por primera vez una repercusión en la supervivencia global de estos enfermos.

En esta publicación se hace una exhaustiva revisión de la actividad y estudios realizados con combinaciones citostáticas, así como los nuevos quimioterápicos, agentes biológicos, inmunoterápicos y nuevos fármacos hormonales. El futuro es muy prometedor y podemos decir que en los próximos años asistiremos al desarrollo y confirmación del beneficio de estas nuevas terapias, lo que permitirá ver con mayor optimismo el pronóstico del cáncer de próstata hormono-refractario.

**PALABRAS CLAVE:** Próstata. Hormono-refractario. Quimioterapia. Hormonoterapia. Inmunoterapia

## SUMMARY

*During the past few years has taken place a great advance in the systemic treatment of hormone-refractory prostate cancer. It does few years we identified the benefit that mitoxantrone produces in the progression free survival, objective and symptomatic answers and quality of life of the patient. Later, docetaxel and prednisone has become the standard treatment of these situations with a increase, for the first time, in the global survival to these patients.*

*In this publication one becomes an exhaustive revision of the activity and clinical trials made with cytostatic combinations, as well as with the new chemotherapies, biological, immunotherapy agents and new hormonal drugs. The future is very promising and we can say that in the new years we will attend the development and confirmation of the benefit of these new therapies, which will allow seeing, with greater optimism, the prognosis of the hormone-refractory prostate cancer.*

**KEY WORDS:** Prostate. Hormone-refractory. Chemotherapy. Hormone-manipulation. Immunotherapy.

Se estima que durante el año 2010 se diagnosticarán en Estados Unidos 217.730 nuevos casos de cáncer de próstata (1), cifra que sitúa a esta patología como el tipo de cáncer más frecuente en el varón, ofreciendo una idea de la importancia que ocupa. Tradicionalmente los buenos resultados del tratamiento radical en la enfermedad localizada con una alta tasa de curaciones, sumado al lento curso evolutivo en muchos pacientes como parte de la historia natural de esta enfermedad, ha transmi-

tido cierta sensación de optimismo, pero a pesar de mantener una de las mejores ratio incidencia/mortalidad en cáncer, se sigue diagnosticando un importante número de casos de pacientes con enfermedad diseminada y por lo tanto incurable, ocupando el segundo lugar en causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, con un 11% de todas las muertes por cáncer en el varón.

En aquellos casos que debutan como enfermedad metastásica, o aquellos que recaen tras un tratamiento

radical, la primera opción de tratamiento es el bloqueo androgénico completo (BAC), que habitualmente consigue una rápida respuesta y control de la enfermedad, aunque en la mayoría de los casos se desarrolla progresión a la castración en un tiempo de 12-24 meses. Sobre esa progresión a la castración hormonal ha existido un importante debate en los últimos años cuestionando la terminología tradicionalmente utilizada. La evidencia de actividad del receptor de andrógeno y la posibilidad de utilizar tratamientos hormonales en el teórico carcinoma de próstata hormono refractario lleva a recomendar el término resistente a castración. Se considera un tumor andrógeno independiente a aquel que presenta progresión, más frecuentemente identificada por elevación del PSA, a pesar de un bloqueo androgénico adecuado (niveles de testosterona < 50 ng/dl), y hablamos de un cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) cuando la enfermedad continúa progresando a pesar de una segunda maniobra hormonal (2). Al fracaso del tratamiento hormonal la quimioterapia será la herramienta terapéutica fundamental.

En este artículo revisaremos el estándar de tratamiento y los avances más significativos de los últimos años en el tratamiento del CPRC analizando los estudios más destacados y las distintas vías de tratamiento en estudio.

#### TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El objetivo del tratamiento oncológico en el paciente metastásico es paliativo y durante años su utilidad parecía controvertida. Se había intentado utilizar diferentes agentes quimioterápicos incluyendo antraciclinas, platinos, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, y combinaciones de los mismos sin el éxito deseado.

#### MITOXANTRONE

Se trata de un inhibidor de la topoisomerasa-II y ha sido el primer agente en demostrar beneficio en términos de control del dolor y calidad de vida en el CPRC. En el estudio coordinado por Tannock (3) participaron 161 pacientes sintomáticos con carcinoma de próstata hormono-refractario y se aleatorizaron en dos ramas de tratamiento: mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, conjuntamente con prednisona 5 mg/12 horas continuo por una parte, y en la otra rama prednisona 5 mg/12 h; con el objetivo principal de demostrar un mejor control del dolor, sin necesidad de aumentar el tratamiento analgésico (criterio principal de respuesta paliativa), medido por la escala analgésica de McGill-Melzak. Como objetivos secundarios se consideraron el descenso de la medicación analgésica mayor del 50%, duración de la respuesta y supervivencia. Se evidenció un mayor porcentaje de pacientes con reducción del dolor en el grupo tratado con mitoxantrone (29%), respecto al grupo de prednisona (12%) ( $p = 0,01$ ). En cuanto a la duración de respuesta fue de 43 y 18 semanas respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Además 7 pacientes de cada gru-

po presentaron reducción del 50% de analgesia, lo que conjuntamente elevaba el porcentaje de pacientes con respuesta paliativa a 38% en los tratados con mitoxantrone-prednisona y 21% para tratados con prednisona. No hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia aunque los resultados son difícilmente evaluables por el cruzamiento permitido. El tratamiento fue bien tolerado destacando la neutropenia grado 3-4 en el 45% de los ciclos.

Tras los resultados de este ensayo la FDA americana aprobó el uso de mitoxantrone como tratamiento paliativo del CPRC convirtiéndose de esta forma en el primer tratamiento quimioterápico estándar.

Para dar consistencia a los resultados se sumaron datos de ensayos con mayor número de pacientes. En un segundo estudio comparativo de Kantoff et al. 242 pacientes, la mayoría sintomáticos, se randomizaron a recibir mitoxantrone 14 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas e hidrocortisona en dos tomas de 30 y 10 mg en una rama frente a hidrocortisona a las mismas dosis (4). En esta ocasión el objetivo principal era demostrar beneficio en la supervivencia contemplando como objetivos secundarios tiempo a la progresión, tiempo al fracaso del tratamiento, mejor respuesta, calidad de vida y respuesta serológica por PSA. No se encontraron diferencias significativas en supervivencia entre ambos grupos, el experimental con una mediana de 12,3 frente a 12,6 meses del grupo de hidrocortisona en monoterapia. Sí resultó positiva la comparación de tiempo libre de progresión con diferencias significativas entre las medianas de 3,7 y 2,3 meses ( $p = 0,0218$ ). También se evidenció un mayor control de la enfermedad en los tratados con mitoxantrone, con un 7% de respuestas objetivas y un 56% de enfermedad estable frente a un 4% y un 42% en el grupo de hidrocortisona, siendo estas diferencias conjuntamente estadísticamente significativas. En cuanto a las respuesta serológica se observó un mayor porcentaje de pacientes con descenso de PSA en el grupo tratado con mitoxantrone, 38% vs. 22% para descenso de PSA > del 50. Al analizar las escalas de calidad de vida no parecía haber diferencias significativas entre ambos grupos de forma global pero sí un posible beneficio en algún parámetro de control del dolor favorable al grupo experimental. En cuanto a la toxicidad se debe destacar un 70% de toxicidad hematológica grado 3-4 y un 5% de toxicidad cardiaca grado 3-4, sin ninguna muerte tóxica.

Dado que la aprobación del mitoxantrone se fundamentó en el beneficio paliativo, surgió la duda de qué ocurriría en pacientes asintomáticos. La respuesta la encontramos en un tercer estudio fase III donde Berry et al. compararon mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y prednisona 5 mg/12 h continuo frente a prednisona en monoterapia, incluyendo 120 pacientes asintomáticos con el objetivo principal de demostrar beneficio en tiempo al fracaso de tratamiento (5). La rama con mitoxantrone y prednisona presentó una mediana de supervivencia hasta el fracaso de tratamiento superior a la rama de prednisona, 8,1 y 4,1 meses, respectivamente ( $p = 0,017$ ). También significativa, la tasa de reducción de PSA fue mayor en el grupo de mitoxantrone donde

un 48% de los pacientes presentaron un descenso mayor del 50 % en la cifra de PSA frente a un 24% en el grupo de prednisona ( $p = 0,007$ ). Estos resultados que reflejan actividad no se acompañaron de un aumento significativo de supervivencia global, aunque sí una tendencia favorable a la rama experimental con medianas de 23 y 18 meses, respectivamente.

Estos tres ensayos aportaron a la comunidad científica la base que llevó al mitoxantrone a ocupar el primer lugar como estándar de tratamiento para el carcinoma de próstata hormono resistente, y en ausencia de ningún fármaco que hubiese demostrado en ese momento beneficio en la supervivencia global, el beneficio en control de la enfermedad, tiempo a la progresión y principalmente el mejor control paliativo en términos de control del dolor justificaron que el esquema de mitoxantrone y prednisona fuese el más utilizado como primera línea hasta la irrupción del docetaxel.

#### DOCETAXEL

El docetaxel es un agente quimioterápico que induce polimerización de los microtúbulos interfiriendo en la partición del huso mitótico y con actividad para fosforilar la proteína bcl-2. Este fármaco de la familia de los taxanos fue el primer fármaco en demostrar beneficio en la supervivencia global en el tratamiento del CPRC como se demostró en dos ensayos fase III publicados en el año 2004.

En el primero, el TAX327, se incluyeron a 1.006 pacientes con CPRC, metastásico, tratados todos ellos con prednisona 5 mg dos veces al día, comparando tres ramas de tratamiento: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas; docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> semanal 5 de cada 6 semanas; y mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (6,7). El objetivo principal era demostrar beneficio en la supervivencia global y como objetivos secundarios control del dolor, respuesta de PSA y calidad de vida. No se compararon los esquemas de docetaxel entre sí.

El análisis de resultados demostró un incremento significativo del tiempo de supervivencia global, con medianas de 18,9 meses para el grupo de docetaxel trisemanal, 17,4 meses en el grupo de docetaxel semanal y 16,5 meses en el grupo tratado con mitoxantrone. Las diferencias en supervivencia resultaron estadísticamente significativas al comparar el esquema trisemanal con mitoxantrone pero no para el esquema semanal, siendo la hazard ratio de 0,76 (IC95%: 0,62-0,94) ( $p = 0,009$ ) y de 0,91 (IC95%: 0,75-1,11) ( $p = 0,36$ ) para las dos comparaciones. El beneficio en supervivencia se mantenía en todos los subgrupos de edades y Karnofsky. Este beneficio tenía su reflejo en una mayor respuesta serológica con descenso superior al 50% sobre la cifra basal de PSA en el 45% y 48% de los pacientes (esquemas trisemanal y semanal) respecto a un 32% del grupo de mitoxantrone, ambas comparaciones significativas ( $p < 0,001$ ). En cuanto al control del dolor, otro de los objetivos secundarios, se observaron mejores tasas de respuesta en los pacientes tratados con docetaxel trisemanal, 35% frente a un 31% y 22% de los tratados con

docetaxel semanal y mitoxantrone, respectivamente, siendo significativa únicamente la respuesta con el esquema trisemanal. Un punto importante en el contexto del objetivo de un tratamiento en la enfermedad metastásica es la evaluación de la calidad de vida y en este ensayo medidos con el cuestionario Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) se vieron diferencias significativas a favor de los dos grupos de docetaxel, con una mejora de 22%, 23% y 13% de los pacientes para los tres grupos, respectivamente. La toxicidad fue mayor en los tratados con docetaxel trisemanal destacando neutropenia grado 3-4 (32%), astenia (53%), alopecia (65%), náuseas y vómitos (42%), diarrea (32%) y neuropatía sensorial (30%); toda la toxicidad fue similar en ambos grupos con docetaxel, salvo la neutropenia grado 3-4 apenas presente en el esquema semanal (2%). En el grupo de mitoxantrone se evidenciaron más eventos cardíacos con descenso de la FEVI en un 22% de pacientes frente a un 10% en la rama de docetaxel trisemanal. Se permitió el cruzamiento y un 20% de los tratados con mitoxantrone recibieron docetaxel a la progresión frente a un 27% y un 24% de los tratados con docetaxel trisemanal y semanal que recibieron mitoxantrone como segunda línea.

Paralelamente al estudio previo, se publicaron los resultados de un segundo ensayo, el SWOG 9916, donde Petrylak et al. compararon un esquema con docetaxel en combinación con estramustina frente a mitoxantrone y prednisona (8). Participaron 770 pacientes divididos entre las dos ramas del estudio en las que ambos esquemas se administraban cada 3 semanas y consistían en estramustina 280 mg tres veces al día, los días 1 y 5 de cada ciclo, en combinación con docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> el día 2 de cada ciclo trisemanal frente a mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada ciclo y prednisona 5 mg dos veces al día continuo. Se contemplaba una escalada de dosis a 70 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y a 14 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrone si no presentaban toxicidad grado 3-4 en el primer ciclo. 14 meses después de iniciar el reclutamiento se realizó una enmienda al protocolo añadiendo tratamiento profiláctico con warfarina 2 mg y aspirina 325 mg para los pacientes tratados con docetaxel y estramustina ante la mayor incidencia de eventos tromboembólicos. El objetivo principal era conseguir una mayor supervivencia global siendo objetivos secundarios el tiempo libre de progresión, la tasa de respuestas objetivas y porcentaje de pacientes con descenso superior al 50% sobre la cifra de PSA basal. Nuevamente se conseguía el objetivo primario con supervivencia significativamente mayor para los pacientes tratados con docetaxel y estramustina frente a los tratados con mitoxantrone y prednisona, siendo las medianas de supervivencia global 17,5 y 15,6 meses, respectivamente, con una hazard ratio de 0,80 (IC95%: 0,67-0,97) ( $p = 0,02$ ), y medianas de tiempo a la progresión 6,3 y 3,2 meses, respectivamente ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes que experimentó un descenso mayor del 50% respecto a la cifra de PSA basal fue del 50% para los tratados con docetaxel y del 27% para los tratados con mitoxantrone ( $p < 0,001$ ). No resultó significativo la superioridad en respuestas objetivas, 17% y 11% de respuestas parcia-

les, respectivamente, al igual que las diferencias en control del dolor. En cuanto a la toxicidad grado 3-4 el grupo tratado con docetaxel y estramustina presentaron una mayor incidencia de fiebre neutropénica (5% vs. 2%), eventos cardiovasculares (15% vs. 7%), náusea y vómito (20% vs. 5%), alteraciones metabólicas (6% vs. 1%) y eventos neurológicos (7% vs. 2%), todos ellos estadísticamente significativos. No se evidenciaron diferencias significativas en la tasa de neutropenia (16,1% vs. 12,5%). Se permitió el cruzamiento y más de la mitad de los pacientes de ambos grupos recibieron una segunda línea de tratamiento sin que se describa en que consistieron, por lo que resulta difícil interpretar el impacto en la supervivencia global.

Tras la publicación de los resultados de estos dos ensayos en octubre de 2004, el docetaxel se convertía en el primer agente quimioterápico en demostrar un aumento de supervivencia en el CPRC, cambiando el estándar de tratamiento. En la práctica, encontró mayor aceptación el esquema de docetaxel trisemanal y prednisona como tratamiento de elección, recomendación que se mantiene en la actualidad. El esquema de docetaxel y estramustina quedó relegado a un segundo plano dado la toxicidad vascular asociada al uso de la estramustina, siendo su uso mucho menos frecuente. Por su parte el mitoxantrone continúa siendo de utilidad como tratamiento paliativo en aquellos pacientes en los que no se recomienda el uso de docetaxel por cuestiones de tolerabilidad y como segunda línea de tratamiento a la progresión a docetaxel.

#### DOBLETES CON DOCETAXEL

Desde los primeros ensayos fase II que demostraban un beneficio en el uso de docetaxel se han intentado combinaciones con distintos fármacos en busca del mejor esquema de tratamiento. Repasaremos los más significativos de los últimos años.

#### VINORELBINA

La vinorelbina es un alcaloide de la vinca con actividad antimicrotúbulo que ha demostrado su eficacia en el CPRC, tanto en monoterapia como en combinación, en múltiples estudios.

En monoterapia destaca un ensayo fase III con 414 pacientes donde se compara un esquema trisemanal con vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 junto con hidrocortisona 40 mg al día frente a hidrocortisona (9). Además se contemplaba la posibilidad de añadir en las dos ramas aminoglutetimidina 1.000 mg al día sin que se demostrase ninguna utilidad en el análisis de resultados. El objetivo principal era la supervivencia libre de progresión resultando significativamente superior en el grupo tratado con vinorelbina: 3,7 meses por 2,8 meses en el grupo control. También resultaron significativas la diferencia en la tasa de respuesta serológica (descenso > 50% de PSA): 30,1% vs. 19,2% (p = 0,01), y el beneficio clínico, definido como descenso en la intensidad del dolor,

descenso del consumo de analgésicos y mejoría del Karnofsky, con un 30,6% y un 19,2% de pacientes que experimentaron una mejoría clínica en ambos grupos respectivamente (p = 0,008). Estos resultados reflejo de su actividad no tuvieron sin embargo impacto en la supervivencia global, con 14,7 meses de mediana de supervivencia para vinorelbina e hidrocortisona y 15,2 meses para hidrocortisona. El uso de segundas líneas de tratamiento fue claramente inferior en el grupo de vinorelbina con un 28,2% frente a un 42,8% que podría explicar la ausencia de beneficio en supervivencia. Como toxicidad destacable encontramos un 26% de neutropenia grado 3-4 y toxicidades no hematológicas muy poco frecuentes. Los resultados de este ensayo demuestran la actividad de la vinorelbina si bien la ausencia de beneficio en términos de supervivencia limitan su uso al fracaso de docetaxel o en aquellos pacientes en los que no se pueda utilizar taxanos o mitoxantrone por riesgos de toxicidad, pudiendo considerar la vinorelbina por su buena tolerancia.

Con los datos de actividad de la vinorelbina y tras demostrar el beneficio en supervivencia del docetaxel había que probar si la combinación podía tener utilidad. La eficacia y tolerabilidad de la vinorelbina en combinación con docetaxel se ha probado en varios ensayos fase II.

En primer lugar, un estudio realizado por Koletsky et al. con 21 pacientes tratados en primera línea con vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> y docetaxel 25 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 en ciclos de 21 días, demostró beneficio en términos de descenso de cifras de PSA presentando un descenso superior al 50% de la cifra basal en 11 de 19 pacientes evaluables, así como en términos de respuesta objetiva con 1 respuesta completa y 2 respuestas parciales sobre 3 pacientes con enfermedad medible y evaluables (10). En la misma línea Di Lorenzo et al. utilizan un esquema con docetaxel 25 mg/m<sup>2</sup> y vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 6 semanas consecutivas con 2 de descanso en pacientes sintomáticos (11). Se evaluó el beneficio clínico atendiendo a mejoría del dolor y Karnofsky obteniendo respuesta el 42% de los 19 pacientes tratados. Presentaron un 47% de reducciones superiores al 50% de PSA y de los 9 pacientes con enfermedad medible 2 obtuvieron una respuesta objetiva (22%). La toxicidad más significativa fue un 32% de neutropenia grado 3, similar al estudio previo. Di Lorenzo et al. publicaron posteriormente un segundo ensayo fase II con 40 pacientes que recibieron docetaxel 25 mg/m<sup>2</sup> y vinorelbina 10 mg/m<sup>2</sup> tres de cada 4 semanas, añadiendo ácido zoledrónico 4 mg cada 4 semanas (12). Los resultados fueron levemente superiores presentando un 50% de respuestas en las cifras de PSA, 47,5% de pacientes evidenciaron una mejoría del control analgésico y un 40% de respuestas objetivas en los 15 pacientes con enfermedad medible y evaluable. Este estudio nos ofrece resultados de supervivencia libre de progresión y global con medianas de 7 y 17 meses respectivamente. La toxicidad resultó similar a otros ensayos con un 32,5% de neutropenia grado 3-4.

Estos estudios reflejaban la utilidad que ya se había observado en los dos fármacos por separado pero el

número de pacientes no era muy elevado en ninguno de ellos y existía la duda de si la combinación realmente sería superior a docetaxel.

Para responder a la duda se realizó un ensayo en primera línea con dos ramas, una combinación de docetaxel 20 mg/m<sup>2</sup> y vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 frente a docetaxel 60-70 mg/m<sup>2</sup> día 2 y estramustina 280 mg tres veces al día entre los días 1 y 5 de cada ciclo, los dos esquemas cada 3 semanas (13). 64 pacientes se aleatorizaron entre las dos ramas de tratamiento y aunque el objetivo principal era la toxicidad clínicamente relevante, los resultados más interesantes los encontramos al analizar la respuesta objetiva, 33% vs. 67%, la tasa de respuesta de PSA > 50%: 20% vs. 67%, y las medianas de supervivencia de 16,2 meses para docetaxel con vinorelbina y 19,7 meses para docetaxel con estramustina, quedando patente la no superioridad del doblete con vinorelbina respecto al doblete con estramustina y probablemente, atendiendo a los resultados del ensayo TAX327, tampoco aporte un gran beneficio sobre el docetaxel + prednisona.

#### CAPECITABINA

Hay que destacar dos ensayos con dobletes de docetaxel y capecitabina como tratamiento de primera línea del carcinoma de próstata hormono resistente. En el primero, de Ferrero et al., 46 pacientes recibieron docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> semanal en 3 de cada 4 semanas combinado con capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día entre los días 5 y 18 de cada ciclo de 4 semanas, con una duración del tratamiento de 4 ciclos (14). El 68,2% de los pacientes alcanzaron una respuesta biológica, considerada como un descenso > del 50% de PSA, objetivo principal del estudio, normalizando las cifras de PSA (< 4 ng/ml) un 31,8% de los pacientes. La mediana de supervivencia fue 17,7 meses y los resultados reflejaron un aceptable perfil de toxicidad, destacando un 13,1% de toxicidad cutánea grado 3-4 y escasa toxicidad hematológica.

En la misma línea aunque con un esquema más acorde con otros ensayos de los dos fármacos encontramos un estudio con doblete de docetaxel y capecitabina con resultados que aportan consistencia a la utilidad de esta fluoropirimidina en el carcinoma de próstata (15). 77 pacientes recibieron docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas conjuntamente con capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día los 14 primeros días de cada ciclo hasta progresión o toxicidad inaceptable. En este ensayo un 41% de los pacientes alcanzaron un descenso mayor del 50% de PSA, con un 6% de respuestas completas, resultados más modestos que los obtenidos en el ensayo anterior y con una mayor toxicidad grado 3-4: 50% de neutropenia, 17% de síndrome mano-pie, 11% de astenia y 11% de náuseas.

Estos resultados no son suficientes para proponer una alternativa a docetaxel y prednisona como primera línea pero sí muestran a la capecitabina como una herramienta a tener en cuenta dentro del arsenal terapéutico del carcinoma de próstata, sorprendente teniendo en cuenta

el fracaso del 5-fluorouracilo en el pasado, en espera de resultados con un mayor número de pacientes que puedan confirmar el beneficio apuntado.

#### CARBOPLATINO

Al igual que en otras neoplasias, el carboplatino se ha estudiado en el carcinoma de próstata obteniendo los mejores resultados en combinación con docetaxel como queda reflejado en múltiples ensayos.

El estudio del Cancer and Leukemia Group B que estudiaba una combinación con 280 mg de estramustina oral tres veces al día los días 1 al 5 de cada ciclo con docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> y con carboplatino AUC 5, ambos el día 2 de cada ciclo, cada 21 días con profilaxis con 2 mg de warfarina al día y G-CSF (16). El tratamiento se mantenía hasta obtener una respuesta completa, progresión o toxicidad inaceptable. Los objetivos principales eran la respuesta clínica y toxicidad y los objetivos secundarios supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta y la supervivencia global. El 68% de los 40 pacientes tratados obtuvieron una respuesta superior al 50% de PSA y de los 21 pacientes con enfermedad medible se evidenciaron 10 respuestas parciales (47%) y 1 respuesta completa (5%), representando una tasa de respuestas del 52%. La supervivencia libre de progresión fue de 8,1 meses y la supervivencia global de 19 meses. Entre las toxicidades grado 3-4 destacan la neutropenia (23%), trombocitopenia (13%), astenia (13%) y tromboembolismo (8%); probablemente mejor perfil de toxicidad al esperado.

Con este mismo triplete aunque modificando el esquema, Kikuno et al. publicaron los esperanzadores resultados de un ensayo en población japonesa donde 40 pacientes recibieron docetaxel semanal 30 mg/m<sup>2</sup>, fosfato de estramustina oral 10 mg/kg diario dividido en tres dosis y carboplatino AUC 6 el día 1 de cada ciclo de 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable (17). El uso de filgrastim se reservó a criterio del investigador y no se realizó profilaxis de rutina con anticoagulantes por la baja incidencia de tromboembolismo en la población asiática. Ocho pacientes habían recibido quimioterapia previamente, 6 de ellos con estramustina, 1 con estramustina y 5-fluorouracilo y 1 con 5-fluorouracilo. Un 95% de los pacientes presentaron un descenso mayor del 50% de PSA respecto a su basal, con normalización de cifras de PSA < 4 ng/ml en un 45%; de los 13 pacientes que presentaban dolor un 84,6% presentaron un descenso en la medicación analgésica para el dolor inducido por cáncer y de los pacientes con enfermedad medible un 66,7% experimentaron una respuesta parcial. La mediana de tiempo libre de progresión fue 12 meses y la mediana de supervivencia global de 26,6 meses. Como toxicidades grado 3-4 de este régimen destaca un 32,5% de anemia, un 20% de leucopenia, un 17,5% de trombocitopenia y no se observó toxicidad grado 3-4 de eventos tromboembólicos ni cardiovasculares. A pesar de los excelentes resultados, la población de este ensayo no es comparable a otros similares y habrá que esperar a tener mayor evidencia en el uso de este esquema.



El carboplatino se ha utilizado también como tratamiento de segunda línea en combinación con docetaxel como tratamiento de rescate al fracaso del docetaxel. Ross et al. utilizaron docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 4 en ciclos de 21 días hasta la progresión o toxicidad inaceptable en pacientes que presentaban progresión durante el tratamiento con docetaxel o en los 45 días siguientes a la finalización del mismo (18). De los 34 pacientes incluidos un 18% presentaron una respuesta mayor del 50% de PSA y en los 21 pacientes con enfermedad medible se objetivó una tasa de respuestas de 14%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3 meses y la supervivencia global de 12,4 meses. Se evidenció un 56% de leucopenia grado 3 y un 21% de neutropenia grado 4 aunque con un único episodio de neutropenia febril.

Además de combinar el carboplatino al docetaxel en primera y en segunda línea como acabamos de describir también existe experiencia en la combinación con paclitaxel, en un intento de aumentar su eficacia. El esquema carboplatino AUC 5 en combinación con paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en ciclos trisemanales se comparó a mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> y prednisona en un ensayo fase II con 40 pacientes, resultando superior el esquema con carboplatino respecto al esquema con mitoxantrone en términos de respuestas serológicas: 40 vs. 10% ( $p = 0,031$ ) (19). Se evidenció una tendencia en respuestas objetivas en enfermedad medible 23% (IC95%: 5,3-55%) vs. ninguna respuesta objetiva ( $p = 0,06$ ) y las medianas de supervivencia global fueron 14,5 vs. 11,1 favorables a carboplatino y paclitaxel.

Resulta extraño encontrar un tumor en el que los platinos no tengan utilidad, la pregunta es si aporta algún beneficio a los tratamientos que ya se están utilizando. La esperanza que suscitan los resultados del estudio japonés requieren mayor consistencia, más experiencia en mayor número de pacientes, y quizás un futuro estudio comparativo.

#### EPIRUBICINA

La combinación de antraciclinas con taxanos también se ha estudiado en el carcinoma de próstata, y su eficacia no ha resultado importante. Petrioli et al. utilizaron en 38 pacientes un esquema con docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> y epirubicina 30 mg/m<sup>2</sup>, ambos fármacos administrados semanalmente hasta progresión, toxicidad inaceptable o 12 ciclos en aquellos que experimentaban respuesta (20). Un 68,4% presentaron un descenso > 50% en las cifras de PSA con una reducción del dolor en 24 de 33 pacientes sintomáticos (72,7%). La mediana de tiempo libre de progresión fue 7,4 meses y el 68% de los pacientes seguían vivos con una mediana de seguimiento de 16 meses. Como toxicidad más significativa encontramos un 15,7% de neutropenia grado 3.

Con el mismo esquema de docetaxel y epirubicina semanal días 1, 8 y 15 en ciclos de 28 días, Neri et al. realizaron un ensayo similar con 35 pacientes, en primera línea, manteniendo el tratamiento hasta la progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 6 meses (21). Se

observaron resultados similares al ensayo previo con un 50% de los pacientes presentaron una reducción de PSA > 50% y la tasa de respuestas en aquellos con enfermedad medible fue de 50%, incluyendo una respuesta completa. En cuanto a la reducción del dolor el 59% de los 27 pacientes sintomáticos al inicio del tratamiento se beneficiaron de un mejor control analgésico. La mediana de tiempo libre de progresión fue 11,7 meses y la mediana de supervivencia global fue 18,7 meses con unos perfiles de toxicidad muy seguros con únicamente 4 pacientes que presentaron anemia grado 3 y leucopenia grado 3.

De igual forma que en los dobletes con docetaxel comentados previamente nos encontramos con la necesidad de demostrar el beneficio en ensayos fase III comparativos frente al estándar actual si bien esta combinación refleja junto a los anteriores fármacos que la búsqueda de citostáticos activos frente al carcinoma de próstata no está agotada.

#### BEVACIZUMAB

Con intención de aportar su actividad biológica antiangiogénica y considerando la sinergia con citostáticos demostrada en otros tumores, se consideró la posibilidad de combinar este anticuerpo monoclonal, cuya diana es el factor de crecimiento vascular endotelial junto con el docetaxel, demostrando beneficio en reducción de los niveles séricos de PSA, respuestas parciales y tiempo libre de progresión.

Inicialmente se intentó el uso combinado con talidomida y docetaxel demostrando una reducción de más del 50% de los niveles de PSA en 52 de 58 pacientes, así como una respuesta objetiva en 22 de 33 pacientes con enfermedad medible (22). Se incluyeron 60 pacientes con CPRC con factores de mal pronóstico. El objetivo primario era evaluar si la combinación de estos fármacos aportaba una mayor eficacia antitumoral medida como reducción de las cifras de PSA. Los objetivos secundarios fueron: supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Se emplearon dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel, bevacizumab 15 mg/kg, talidomida 200 mg diarios y prednisona 20 mg diarios. 52 pacientes presentaron un descenso superior al 50% de PSA. La mediana de supervivencia libre de progresión fue 18,3 meses y la de supervivencia global 28,2 meses aunque estas sorprendentes cifras se acompañan de una importante mielotoxicidad y todos los pacientes desarrollaron neutropenia grado 3-4, con trombopenia y anemia infrecuentes. Otros efectos secundarios fueron el síncope y la HTA, con una incidencia en torno a un 10%. La incidencias de fenómenos trombóticos y embólicos aumentan con este tratamiento a pesar de administrar profilaxis con enoxaparina.

Considerando la toxicidad del estudio previamente descrito resultan interesantes los resultados de otro estudio fase II, realizado por Di Lorenzo et al., en pacientes con CPRC metastático en progresión a docetaxel y prednisona (23). Se reclutaron 20 pacientes que recibieron bevacizumab 10 mg/kg y docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> cada

3 semanas en un intento de rescate de la terapia con taxanos y con objetivo primario de evaluar la tasa de respuesta objetiva y bioquímica. Los objetivos secundarios incluían progresión libre de enfermedad, supervivencia global y toxicidad. Se observó respuesta analítica por PSA en el 55% de los pacientes, así como respuesta objetiva en el 37,5 % de los pacientes con enfermedad medible. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4 meses y la supervivencia global de 9 meses. El tratamiento fue bien tolerado en general, siendo la toxicidad más grave la neutropenia, la cual sólo se dio en 3 pacientes. Sólo dos pacientes presentaron toxicidad grado 4 (hematológica). Los resultados de este estudio podría indicarnos que añadir bevacizumab al docetaxel en su fracaso podría ser efectivo si consideramos como indicador una nueva respuesta a PSA. No obstante, los resultados en supervivencia son modestos y con este único ensayo no resuelve la duda si realmente mejora lo ya conocido más allá de cierta eficacia analítica.

Finalmente la respuesta a la duda generada la encontramos en ASCO'10 con la comunicación de los resultados de supervivencia del estudio comparativo, CALGB 90401, en primera línea, entre el uso aislado de docetaxel y prednisona frente al uso combinado con bevacizumab (24). El objetivo primario era la supervivencia global. Con 1.050 pacientes aleatorizados a recibir docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> y prednisona 5 mg/12 h con placebo o con bevacizumab 15 mg/kg. Se encontró beneficio en la supervivencia libre de progresión, 9,9 meses añadiendo bevacizumab por 7,5 meses de su control, con un hazard ratio de 0,77 (IC95%: 0,68-0,88) ( $p < 0,0001$ ). El grupo experimental presentó un significativo aumento en la tasa de respuesta de PSA, 69,5% vs. 57,9% ( $p = 0,0002$ ), acompañado también de beneficio en la tasa de respuestas objetivas, 53,2% vs. 42,1% ( $p = 0,0113$ ). Pero estos resultados no se acompañaron de un aumento en la supervivencia global con medianas para ambos grupos de 22,6 y 21,5 (experimental y control), hazard ratio 0,91 (IC95%: 0,78-1,05) cuestionando su utilidad en primera línea.

## NUEVOS AGENTES CITOTÓXICOS

### SATRAPLATIN

El satraplatin es una platino de tercera generación de administración oral con actividad en distintos modelos tumorales. Su actividad en el cáncer de próstata se confirmó en un ensayo fase II donde Latif et al. trataron 35 pacientes con satraplatin 120 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días consecutivos cada 4 semanas hasta la progresión o toxicidad inaceptable (25). Se evidenció un 26% de respuestas superiores al 50% en las cifras de PSA y un 10% de respuestas parciales en los 20 pacientes con enfermedad medible. Se retrasaron un 77% de ciclos y se realizó reducción de dosis en el 31% de los mismos, la mayoría debido a mielosupresión, lo que refleja una toxicidad no despreciable. Entre los efectos adversos grado 3 o mayores más frecuentes destaca un 54% de trombocito-

penia, 52% de neutropenia y 24% de anemia. La toxicidad digestiva grado 3 o superior también resultó considerable con un 28% de diarrea, 16% de vómito y 13% de náusea.

Steruberg et al. pusieron en marcha un ensayo fase III en primera línea que fue interrumpido prematuramente por decisión del patrocinador cuando llevaban reclutados 50 pacientes, estando diseñado para una muestra de 380 (26). Se realizó una randomización a satraplatin 100 mg/m<sup>2</sup> durante cinco días con prednisona 10 mg al día o prednisona sin quimioterapia. A pesar del prematuro cese de reclutamiento, en la publicación del análisis de los datos de los 50 pacientes tratados, se encontraron resultados interesantes. Hubo un 33% de reducciones superiores al 50% de PSA en el grupo de satraplatin frente a un 8,7% en el grupo placebo. La supervivencia libre de progresión fue de 5,2 meses en el grupo experimental frente a 2,5 meses del grupo control, hazard ratio 0,50 (IC95%: 0,28-0,92) ( $p = 0,023$ ), y la supervivencia global 14,9 y 11,9 meses, hazard ratio 0,84 (IC95%: 0,46-1,55), no estadísticamente significativo. Los resultados de este ensayo habría que interpretarlos con prudencia dado la interrupción prematura del mismo, si bien junto con la evidencia previa constituyeron la base para continuar desarrollando el fármaco.

Un segundo estudio fase III, el ensayo SPARC, esta vez en segunda línea, controlado frente a placebo, con 955 pacientes aleatorizados 2:1 a recibir satraplatin 80 mg/m<sup>2</sup> durante 5 de cada 35 días con prednisona 5 mg dos veces al día continuo o prednisona a la misma dosis con placebo, hasta la progresión o toxicidad inaceptable (27). Los objetivos principales eran la supervivencia global y libre de progresión siendo objetivo secundario el tiempo hasta progresión del dolor. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 11,1 semanas para los tratados con satraplatin y de 9,7 semanas, con una reducción significativa del 33% en el riesgo de progresión o muerte, hazard ratio 0,67 (IC95%: 0,57-0,77) ( $p < 0,001$ ) con satraplatin frente a placebo. El beneficio se mantenía en el subgrupo que había recibido docetaxel previamente. Se observó también superioridad del satraplatino en el tiempo a la progresión del dolor con 66,1 semanas frente a 22,3 semanas del grupo placebo, hazard ratio 0,64 (IC95%: 0,51-0,79) ( $p < 0,001$ ). Fracasó sin embargo en el intento de mejorar la supervivencia global con medianas de 61,3 y 61,4 semanas, respectivamente, hazard ratio 0,98 (IC95%: 0,84-1,15) ( $p = 0,80$ ). La tolerancia al satraplatin fue buena con menor toxicidad que en ensayos previos, si bien la dosis era menor, destacando efectos adversos grado 3-4 un 22,3% de neutropenia, 14,5% de leucopenia, 22,6% de trombocitopenia y 11,9% de anemia. La toxicidad gastrointestinal fue baja con un 7,8%, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea grado 3-4 conjuntamente.

Con estos ensayos se refleja la actividad de este platino de nueva generación, con utilidad en cuanto a beneficio clínico aunque sin que haya demostrado por el momento un aumento en la supervivencia, lo que le dificulta el ser considerado como posible estándar más allá de una alternativa en segunda línea. Recuerda en términos de beneficio a los argumentos utilizados en la apro-

bación del mitoxantrone, si bien han pasado 14 años y la ausencia de aumento en supervivencia le resta protagonismo, considerando que en este periodo sí se han desarrollado fármacos con dicho beneficio.

#### *EPOTILONAS*

Las epotilonas son agentes citostáticos que actúan a nivel de los microtúbulos de forma similar a los taxanos pero con actividad también en tumores que han mostrado resistencia a estos.

La ixabepilona, un análogo de la epotilona B, es uno de los agentes que han mostrado su actividad en el tratamiento del carcinoma de próstata hormono resistente, tanto en primera como segunda línea. Galsky et al. examinaron la actividad clínica en primera línea y la seguridad del esquema ixabepilona 35 mg/m<sup>2</sup> el día 2 de un ciclo de 21 días con o sin estramustina, 280 mg tres veces al día los 5 primeros días de cada ciclo (28). Se randomizaron 92 pacientes en las dos ramas de tratamiento hasta la progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo principal fue la tasa de reducciones de PSA > 50%, siendo del 69% para la combinación y 48% para la ixabepilona en monoterapia. De los pacientes con enfermedad medible encontramos un 48% de respuestas parciales en el grupo de la combinación frente a un 32% en el grupo de ixabepilona sin estramustina. El tiempo libre de progresión fue de 5,2 y 4,4 meses respectivamente. En cuanto a la toxicidad grado 3-4 se registraron un 29% de neutropenia, 9% de neutropenia febril, 9% de astenia y 7% de neuropatía en la rama de ixabepilona con estramustina por un 22% de neutropenia, 4% de neutropenia febril, 9% de astenia y 13% de neuropatía en la rama de ixabepilona.

Contemporáneo al previo se publicó otro estudio clínico en primera línea con 42 pacientes que recibieron ixabepilona 40 mg/m<sup>2</sup> en ciclos trisemanales con el mismo objetivo primario de respuestas en PSA (29). Se observó un 33% de respuestas de PSA y un 15% de respuestas parciales en los pacientes con enfermedad medible. La supervivencia libre de progresión fue de 6 meses y la mediana de supervivencia global 18 meses. La toxicidad resultó similar al estudio anterior con 19% de neuropatía y 17% de neutropenia grado 3-4.

En segunda línea se realizó un ensayo posterior a los anteriores donde 82 pacientes que habían progresado a docetaxel durante su tratamiento o en los 60 días posteriores, se randomizaron a recibir ixabepilona 35 mg/m<sup>2</sup> o mitoxantrone 14 mg/m<sup>2</sup> con prednisona 5 mg dos veces al día, ambos esquemas cada tres semanas (30). El tratamiento se mantuvo hasta la progresión o toxicidad y se permitió el cruce en una tercera línea. Se evaluó el porcentaje de pacientes que experimentó una reducción > 50% respecto al PSA basal siendo 17% para ixabepilona y 20% para mitoxantrone prednisona, con unas medianas de supervivencia de 10,4 y 9,8 meses respectivamente. La toxicidad grado 3-4 más frecuente fue la neutropenia: 54% de los tratados con ixabepilona y 63% de los tratados con mitoxantrone.

La patupilona es otro fármaco de la familia de las epotilonas que ha sido probado en este mismo contexto. En un ensayo fase II 83 pacientes que habían progresado a docetaxel recibieron patupilona, inicialmente a 10 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, reduciéndose a 8 mg/m<sup>2</sup> tras experimentar toxicidad digestiva severa en 4 de los 6 primeros pacientes (31). Un 32% de los pacientes experimentó una reducción > 50% de PSA, objetivo principal del estudio, con un 51% de pacientes con respuesta favorable en el control analgésico y un 5% de respuestas parciales. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses. En cuanto a la toxicidad grado 3-4 destacan 16% de astenia, 13% diarrea y 5% anorexia, sin evidenciarse toxicidad hematológica severa.

Si bien la experiencia continúa siendo limitada, la utilidad encontrada en esta familia de agentes antimicrotúbulo continúa generando expectación en la oncología, muestra de ello son los datos comunicados en el congreso de ASCO 2010 de otro ensayo fase II, en primera línea, donde De Souza et al. randomizan 67 pacientes en dos ramas: patupilona 10 mg/m<sup>2</sup> o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ambos con prednisona y cada 3 semanas (32). El porcentaje de pacientes que experimentó una reducción > 50% de PSA fue de 55% en el grupo de patupilona y 50% en el grupo de docetaxel. La tolerancia en ambas ramas fue buena con toxicidades destacables: diarrea (grado 3): 32 y 0%; neuropatía periférica (grado 3): 9 y 3%; neutropenia grado (3-4): 0 y 27% para la patupilona y el docetaxel, respectivamente. La comparación frente al mejor tratamiento disponible resulta una apuesta valiente y genera impaciencia a la espera de averiguar si estos resultados se reproducirán en mayor número de pacientes y si tendrán reflejo en la supervivencia global, lo que supondría aumentar las limitadas opciones de los pacientes con CPRC.

#### *CABAZITAXEL*

Este taxano de nueva generación ha sido probado en un ensayo fase III (TROPIC) cuyos resultados definitivos se han comunicado recientemente (33). 755 pacientes con carcinoma de próstata hormono resistente que habían progresado a docetaxel recibieron 10 mg de prednisona al día y se randomizaron en dos ramas: mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> o cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, ambos en ciclos de 21 días. Con el objetivo principal de demostrar el beneficio en la supervivencia global, considerando objetivos secundarios la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuestas, tiempo a la progresión (tumor, PSA y dolor) y seguridad. Con una mediana de seguimiento de 12,8 meses la supervivencia global resultó significativamente superior en los tratados con cabazitaxel con una mediana de supervivencia global de 15,1 meses frente a 12,7 meses en los tratados con mitoxantrone, hazard ratio 0,70 (IC95%: 0,59-0,83) (p < 0,0001). La tasa de respuesta y el tiempo a la progresión también resultaron estadísticamente significativas favorables a cabazitaxel. Como toxicidades hay que resaltar un 81,7% de neutropenia grado 3-4 para cabazi-

taxel frente a un 58% de mitoxantrone, con un 7,5% y un 1,3% de neutropenia febril, respectivamente. Los resultados de este ensayo fase III aportaron la evidencia suficiente para introducir el cabazitaxel en el tratamiento del carcinoma de próstata hormono resistente refractario a docetaxel y en junio de 2010, entre críticas a su toxicidad, consiguió la aprobación de la FDA para su uso en segunda línea.

#### NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

##### LA VÍA DE LAS ENDOTELINAS (FIG. 1)

Las endotelinas (endotelina-1, endotelina-2 y endotelina-3) son una familia de péptidos con un papel importante en la diferenciación y proliferación (34). La unión con dos receptores celulares (receptor de endotelina A y B) activa una cascada de señalización intracelular implicada en el control del crecimiento celular, apoptosis, angiogénesis, tono vasomotor y enfermedad ósea metastásica. En el carcinoma de próstata metastásico se han observado niveles de endotelina-1 más elevados que en el carcinoma de próstata localizado y tejido prostático normal, junto con un descenso en los mecanismos de aclaramiento de la endotelina-1, un descenso del receptor de endotelina-B y un aumento del receptor de endotelina-A (35,36). Las alteraciones en el eje endote-

lina-1 → receptor de endotelina-A en el carcinoma de próstata justificaron el desarrollo de fármacos como el atrasentan y el zibotentan para bloquear los receptores de endotelina.

La eficacia del atrasentan, con actividad en el bloqueo del receptor de endotelina-A, se evaluó en un ensayo fase II con 288 pacientes asintomáticos, con enfermedad metastásica, que comparaba en tres ramas atrasentan a 10 mg y 2,5 mg y placebo en la tercera (37). Se evidenció una tendencia no significativa favorable a la dosis de 10 mg en el análisis por intención de tratar al prolongar el intervalo libre de progresión (radiológica y clínica), objetivo primario, de 183 días frente a 137 días del grupo placebo. En un intento de enfatizar la actividad biológica del fármaco se analizó el tiempo libre de progresión en los pacientes evaluables, definidos previamente al desmascaramiento, con diferencias significativas de 196 frente a 129 días, respectivamente. En cuanto al tiempo a la progresión de PSA sí resultó significativo con medianas de 155 días de los tratados con atrasentan 10 mg frente a 71 días de la rama placebo ( $P = 0,002$ ). Los resultados para el grupo de 2,5 mg de atrasentan mantuvieron la tendencia de los tratados con 10 mg aunque con menores diferencias respecto a placebo.

La misma base racional fundamentó el desarrollo de dos estudios fase III en primera línea, controlados con placebo, con una dosis de 10 mg, los dos en CPRC, uno

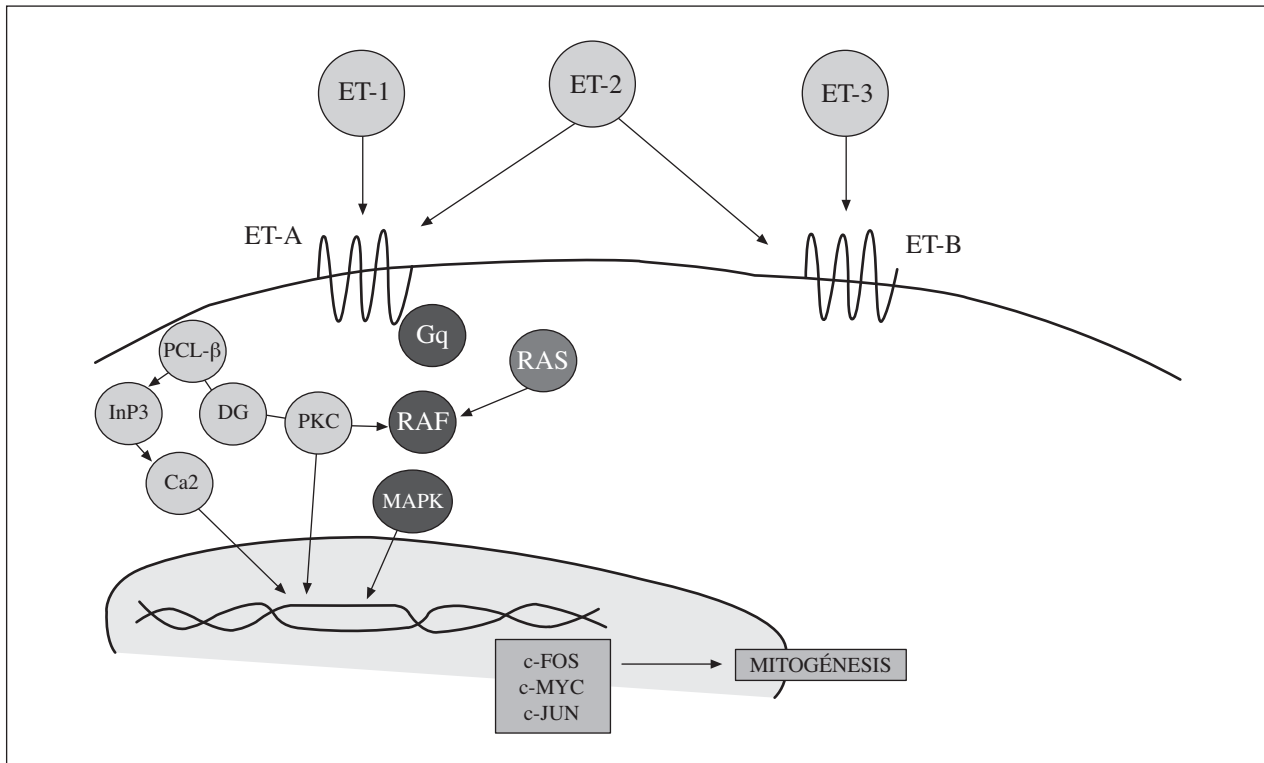


Fig. 1. La unión de la endotelina-1 o endotelina 2 con el receptor de endotelina-A activa a través de una proteína G del complejo intracelular el inicio de la cascada de señalización intracelular. Con la participación de la fosfolipasa C y RAS se continúa la vía de señalización de RAF/MAPK. La movilización intracelular de calcio, la activación de la fosfoquinasa C y activación de MAPK induce la transcripción nuclear de los protooncogenes c-FOS, c-MYC y c-JUN entre otros, responsables del desarrollo de mecanismos celulares favorecedores de la mitogénesis.

en pacientes metastásicos y otro en pacientes con progresión de PSA pero sin evidencia de metástasis. En pacientes metastásicos no se alcanzó el objetivo primario al no evidenciarse diferencias en el tiempo a la progresión (radiológica y clínica) con una hazard ratio de 0,89 (IC95%: 0,76-1,04) (38). El tiempo a la progresión de PSA se prolongó con atrasentan, sin alcanzar la significación estadística y la mediana de supervivencia global fue de 20,5 meses frente a 20,3 meses del grupo placebo. Como datos favorables que argumenten la actividad de este fármaco se pudo ver un incremento de la media de la fosfatasa alcalina ósea menor: 13,2 ng/ml con atrasentan frente a 33,9 ng/ml en el grupo placebo ( $p = 0,001$ ), objetivo secundario del estudio, y un tiempo a la progresión de fosfatasa alcalina ósea de 505 días vs. 254 días, hazard ratio 0,56 (IC95%: 0,42-0,75), también significativo. El estudio no demostró el beneficio esperado en retrasar la progresión de la enfermedad metastásica si bien la mayoría de las progresiones fueron exclusivamente radiológicas en ausencia de progresión clínica, definida en el protocolo como empeoramiento del dolor o evento óseo, y sí se observaron menos progresiones clínicas en los tratados con el fármaco experimental que con placebo: 18,9% vs. 24,9%, hazard ratio 0,74 (IC95%: 0,55-1,00). Se observó también en un análisis del tiempo a la progresión en el subgrupo de pacientes con metástasis óseas una reducción del riesgo de progresión del 19%, hazard ratio 0,813 (IC95%: 0,658-0,965).

En pacientes no metastásicos al igual que en el ensayo previo se observó una tendencia a prolongar el tiempo libre de progresión (clínica y radiológica), con una diferencia no significativa de 93 días favorable a la rama experimental, con un tiempo a la progresión de PSA similar en ambos grupos. A favor del atrasentan fue la diferencia significativa en los marcadores serológicos de actividad con un retraso en el incremento de la fosfatasa alcalina ósea y con una menor velocidad de duplicación de PSA (39). En este ensayo se observó que la aparición de metástasis óseas como primer evento de progresión era menor en el grupo tratado, 36,2% por un 44,3% en la rama placebo, con una diferencia en la mediana de progresión ósea de 250 días, hallazgos que junto a los descritos en el ensayo en pacientes metastásicos fundamentan la tesis de aquellos autores que consideran la utilidad del bloqueo del receptor de endotelina-A principalmente en pacientes con metástasis óseas.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico fase III del Southwest Oncology Group de atrasentan en combinación con docetaxel en pacientes hormono refractarios con metástasis óseas aunque en espera de los resultados definitivos, no se ha demostrado beneficio más allá de una modesta actividad biológica.

Un segundo antagonista del receptor de endotelina-A, el zibotentan, se ha utilizado en el tratamiento del carcinoma de próstata, evidenciando un aumento de la supervivencia frente a placebo en un ensayo fase II con 312 pacientes asintomáticos o moderadamente sintomáticos (sin requerimiento de opiáceos), con enfermedad ósea y no tratados previamente con quimioterapia (40). Se randomizaron en tres ramas a recibir zibotentan 10

mg, 15 mg o placebo con un objetivo primario de tiempo a la progresión (progresión objetiva en lesiones viscerales o clínica con dolor tratado con opiáceos) y objetivos secundarios de progresión de PSA, seguridad y supervivencia global. No se objetivó una diferencia significativa en el tiempo libre de progresión siendo 3,8 meses para zibotentan 15 mg, 4,6 meses en el grupo de 10 mg y 3,7 meses en el grupo placebo, ni diferencias significativas en el tiempo de progresión de PSA. Sin embargo, a pesar de fracasar en el objetivo primario, se observó un aumento significativo de la supervivencia en los pacientes tratados con el fármaco experimental, con medianas de supervivencia global de 23,5, 24,5 y 17,3 meses respectivamente, hazard ratio de 0,65 (IC95%: 0,49-0,86) ( $p = 0,052$ ), para el grupo de 15 mg frente a placebo y HR 0,55 (IC95%: 0,41-0,73) ( $p = 0,008$ ), para el grupo 10 mg frente a placebo. El hallazgo de diferencias en la supervivencia global no asociado a un incremento del tiempo libre de progresión genera cierta controversia en la interpretación de los resultados, destacando que en los pacientes de los que se conoce las terapias posteriores no existen diferencias entre los grupos con la limitación de aproximadamente un 50% de pacientes en los que se desconoce. Los autores sugieren que el problema pueda estar en la combinación de criterios de progresión tradicionalmente utilizado para asegurar la eficacia de citotóxicos y que quizá no sean adecuados para evaluar los nuevos agentes dirigidos a diana. No obstante, la discordancia entre estos dos objetivos quizás se pueda aclarar con los ensayos fase III que se están realizando actualmente.

En cuanto a la toxicidad de los antagonistas de los receptores de endotelina debemos decir que se han mostrado como fármacos seguros en los distintos ensayos realizados, con efectos secundarios característicos por su acción vasodilatadora como edema periférico, cefalea y congestión nasal. Hay que destacar un aumento de insuficiencia cardíaca atribuido al peor manejo del volumen intravascular. Se evidenció también una mayor incidencia de anemia debido a un fenómeno de expansión plasmática y hemodilución (37-40).

#### TRATAMIENTO HORMONAL

Como decíamos al inicio del capítulo, el tratamiento del carcinoma de próstata metastático comienza por la privación de andrógenos, bien por castración quirúrgica o química, interviniendo sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal consiguiendo así bloquear la principal fuente de testosterona (Fig. 2). Desgraciadamente todos estos pacientes van a llegar a ser hormonorefractarios. En el desarrollo de la resistencia al tratamiento hormonal se han visto implicados varios mecanismos con el receptor de andrógenos como protagonista. En primer lugar hay que considerar la producción extragonadal de andrógenos adrenal, periférica y en el propio tejido tumoral, que consiguen estimular al receptor aún en ausencia de la producción gonadal. La aparición de mutaciones proactivadoras del receptor de andrógeno aumentan su sensibilidad no solo a andrógenos, también

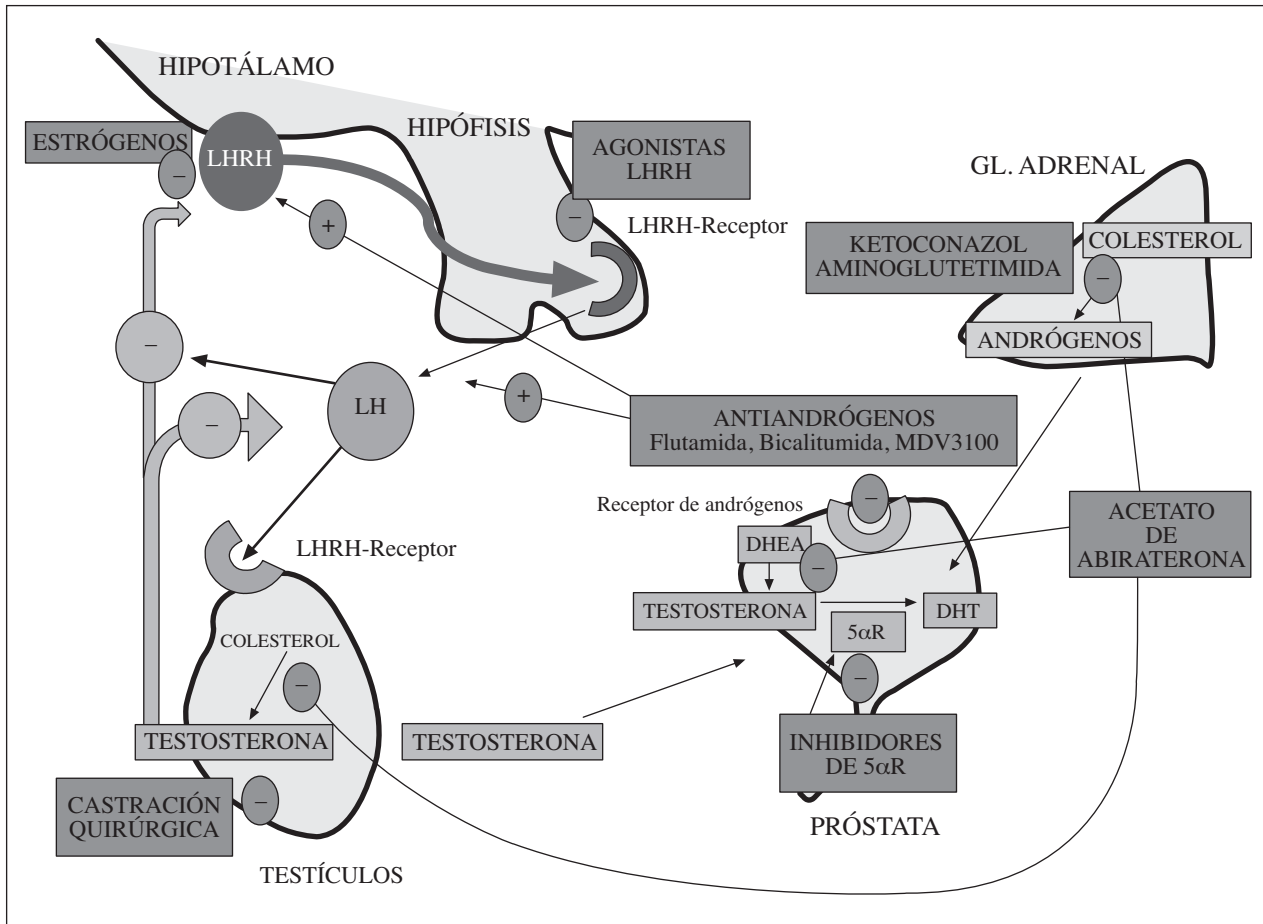


Fig. 2. El objetivo del tratamiento hormonal del carcinoma de próstata es conseguir anular el estímulo de andrógenos sobre las células tumorales. Para ello existen diversas estrategias: Anular la producción de testosterona testicular mediante cirugía o farmacológicamente interfiriendo en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal con análogos de LHRH; anular la producción androgénica adrenal, testicular o periférica a partir de precursores esteroideos y finalmente inhibir la acción a nivel celular compitiendo con los andrógenos en la unión al receptor mediante los antiandrógenos.

a otros esteroides e incluso a antiandrógenos. La ampliación genómica con un aumento del receptor de andrógeno puede ser suficiente para desarrollar una hipersensibilidad a andrógenos que justifique la progresión de la enfermedad con niveles mínimos de testosterona. Por último, hay que destacar la influencia de moléculas reguladoras de transducción de señal como tirosin-kinasas, citocinas y receptores agonistas (41-44). Todos estos mecanismos, por separado o potenciándose conjuntamente, consiguen que la célula tumoral reciba señales proliferativas y antiapoptóticas a través del receptor de andrógeno en presencia de cantidades bajas de andrógenos. El hecho de la necesidad de un ligando permite pensar que en ciertos pacientes se pueda plantear segundas líneas hormonales a pesar del fracaso de la deprivación inicial de andrógenos, si bien el tratamiento con antiandrógenos en los últimos años ha aportado un modesto beneficio en la supervivencia, otros tratamientos hormonales de segunda línea han tenido resultados todavía más modestos (45). Actualmente en esta línea se están desarrollando nuevos agentes como el acetato de abiraterona y el MDV3100 con resultados

optimistas manteniendo la tesis de la posible actividad de los tratamientos hormonales en el paradójicamente llamado carcinoma de próstata hormono resistente.

ACETATO DE ABIRATERONA

La necesidad de bloquear por completo el aporte de andrógenos a las células tumorales del carcinoma de próstata hizo posible el desarrollo del acetato de abiraterona, un inhibidor selectivo e irreversible de la enzima 17-alfa-hidroxilasa/17,29-liasa (CYP17), que cataliza dos reacciones clave en la síntesis de andrógenos y estrógenos a partir de esteroides, tanto en la glándula adrenal como disminuyendo la conversión periférica de testosterona en dihidrotestosterona.

En un primer ensayo fase I con 21 pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, además de establecer 1.000 mg al día como la dosis recomendada, se evidenció una actividad antitumoral con respuestas de PSA (> 50% respecto al valor basal) en el 57% de los pacientes, respuestas objetivas por criterios RECIST en

5 de 8 pacientes con enfermedad medible, así como mejoría clínica con reducción de la ingesta analgésica en 8 de los 11 pacientes evaluables (46). Tras estos resultados se realizó un ensayo fase II como extensión del anterior con 42 pacientes, con una dosis de 1.000 mg al día. El objetivo primario fue la respuesta de PSA y secundarios de respuesta radiológica y cambios en el recuento de células tumorales circulantes (CTCs) (47). Se observó un descenso mayor del 50% sobre la cifra de PSA basal en 28 de 42 pacientes tratados (67%) y de los 24 pacientes con enfermedad medible 9 experimentaron una respuesta parcial por criterios RECIST (37,5%). En relación al recuento de CTCs se observó que 10 de 17 pacientes con recuento mayor de 5 células/7,5 ml experimentaron un descenso respecto a este valor y 12 pacientes experimentaron un descenso > 30% en el recuento, hechos asociados a un mejor pronóstico en estudios previos (48). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 225 días.

En cuanto a la toxicidad destacan los efectos secundarios de un exceso de mineralocorticoides debido a que el bloqueo de CYP17 implica un descenso del cortisol con un aumento secundario de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y el subsecuente aumento de corticosterona y deoxicorticosterona, hecho que previene de la insuficiencia suprarrenal pero implica un aumento de la actividad mineralocorticoide. La hipocalcemia (88%), hipertensión (40%) y sobrecarga hídrica (31%) se manejaron adecuadamente con eplerenona, un antagonista del receptor de mineralocorticoide, y en tres pacientes se requirió la utilización de glucocorticoides.

Otros dos ensayos fase II han publicado resultados dando consistencia a los hallazgos de actividad de la abiraterona, pero a diferencia del anterior se realizaron en pacientes tratados previamente con docetaxel. Reid et al. incluyeron 44 pacientes en su ensayo con 1.000 mg de acetato de abiraterona evaluando la tasa de respuestas de PSA, las respuestas radiológicas y los cambios en recuento de CTCs (49). El 51% de los pacientes experimentaron un descenso de PSA del 50% o superior respecto a su determinación basal, con una mediana de tiempo a la progresión de PSA de 169 días. De los 30 pacientes con enfermedad medible 8 presentaron respuesta parcial por criterios RECIST (27%). En este ensayo también se estudió el efecto sobre el recuento de CTCs, evaluable en 27 pacientes con un recuento basal superior a 5 CTCs/7,5 ml, objetivando un descenso por debajo de ese valor en 11 pacientes (41%), así como un descenso del 30% del recuento en 18 pacientes (67%). En cuanto a la toxicidad nuevamente tenemos que hablar de las consecuencias de un exceso de mineralocorticoides con hipocalcemia (55%), hipertensión (17%) y retención hídrica (15%), tratados con eplerenona y dosis bajas de corticoides, presentando buena respuesta.

El siguiente ensayo fase II, contemporáneo al previo, añadió prednisona 5 mg dos veces al día al tratamiento con abiraterona, justificando su uso en el hiperaldosteronismo (50). Se incluyeron 58 pacientes con carcinoma de próstata metastásico tratados previamente con docetaxel objetivándose en el 43% de ellos un descenso > 50% de la cifra de PSA basal, con una mediana de pro-

gresión de PSA de 169 días. En cuanto a las respuestas objetivas 4 pacientes de 22 con enfermedad medible presentaron una respuesta parcial (18%). Nuevamente se realizó recuento de CTCs, continuando la búsqueda de nuevos marcadores de respuesta que mejoren la fiabilidad del PSA, y de 29 pacientes con una cifra basal de CTCs desfavorable ( $\geq 5$  células/7,5 ml), 10 pacientes presentaron un descenso considerado como de buen pronóstico. La toxicidad es un punto a destacar en este ensayo dado que los pacientes con clínica secundaria a exceso de mineralocorticoides resultó mucho menor que en ensayos previos con un 5% de hipocalcemia, < 5% de hipertensión y 7% de retención hídrica, hecho que hace que se deba considerar el añadir bajas dosis de glucocorticoides en futuros ensayos con abiraterona. Además se sugiere la hipótesis de un posible beneficio al disminuir los corticoides no androgénicos, señalados como posibles activadores del receptor de andrógeno en mecanismos de resistencia a la castración.

#### MDV3100

Otro fármaco que intenta demostrar la posibilidad de tratar con un agente hormonal el teóricamente carcinoma de próstata hormono resistente es el MDV3100, un antagonista del receptor de andrógeno con mayor afinidad que la bicalutamida que impide la traslocación nuclear, unión con DNA y que al contrario que otros antiandrógenos no ejerce actividad agonista parcial. Recientemente se han publicado los resultados del primer ensayo fase I/II con 140 pacientes donde, además de estudiar la seguridad y determinar la máxima dosis tolerable, se evaluó la eficacia del fármaco como respuestas de PSA, respuestas objetivas y cambios en el recuento de CTCs (51). En el ensayo se incluían pacientes en progresión a pesar de la castración hormonal, la mayoría con enfermedad metastásica, excepto 7 de los 140 pacientes sin evidencia de lesiones metastásicas, habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo un 54% de los pacientes. La tasa de respuestas de PSA fue del 62% en los pacientes sin quimioterapia previa y de 51% en los pacientes tratados con quimioterapia previamente, sin hallar diferencias significativas entre ellos. La mediana de progresión de PSA fue de 32 semanas en global, 41 semanas para los no tratados con quimioterapia y 21 semanas para los tratados con quimioterapia, no resultando significativa esta diferencia. Se objetivaron 13 respuestas parciales en los 59 pacientes con enfermedad medible (22%), con una mediana libre de progresión radiológica de 47 semanas (IC95%: 34-no alcanzada). Al inicio del ensayo 51 pacientes presentaban un recuento de CTCs desfavorable, con un descenso por debajo de 5 CTCs/7,5 ml en el 49% de ellos con diferencias significativas entre los que habían recibido quimioterapia y los que no lo habían hecho: 75% vs. 37%. El fármaco presentó una buena tolerancia destacando un 11% de astenia grado 3-4 que aumenta por encima de 240 mg al día, dosis definida como máxima tolerable.

### INMUNOTERAPIA

Una tercera vía de actuación en el tratamiento del CPRC ha sido el desarrollo de tratamientos inmunológicos dirigidos a desarrollar respuestas inmunes frente a las células neoplásicas, estrategia también experimentada en otros tumores sólidos y hematológicos.

#### GVAX

El tratamiento con la vacuna GVAX se basa en la inyección de células tumorales completas con la intención de exponer múltiples antígenos para aumentar las posibilidades de que el sistema inmune del paciente genere una respuesta efectiva. Para generar la vacuna GVAX se cultivan dos líneas celulares tumorales alogénicas de cáncer de próstata, LNCaP y PC-3, y se modifican mediante un vector viral recombinante para secretar un factor estimulador de colonias granulocíticas y de macrófagos (GM-CSF) con el objetivo de aumentar la respuesta inmune tras su administración. En un primer ensayo fase I/II con 80 pacientes divididos en tres grupos en función de intensidad de dosis (baja, intermedia y alta), a pesar de una prácticamente nula tasa de respuestas en cifras de PSA (reducciones > 50%) y no evidenciarse ninguna respuesta parcial por estudios de imagen, se observaron medianas de supervivencia más prolongadas a lo esperado por el nomograma pronóstico utilizado, siendo para los grupos de baja, intermedia y alta dosis 23, 20 y 35 meses, respectivamente. Como toxicidades destacó un 100% de reacciones locales con eritema, induración, prurito o dolor y reacciones sistémicas secundarias a la respuesta inmune como astenia, prurito, tiritona, rash, fiebre, mialgias y artralgias (52).

El hallazgo de medianas de supervivencia global inesperadamente prolongadas junto con la aceptable tolerancia justificaron el desarrollo de dos ensayos clínicos fase III, VITAL-1 que comparaba GVAX frente a docetaxel, y VITAL-2 con GVAX en combinación con docetaxel frente a docetaxel y prednisona.

En el fase III VITAL-1 se comparó GVAX frente al estándar de docetaxel prednisona con el objetivo primario de demostrar un beneficio en la supervivencia global (53). El estudio se interrumpió prematuramente tras un análisis intermedio previsto. Hasta ese momento se habían incluido 626 pacientes hormono resistentes, no tratados previamente con quimioterapia y sin dolor relacionado con el tumor que requiriese opiáceos, administrándose en la rama experimental GVAX 500 millones de células como dosis inicial seguido de 300 millones de células cada 2 semanas durante 13 ciclos seguido de mantenimiento mensual. El análisis de resultados recogidos reflejó una mediana de supervivencia de 20,7 meses para GVAX y 21,7 meses para docetaxel, diferencia no significativa. El ensayo fracasó en su objetivo principal aunque en un análisis del subgrupo con mejor pronóstico según el nomograma Halabi para supervivencia (subgrupo con supervivencia esperada > 18 meses) se producía un cruce en la curva de supervivencia resultando con medianas finales de 29,7 meses para

GVAX y 27,1 meses para docetaxel, reflejando un posible beneficio en este subgrupo seleccionado de pacientes.

Un segundo ensayo fase III, VITAL-2, comparó la combinación de la vacuna GVAX con docetaxel frente al esquema de docetaxel trisemanal y prednisona, nuevamente con el objetivo de demostrar un beneficio en supervivencia global para la rama experimental (54). Este ensayo diseñado para incluir a 600 pacientes se interrumpió prematuramente tras reclutar 408 pacientes debido a un aumento del número de muertes en el grupo experimental. No se objetivaron toxicidades significativas que justificasen la diferencia de muertes y el 85% se atribuyeron al cáncer de próstata. La diferencia en mortalidad se limitó a las muertes por cáncer de próstata y a pacientes con progresión de PSA en el momento del fallecimiento. La supervivencia global resultó significativamente menor en la rama experimental frente a la rama control: 12,2 y 14,1 meses respectivamente, hazard ratio 1,70 (IC95% 1,15-2,53) ( $p = 0,0076$ ).

Tras los resultados de estos dos ensayos fase III el futuro desarrollo de la vacuna GVAX parece cuestionado aunque otras líneas de investigación en inmunoterapia sí se han desarrollado con mayor éxito.

#### SIPULEUCEL-T

La vacuna GVAX no es la única inmunoterapia desarrollada buscando, por un mecanismo diferente, un estímulo del sistema inmune del huésped frente a las células tumorales. En el caso del sipuleucel-T se intenta estimular los linfocitos T ante la fosfatasa ácida prostática que ejerce de antígeno y se expresa en la gran mayoría de los tumores de próstata sin presencia en otros tejidos. Para generar la vacuna se realiza una leucoaféresis de células mononucleares de sangre periférica, incluyendo células presentadoras de antígeno, y se cultiva con una proteína consistente en fosfatasa ácida prostática unida a factor estimulador de colonias granulocíticas. Dos días después se administra la vacuna repitiéndose en tres ocasiones durante un periodo de un mes para completar el tratamiento.

El sipuleucel-T ha demostrado beneficio en la supervivencia global en dos ensayos fase III. En el primero se incluyeron 127 pacientes asintomáticos con carcinoma de próstata metastásico hormono resistente siendo randomizados 2:1 a sipuleucel-T y placebo (55). Se permitía haber recibido tratamiento quimioterápico previo y la presencia de metástasis viscerales se consideró un criterio de exclusión. Se contempló la posibilidad de administrar la vacuna a la progresión en los pacientes del grupo placebo. Tras la progresión el 55,7% de la rama experimental y el 62,8% de la rama placebo recibieron algún tratamiento quimioterápico incluyendo un 35,9% y un 47,6% de docetaxel respectivamente. El ensayo fracasó en su objetivo primario al no demostrar un beneficio en el tiempo libre de progresión, 11,7 semanas para sipuleucel-T y 10 semanas para placebo, hazard ratio 1,45 (IC95%: 0,99-2,11) ( $p = 0,052$ ), sin embargo se observó un aumento significativo en la



supervivencia global con medianas de 25,9 meses y 21,4 meses, respectivamente, hazard ratio 1,70 (IC95%: 1,13-2,56) ( $p = 0,01$ ), manteniendo las diferencias en el análisis multivariable. Como toxicidades más frecuentes, en un gran porcentaje grado 1-2, encontramos tiritonas (59,8%), pirexia (29,3%), temblor (9,8%) y distermia (8,5%), las dos primeras frecuentemente como reacciones infusionales. Se registró un 24% de toxicidades grado 3-4, pero ninguna toxicidad grado 3-4 se presentó en más de un 5% de pacientes.

Este beneficio en la supervivencia encontró consistencia en los resultados de un nuevo ensayo fase III con 512 pacientes de similares características al estudio previo, randomizados igualmente 2:1 a recibir sipuleucel-T frente a placebo (56). En este caso el objetivo primario fue la supervivencia global y el tiempo libre de progresión el objetivo secundario. Se evidenció un aumento de 4,1 meses en supervivencia, con medianas de 25,8 meses para tratados con sipuleucel-T y 21,7 meses para los pacientes que recibieron placebo, hazard ratio 0,78 (IC95%: 0,61-0,98) ( $p = 0,03$ ), sin diferencias significativas en el tiempo libre de progresión (3,7 frente a 3,6, respectivamente). La tasa de reducciones de PSA > 50% fue menor al 3%. A la progresión el 81,8% de la rama experimental y el 73,1% de la rama placebo recibieron algún tratamiento antitumoral posterior, incluyendo docetaxel en un 57,2% y un 50,3%, respectivamente, manteniendo un beneficio significativo en la reducción del riesgo de muerte de un 22% en este subgrupo de pacientes. Un 63,7% de los pacientes tratados inicialmente con placebo recibieron posteriormente sipuleucel-T, contemplado en el protocolo, presentando diferencias en la supervivencia entre los que recibieron la vacuna (23,8 meses) y los que no (11,6 meses). Como era esperado la toxicidad resultó mayor en el grupo experimental destacando tiritonas, pirexia, cefalea, cuadros pseudogripales y mialgias, la mayoría grado 1-2 pero ninguna superó una frecuencia superior al 5% de los pacientes.

Estos dos ensayos reflejan resultados esperanzadores para la inmunoterapia y en la necesidad de buscar tratamientos efectivos y de baja toxicidad en el carcinoma metastásico hormonosensible el sipuleucel-T podría resultar de utilidad en un grupo de pacientes.

## CONCLUSIONES

El carcinoma de próstata metastásico continúa significando un reto para los oncólogos médicos y prueba de ello es el esfuerzo en investigación reflejado en este capítulo. Después de muchos años de fracasos los avances de la última década han significado un importante paso adelante tras el manejo hormonal, dado que hasta la aparición del docetaxel poco se había añadido al beneficio de la castración biológica.

El docetaxel dio sentido a la quimioterapia del cáncer de próstata y con un papel protagonista ha mantenido un monopolio sin comparación en otros tumores. Hoy en día seguimos sin poder negar el beneficio de docetaxel a la progresión a las hormonas pero resulta obligado conocer el abanico de nuevos fármacos en desarrollo,

algunos de los cuales se incorporarán probablemente a la práctica clínica en los próximos años. Entre esta nube de datos procedente de los distintos ensayos comentados lo más importante es reconocer tres vías de actuación sobre esta enfermedad.

En primer lugar encontramos los citotóxicos, indispensables en otros tumores y cuestionados en la próstata, donde buscamos potenciar el beneficio del docetaxel, encontrar la combinación que optimice su eficacia, de momento sin superar su actividad en monoterapia. Lejos de ser conservadores y limitarnos al docetaxel, se explora la utilidad de nuevos agentes como el satraplatin, las epotilonas y sobre todos ellos el cabazitaxel que destaca al haber demostrado aumento de la supervivencia de nuestros pacientes. Al margen de la euforia por esta nueva incorporación no debemos olvidar su toxicidad que limitará su uso, considerando el perfil de pacientes habitual en la próstata, muchos de ellos de edad avanzada y algunos con mal estado general y sintomáticos.

Los buenos resultados obtenidos con sipuleucel-T abren el camino de la inmunoterapia sin olvidar el grupo de pacientes en los que ha demostrado su utilidad, sin enfermedad visceral y mínimamente sintomáticos. Existe gran escepticismo en la oncología médica en torno a la inmunoterapia, apreciándose los efectos de la quimioterapia quizás como más tangibles, aunque nadie duda de la necesidad de buscar tratamientos eficaces de toxicidad moderada o mínima y la inmunoterapia podrá ocupar ese lugar.

Finalmente destacan los nuevos tratamientos hormonales, el acetato de abiraterona y el prometededor MDV3100, en un intento de romper la paradoja del carcinoma de próstata hormono resistente. Un mejor conocimiento de los mecanismos de señalización celular es lo que nos va a permitir inferir sobre los mecanismos de proliferación de las células neoplásicas. Un gran ejemplo son los dos fármacos comentados que han demostrado que el mal llamado carcinoma de próstata hormono resistente continúa siendo manejable mediante una intervención sobre el eje androgénico.

No sería posible definir cuál de estos frentes de actuación resulta más prometedor, de hecho estaríamos haciendo una lectura errónea de la situación actual del tratamiento oncológico si juzgamos estos fármacos como competitivos. Lo realmente interesante es conocer la utilidad de cada uno de ellos para utilizarlos en el paciente y en el momento adecuado ya que probablemente todos tengan un lugar en una enfermedad tan heterogénea como el carcinoma de próstata y quizás algún día, con el aumento de opciones, podamos poner en práctica la durante tantos años prometida medicina a la carta.

## CORRESPONDENCIA:

J. L. González Larriba  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico San Carlos  
Universidad Complutense  
Madrid  
e-mail: gonzalez.hcsc@salud.madrid.org

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*; 2003.
2. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 26; 2008: 1148-59.
3. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14; 1996: 1756.
4. 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* 17; 1999: 2506.
5. Berry W, Dakhil S, Modiano M, et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 168 (6); 2002: 2439-43.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351; 2004: 1502.
7. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26 (2); 2008: 242-5.
8. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351; 2004: 1513.
9. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Annals of Oncology* 15; 2004: 1613-21.
10. Koletsky AJ, Guerra ML, Kronish L: Phase II study of vinorelbine and low-dose docetaxel in chemotherapy naïve patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer J* 9: 286; 2003: 92.
11. Di Lorenzo G, Pizza C, Autorino R, et al. Weekly docetaxel and vinorelbine (VIN-DOX) as first line treatment in patients with hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 46 (6); 2004: 712-6.
12. Di Lorenzo G, Autorino R, Perdonà S, et al. Docetaxel, vinorelbine, and zoledronic acid as first-line treatment in patients with hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Eur Urol* 52 (4); 2007: 1020-7.
13. Hahn NM, Marsh S, Fisher W: Hoosier Oncology Group randomized phase II study of docetaxel, vinorelbine, and estramustine in combination in hormone-refractory prostate cancer with pharmacogenetic survival analysis. *Clin Cancer Res* 12 (20), 2006.
14. Ferrero JM, Chamorey E, Oudard S, et al. Phase II trial evaluating a docetaxel-capecitabine combination as treatment for hormone-refractory prostate cancer. *CANCER* 107 (4), 2006.
15. Kolodziej M, Neubauer MA, Rousey SR, et al. Phase II trial of docetaxel/capecitabine in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer. Sep*; 5(2); 2006: 155-61.
16. Oh W, Halabi S, Kelly WK, et al. A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer and Leukemia Group B 99813. Cancer* 98 (12), 2003.
17. Kikuno N, Urakami S, Nakamura S, et al. Phase-II study of docetaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *European Urology* 51; 2007: 1252-8.
18. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 112 (3), 2008.
19. Cabrespine A, Guy L, Khenifar E, et al. Randomized phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 67 (2); 2006: 354-9.
20. Petrioli R, Paoletti L, Francini E, et al. Weekly docetaxel and epirubicin in treatment of advanced hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 69 (1); 2007: 142-6
21. Neri B, Molinara E, Pantaleo P, et al. Weekly administration of docetaxel and epirubicin as first-line treatment for hormone-refractory prostate carcinoma. *Oncol Res* 17 (11-12): 565-70, 2009.
22. Ning YM, Arlen PM, Gulley J, et al. Phase II trial of bevacizumab, thalidomide, docetaxel, and prednisone in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 28; 2008: 2070-6.
23. Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: A phase II study. *Eur Urol* 54; 2008: 1089-96.
24. Kelly WK, Halabi S, Carducci MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. *J Clin Oncol* 28:18s, 2010.
25. Latif T, Wood L, Connell C, et al. Phase II study of oral bis (aceto) ammine dichloro (cyclohexamine) platinum (IV) (JM-216, BMS-182751) given daily in hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Invest New Drugs* 23 (1); 2005: 79-84.
26. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, et al. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 68 (1), 2005.
27. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: The SPARC Trial. *J Clin Oncol* 27 (32), 2009.
28. Galsky M, Small EJ, Oh WK, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 23; 2005: 1439-46.
29. Hussain M, Tangen CM, Lara PN, et al. Ixabepilone (epothilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naïve patients with hormone-refractory prostate cancer: A southwest oncology group trial S0111. *J Clin Oncol* 23; 2005: 8724-9.
30. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 110 (3); 2007: 556-63.
31. Beardslley EK, Saad F, Eigel B, et al. A phase II study of patupilone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) who have progressed after docetaxel. *J Clin Oncol* 27 (155); 2009: 5139.
32. De Souza PL, Mellado B, Pfister C, et al. Randomized phase II trial of patupilone plus prednisone versus docetaxel plus prednisone in patients with chemotherapy-naïve, metastatic, castrate-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 28 (15); 2010: 4553.
33. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TRO-PIC). *J Clin Oncol* 28 (15); 2010: 4508.
34. Levin ER: Endothelins. *N Engl J Med* 333; 1995: 356-63.
35. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1; 1995: 944-9.
36. Gohji K, Kitazawa S, Tamada H, et al. Expression of endothelin receptor A associated with prostate cancer progression. *J Urol* 165; 2001: 1033-6.
37. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al. Effect of endothelin- A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 21; 2003: 679-89.

38. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 110; 2007: 1959-66.
39. Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 113; 2008: 2478-87.
40. James ND, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *European Urology* 55; 2009: 1112-23.
41. Scher HI, Sawyers CL: Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 23; 2005: 8253-61.
42. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 68; 2008: 4447-54.
43. Buchanan G, Yang M, Cheong A, et al. Structural and functional consequences of glutamine tract variation in the androgen receptor. *Hum Mol Genet* 13; 2004: 1677-92.
44. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 10; 2004: 33-9.
45. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 355 (9214); 2000: 1491-8.
46. Attard G, Reid A, Yap T, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer (CRPC) commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 26; 2008: 4563-71.
47. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 27; 2009: 3742-8.
48. De Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 14; 2008: 6302-9.
49. Reid AHM, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 28; 2010: 1489-95.
50. Danila DC, Morris MJ, De Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28; 2010: 1496-501.
51. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 375; 2010: 1437-46.
52. Higano CS, Corman JM, Smith DC, et al. Phase 1/2 Dose-escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 113; 2008: 975-84.
53. Higano C, Saad F, Somer B, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer vs docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol (2009 Genitourinary Cancer Symposium); Abstract # LBA150*.
54. Small E, Demkov T, Gerritsen WR, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel vs. docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol (2009 Genitourinary Cancer Symposium); Abstract # 7*.
55. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 24; 2006: 3089-94.
56. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363; 2010: 411-22.

# Cáncer de próstata. Tratamiento hormonal

J. RIOJA, L. A. RIOJA

*Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento hormonal es uno de los pilares terapéuticos más importantes en el tratamiento del cáncer de próstata.

**Material y métodos:** Realizamos una revisión no sistemática de la literatura en tratamiento hormonal y cáncer de próstata. Las palabras clave (Mesh) utilizadas en la búsqueda a través de las bases Medline, Embase y Cochrane fueron cáncer de próstata, orquiectomía, estrógenos, análogos LH-RH, antagonistas LH-RH, antiandrógenos, inhibidores de la 5-alfa reductasa. Así como de sus combinación, excluyendo los tratamientos hormonales neo-adyuvantes y adyuvantes de radioterapia y/o cirugía.

**Resultados:** Desglosamos los objetivos y beneficios de estos tratamientos, tanto de las múltiples opciones farmacológicas y quirúrgicas, así como de sus combinaciones. Analizando los mecanismos fisiopatológicos del tratamiento hormonal en cáncer de próstata

**Conclusiones:** El tratamiento hormonal sigue siendo el tratamiento de elección en tumores localmente avanzados y/o metastáticos.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata. Tratamiento hormonal. Orquiectomía. Estrógenos. Análogos LH-RH. Antagonistas LH-RH. Antiandrógenos.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Hormonal treatment is one of most important therapeutic cornerstone in prostate cancer*

**Material and methods:** *A non-structured review of the literature concerning prostate cancer and hormonal treatment was conducted. Key words were matched throughout Medline, Mesh and Cochrane databases: Prostate cancer, orchiectomy, estrogens, LH-RH analogues, LH-RH antagonist, anti-androgens, and 5- $\alpha$  reductase inhibitors. As well their combinations, excluding neo-adjuvant and adjuvant therapies with external beam radiation and/or surgery.*

**Results:** *We expose the objectives and benefits of this treatments, both the multiple pharmacological or surgical options, and their combinations. Analyzing the physiopathologic mechanisms of hormonal treatment in prostate cancer.*

**Conclusions:** *Hormonal treatment is, still, the treatment option for those patients with locally advanced or/and metastatic prostate cancer.*

**KEY WORDS:** *Prostate cancer. Hormonal treatment. Orchiectomy. Estrogens. LH-RH analogues. LH-RH antagonist. Anti-androgens.*

## INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, la mayoría de los cánceres de próstata son, al menos inicialmente, endocrino dependientes. Evidenciado mediante la mejoría sintomatológica de la enfermedad metastática o de la obstrucción ureteral, descenso del volumen tumoral y una disminución de los marcadores tumorales en suero.

Nesbit y Baum (1) demostraron inicialmente en un estudio cooperativo con 1.818 pacientes, que aproximadamente un 30% de los pacientes con metástasis no presentaban respuesta clínica de los signos y síntomas a la castración y/o tratamiento con estrógenos, mientras que un 70% sí que experimentaban una mejoría.

Las observaciones de que esa respuesta favorable al tratamiento endocrino era temporal, fue confirmada por

estudios posteriores (2). Las observaciones clínicas y los estudios experimentales en modelos animales que imitan cánceres de próstata humanos, son compatibles con la presencia en el mismo tumor de poblaciones celulares hormono dependientes y hormono independientes. Sin embargo, y a pesar del avance del conocimiento científico, el origen de las poblaciones hormono independientes sigue sin esclarecerse.

Kolmer y Sadar (3,4) publicaron a finales de los 90, unas revisiones sobre las alteraciones moleculares relacionadas con la transición a la hormono-independencia. Debido a la presencia de poblaciones celulares hormono independientes, la cura del cáncer de próstata mediante tratamiento hormonal es improbable, aunque se han documentado supervivencias de hasta 10 y 15 años después del diagnóstico del cáncer de próstata metastático (5,6).

El tratamiento endocrino "Hormonal" del cáncer de próstata fue establecido después del trabajo de Huggins y Hodges (7) donde demostraron que tanto la castración como el empleo de dietilestilbestrol (DES) eran efectivos en la mejora sintomatológica del cáncer de próstata, y que el efecto podría relacionarse con la disminución de las fosfatasa ácida y alcalina en suero. Este descubrimiento, resultado de una investigación sobre la dependencia hormonal de la próstata del perro y de cuidadosos estudios morfológicos, fue distinguido con el premio Nobel.

El objetivo de la presente revisión científica y bibliográfica, tras la primera década del siglo XXI, es partiendo de estos hechos biológicos, adecuar las evidencias actuales al perfil de los pacientes que diagnosticamos y seguimos estos años, tanto cuando están más avanzados de lo que permiten cubrir los tratamientos locales de intención curativa (cirugía y radioterapia) como en la progresión de los mismos cuando se produce.

En un escenario, en el que el hallazgo del PSA (8) y su aplicación en los programas de diagnóstico precoz y screening (9,10) han confirmado una práctica clínica en el cáncer de próstata, distinta de las décadas de los años 80 y 90, a favor de un diagnóstico inicial de cánceres órgano confinados.

#### FUENTES DE ANDRÓGENOS Y MECANISMOS DE DEPRIVACIÓN DE LOS MISMOS

La mayor fuente de andrógenos en el hombre son las células de Leydig localizadas en los testículos. La producción testicular del mayor andrógeno circulante, la testosterona, supone cantidades de entorno a 6,6 mg/día, lo que supone una concentración en plasma de  $5,72 \pm 1,35$  ng/ml ( $19,8 \pm 4,7$  nmol/l) en adultos. Después de la castración, la testosterona plasmática disminuye hasta un 5%. La testosterona restante proviene de la producción de andrógenos de glándula suprarrenal, los cuales pueden ser metabolizados a testosterona o  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) el andrógeno más potente a nivel prostático. La DHT deriva de la testosterona a través de una reducción  $5\alpha$  de las enzimas  $5\alpha$ -reductasa tipo 1 y 2. La actividad biológica de los andrógenos se determi-

na por su afinidad por el receptor de andrógenos (AR), la cual es unas siete veces más potente para la DHT que para la testosterona. Los andrógenos adrenales son bastante débiles y pueden ser metabolizados en la próstata y fuera de ella, por las enzimas  $17\beta$ -hidroxiesterol-des-hidrogenasa y por la  $5\alpha$ -reductasa (2).

La producción de andrógenos en las células de Leydig y en las glándulas adrenales está regulada por control hipotálamo-hipofisario, a través de la hormona luteinizante (LH) la corticotropa (ACTH) (Fig. 1).

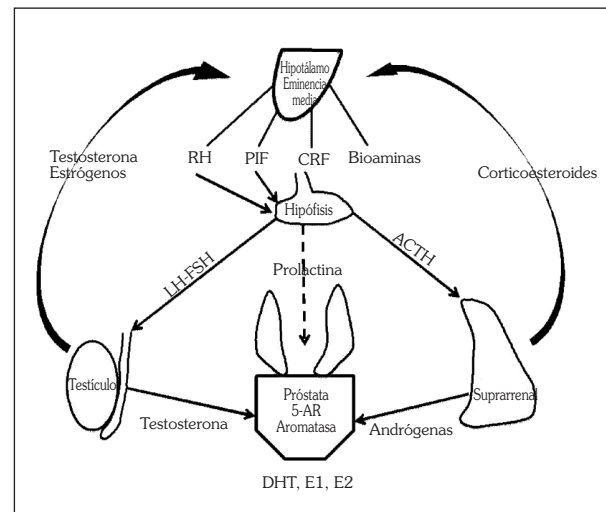


Fig. 1. Esquema de la regulación del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal-testículo.

La acción de los andrógenos en la célula diana está mediada por el AR. El complejo AR-esteroide se une a puntos específicos del ADN, que llevan a la transcripción. Sin la unión del AR, las hormonas esteroideas no pueden realizar su función, las mutaciones en el sitio de unión de la molécula del AR pueden prevenir la transcripción y alterar la función de las anti-hormonas. La unión de los andrógenos al AR es una diana para los antiandrógenos.

A continuación se describen los siguientes mecanismos y principios activos por los que se puede conseguir una privación androgénica en la célula diana:

- Castración quirúrgica.
- Castración médica: estrógenos, análogos LH-RH, agonistas y antagonistas.
- Bloqueantes androgénicos en la célula diana: antiandrógenos esteroideos y anti-andrógenos puros.
- Inhibidores  $5\alpha$ -reductasa.

#### OBJETIVOS, PASADOS Y PRESENTES, DEL TRATAMIENTO HORMONAL

En el pasado no muy lejano, el tratamiento hormonal se reservaba para pacientes con cáncer de próstata metastático y localmente avanzado no tributarios de tra-

tamiento con intención curativa. Analizando los objetivos de esta modalidad terapéutica, hay que tener varias consideraciones en este aspecto.

El tratamiento hormonal no se considera un tratamiento curativo, pues aunque excepcionalmente se pueda citar casos singulares de control, y la prolongación de la vida con este tratamiento, asiladamente, es dudosa y limitada. No actúa a nivel local, sino a nivel central, sobre un mecanismo regulador de la misma. Siendo sus efectos secundarios relevantes en pacientes añosos, y aceptables para paliar los síntomas y retrasar la progresión (11).

En las últimas décadas se han producido un significativo número de cambios que necesitan replantear y reorientar el tratamiento hormonal, por tres hechos:

— Valoración de la calidad de vida, es en estos momentos medible mediante el empleo de escalas de salud generales, y específicas para diversas enfermedades. Y replanteamiento del tratamiento en determinados pacientes avanzados.

— El empleo rutinario del antígeno prostático específico (PSA) para el diagnóstico precoz y screening en muchos países, ha conducido un drástico cambio en la distribución por estadios en el diagnóstico, fundamentalmente a expensas de estadios localizados. E indicador y marcador de la respuesta al tratamiento

— La tercera variable es, derivada de estos cambios epidemiológicos y de diagnóstico en momentos más precoces de su historia natural, con más pacientes en estadios precoces tributarios de tratamientos de intención curativa, en los que el 10-15% progresa primero bioquímicamente y luego clínicamente, con opción de manipulación hormonal.

Así como pacientes de “alto riesgo” donde el concepto multimodal o asociación de tratamientos puede encontrar su oportunidad (cirugía, radioterapia, tratamiento hormonal).

Estos son los puntos abiertos en los objetivos actuales del tratamiento hormonal:

- Preservación calidad de vida.
- Monitorización de la respuesta al mismo con el PSA.
- Tratamiento tras progresión bioquímica de tratamientos de intención curativa.
- Enfoques multimodales en cánceres de “alto riesgo”.

#### PSA COMO FACTOR PRONÓSTICO, CRITERIO DE RESPUESTA Y PROGRESIÓN

El PSA, aparte de su importancia en el diagnóstico precoz y exclusión de enfermedad metastática, es un predictor de respuesta y progresión en casos de enfermedad avanzada sometidos a tratamiento hormonal y otros tratamientos (12).

Varias definiciones de nadir, en tratamiento hormonal, a tres y seis meses, han sido utilizadas así como varias definiciones de progresión han sido evaluadas para establecer el papel del PSA como predictor.

De manera unánime se ha establecido una correla-

ción entre la respuesta del PSA al tratamiento hormonal y la progresión y/o supervivencia (13-17). Tradicionalmente se han utilizado periodos de tiempo de 3 a 6 meses, y PSA Nadir de 1, 4 ó 10 ng/ml. En el análisis del protocolo 30872 de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-GU) (18) niveles de PSA por debajo de 10 ng/ml a seis meses resultó ser el mejor punto de corte, observando una respuesta en el 67,7% de los pacientes con una Hazard ratio de muerte del 0,52 (IC 95% 0,38-0,71).

El valor del PSA como predictor de progresión en pacientes sometidos a tratamiento hormonal ha sido objeto de múltiples investigaciones. De nuevo los resultados del protocolo de la EORTC-GU 30872 (18) en el cual seis definiciones de progresión bioquímica (PSA) fueron evaluadas, resultando el mejor parámetro un incremento del PSA en un 30% en valores mayores de 4 ng/ml. De 284 pacientes en riesgo, 186 se agruparon en este grupo, con un seguimiento medio de 5,1 años, el riesgo relativo de morir era 2,63 veces superior (IC al 95%: 1,87-3,7), con esta definición sólo 42 de 186 pacientes (22%) mostraron progresión clínica sin progresión de PSA (18).

#### BENEFICIOS, LÍMITES Y FACTORES INFLUYENTES DEL TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento hormonal es un tratamiento no curativo (12), elimina los síntomas en aquellos pacientes con mayor sintomatología, prolonga el tiempo a progresión clínica, y posiblemente aumente la supervivencia en algunos pacientes. El tratamiento hormonal presenta unos efectos secundarios, que en el caso de la castración son de un climaterio precoz. De los diversos tratamientos explicaremos sus efectos correspondientes al hablar de ellos.

#### CAMBIO DE LOS PACIENTES

Con el incremento de los pacientes diagnosticados de manera precoz, con enfermedad localizada y la capacidad de un instrumento extremadamente sensible (PSA), para monitorizar la progresión, las indicaciones del tratamiento hormonal han aumentando, incluso para aquellos pacientes quienes, en base a la historia natural de la enfermedad, tienen varios años por delante sin una progresión clínica y/o sintomática evidente (19).

El periodo de tratamiento hormonal en caso de metástasis se considera compatible con una supervivencia de 2,5 a 3,5 años, debido en parte a la severidad de sus efectos secundarios. Mientras que se ha estimado su efecto en tratamientos adyuvantes de unos 5 años aproximadamente (20).

#### SUPERVIVENCIA

Existe un acuerdo general que el objetivo más importante y relevante de los tratamientos oncológicos es

umentar la supervivencia. En el cáncer de próstata la supervivencia global se ve sesgada por el hecho que las enfermedades intercurrentes, así como mortalidad por otras enfermedades son frecuentes en este grupo de pacientes, por lo que parece obvio reemplazar, el término supervivencia global por supervivencia cáncer específica

Los factores influyentes en la respuesta y en la duración dependen de:

—La testosterona previa que influye tanto en la supervivencia como en el periodo libre de enfermedad (21).

—La proporción de receptores androgénicos (22).

—La expresión de bcl-2 (relacionado directamente con la hormono-resistencia).

—La presencia de células neuroendocrinas (tinción enolasa neuron-específica) se asocia a pacientes que morirán en los inmediatos 4 años, mientras los tumores que no las expresan sobreviven en el 90% en 6 años (23).

#### TIPOS DE TRATAMIENTO HORMONAL

La supresión androgénica puede obtenerse por medio de:

—Supresión de la secreción testicular de andrógenos bien por castración quirúrgica o médica.

—Inhibir la acción de los andrógenos circulantes al nivel de los receptores en las células prostáticas utilizando compuestos competitivos, conocidos como anti-andrógenos.

—Inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa.

#### TERAPIA DISMINUCIÓN DE TESTOSTERONA (CASTRACIÓN QUIRÚRGICA)

##### Nivel de castración

La castración quirúrgica se sigue considerando el “estándar de oro” frente al que el resto de tratamientos se comparan. La exéresis de la fuente testicular de andrógenos conlleva un descenso de los niveles de testosterona y produce una situación de hipogonadismo, aunque persista un nivel muy bajo de testosterona, conocido como “nivel de castración” (24,25) (Tabla I).

El nivel de castración estándar es < 50 ng/dl, definido hace más de 40 años, cuando la determinación de testosterona era muy limitada. Sin embargo, en la actualidad y con los métodos de quimioluminiscencia, el valor medio de testosterona después de la castración quirúrgica es de 15 ng/dl (26). Lo que ha llevado a una revisión del nivel de castración, que para algunos autores es < 20 ng/dl, otros establecen en 32 ng/dl el nivel más adecuado para evitar escapes de testosterona (27).

##### Orquiectomía bilateral

Tanto la orquiectomía total como sub-albugínea, son técnicas simples y casi exentas de complicaciones, realizables fácilmente bajo anestesia local (28). Siendo el

TABLA I

NIVELES DE CASTRACIÓN COMPARANDO NORMALIDAD CON CASTRACIÓN QUIRÚRGICA O QUÍMICA CON DES

| Modalidad terapéutica         | Testosterona plasmática (ng/ml)        | Tiempo al Nadir      |
|-------------------------------|--|----------------------|
| Niveles normales              | 6,11 $\pm$ 18,2<br>(2 $\pm$ 10 nmol/l) |                      |
| Castración quirúrgica         | 0,2 (< 2,0 nmol/l)                     | 8,6 $\pm$ 3,2 horas  |
| Dietilstilbestrol<br>1 mg/día | 0,8                                    | Testado al 7º día    |
|                               | 0,75                                   | Testado al mes       |
| 3 mg/día                      | 0,2-0,5                                | 38,3 $\pm$ 15,5 días |

método que con mayor rapidez alcanza niveles de castración quirúrgica en menos de 12 horas.

La mayor desventaja de la orquiectomía es el efecto psicológico, pues algunos hombres lo consideran un asalto inaceptable a su masculinidad. A su vez, es irreversible y no permite tratamientos intermitentes. Su aplicación ha disminuido debido a la aparición de modalidades farmacológicas con eficacia similar. (29)

#### CASTRACIÓN QUÍMICA

##### Estrógenos

Tienen diversos mecanismos de acción:

—Inhibir (*down-regulation*) la secreción de LHRH.

—Inactivación de los andrógenos.

—Supresión directa de la función de las células de Leydig.

—Citotoxicidad directa del epitelio de la próstata (*in vitro*) (30).

El fármaco utilizado es Diestilstilbestrol (DES). Los estudios iniciales de la VACURG (Veterans Administration Co-operative Urological Research Group) (31) utilizaron dosis de 5 mg/día, pues era la dosis utilizada en el BAC, sin embargo esta dosis presentaba una altísima morbi-mortalidad, debido a su primer paso hepático y la formación de metabolitos trombogénico. Por lo que se redujo la dosis: 1-3 mg/día (dosis necesaria para tener niveles de testosterona de castración y efectos indeseables cardio-circulatorios relativamente tolerables) (32). Aunque la eficacia es similar a la castración, su utilización clínica es muy limitada por sus efectos cardiovasculares indeseables, salvo que se utiliza la vía parenteral que evita el paso por sistema porta del hígado y disminuye los metabolitos responsables, y fármacos cardio protectores.

La aparición de los agonistas LH-RH y de los anti-andrógenos han disminuido la aplicación de esta opción terapéutica, aunque se ha visto un interés renovado debido a:

—Los agonistas LH-RH presentan unos significativos efectos secundarios y su uso prolongado es muy

caro, mientras que los estrógenos no producen disminución de masa ósea ni deterioro cognitivo (33).

—En ensayos clínicos fase II con pacientes con cáncer de próstata hormono refractario, el tratamiento con estrógenos (DES, DES-difosfato) han inducido respuestas bioquímicas de hasta un 86% (24,25).

—Se ha descubierto un nuevo receptor estrogénico- $\beta$  que posiblemente esté involucrado en la oncogénesis prostática (30,34).

El estudio 5 del Grupo de Estudio Escandinavo de Cáncer de Próstata, aleatorizando a más de 900 pacientes con cáncer de próstata metastático, comparando estrógenos parenterales (poliestradiol fosfato) con BAC (orquiectomía o análogo LH-RH con flutamida) no encontró diferencias significativas en la supervivencia cáncer específica ni global, mientras que el grupo estrogénico no presentó un incremento de la mortalidad cardiovascular (35,36).

#### *Análogos (agonistas) de LH-RH*

Obtenidos de la sustitución en el decapeptido de la glicina de la posición 6 por leucina.

Análogos de LH-RH de acción prolongada (buseralina, goseralina, leuprorelina y triptorelina) han sido los fármacos utilizados en cáncer de próstata avanzado durante más de 15 años y constituyen el tratamiento más importante de privación androgénica (37,38).

Tienen una intensa actividad caracterizada por un bloqueo de la síntesis de LH y testosterona después de haber producido en la primera semana una elevación de las mismas (efecto “flare” en los primeros días de su administración) (39). Con este tratamiento se consigue el mismo efecto que con la castración pero requiere que una semana antes de su inicio, el paciente sea tratado con antiandrógenos para evitar el efecto “flare”.

Mecanismo de acción: la exposición crónica a los agonistas LH-RH resulta en una disminución de los receptores de LH-RH. Esto suprime la secreción pituitaria de LH y FSH y la producción de testosterona disminuye a niveles de castración en 2-4 semanas (40,41). Sin embargo entorno a un 10% de pacientes fracasan en conseguir niveles de castración con análogos de LH-RH. En tratamientos prolongados con análogos, se producen escapes significativos de testosterona, que pueden beneficiarse de un BAC (27).

En un metaanálisis reciente, evaluando la terapia única de privación androgénica en cáncer de próstata avanzado, demostró que los agonistas LH-RH tienen una eficacia similar a la castración quirúrgica y los estrógenos (DES) (42). Estos hallazgos cuestionan el impacto clínico de la definición del nivel de castración de testosterona de 20 ng/dl y 50 ng/dl, a su vez, y aunque basados en comparaciones indirectas, los agonistas LH-RH parecen tener una eficacia similar independientemente de su formulación.

El efecto “flare” clínico, debe diferenciarse del “flare” bioquímico, más común, e incluso de la progresión radiológica asintomática. En una reciente revisión, se identifican como pacientes en riesgo del efecto “flare”

clínico a aquellos con alto volumen tumoral, sintomáticos, enfermedad ósea, que suponen un 4-10% de los pacientes con enfermedad metastática (M1). El tratamiento concomitante con antiandrógenos disminuye la incidencia de progresiones clínicas, pero no anula completamente la posibilidad de su aparición. Los antiandrógenos deberán empezarse al mismo tiempo que el análogo y continuarse durante 2 semanas más (24,25).

Por el contrario en pacientes con compresión espinal, otras estrategias como la castración quirúrgica o antagonistas LH-RH deben contemplarse. Salvo en este grupo de pacientes, el efecto del “flare” clínico es desconocido.

#### *Antagonistas de la LH-RH*

Al contrario que los agonistas, los antagonistas se unen de manera directa y mediante inhibición competitiva a los receptores LH-RH a nivel hipofisario. El efecto es una rápida disminución de LH, FSH y testosterona sin ningún efecto “flare”, resultando de este mecanismo de acción que hace más atractivo a los antagonistas.

Muchos antagonistas se han asociado con graves efectos secundarios, debido sobre todo a la liberación de histamina.

#### *ABARELIX*

Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos, multicéntricos, aleatorizados fase III comparando Abarelix con agonistas LH-RH (acetato de leuproleína) (43) y con BAC (44) en pacientes con cáncer de próstata metastático o recurrencia. Ambos ensayos no demostraron ninguna diferencia en la consecución ni mantenimiento de los niveles de castración ni en la reducción del PSA. El efecto “flare” no se observó en el brazo de abarelix, y globalmente la aparición de efectos adversos fue similar en todos los brazos. Información sobre supervivencia y seguridad a largo plazo no está todavía disponible. La US Food and Drugs Administration (FDA) ha aprobado el empleo del Abarelix para su uso clínico pero sólo en cánceres metastáticos y sintomáticos para los cuales no hay otra alternativa (45).

#### *DEGARELIX*

Es otro antagonista LH-RH que ha demostrado unos resultados preliminares muy prometedores con formulaciones mensuales subcutáneas. En un ensayo fase II (46) aleatorizado, con diseño de no inferioridad y búsqueda de dosis (n = 610) comparando dos dosis de Degarelix con inyecciones mensuales de 7,5 mg de acetato de leuproleína (47). El estudio demostró que la dosis inicial debería ser de 240 mg el primer mes, seguido de inyecciones mensuales de 80 mg. Más del 95% de los pacientes conseguía niveles de castración al tercer día después del inicio del tratamiento, lo que se asociaba con un descenso del PSA más precoz (día 14), no se



observaron reacciones adversas medicamentosas. El mayor objetivo terapéutico (niveles de testosterona < 0,5 ng/ml en todos los controles mensuales) se consiguió en los tres brazos del estudio durante un año. El mayor y más común de los efectos secundarios del Degarelix fue el dolor en la zona de la inyección (40% de los pacientes, después de la primera inyección).

De manera global esta “nueva” familia de agentes terapéuticos, parece prometedora, pero sus ventajas frente a los agonistas LH-RH están lejos de ser demostradas. Se necesitan más estudios para confirmar el, preliminar, aumento de la eficacia observado comparado con leuproleína. Su utilización está limitada a formulaciones mensuales, comparado con leuproleína con formulaciones trimestrales o semestrales. La eliminación del efecto “flare” inicial es significativo en monoterapia en pacientes metastáticos sintomáticos. La eficacia a largo plazo tiene que ser demostrada, con la mayoría de ensayos limitados a un año de seguimiento.

### Antiandrógenos

Los antiandrógenos compiten a nivel del núcleo de la célula prostática con la testosterona y la DHT, promoviendo la apoptosis e inhibiendo el crecimiento del cáncer de próstata (48).

Son de dos tipos: puros y esteroideos. El más viejo en el mercado es el acetato de ciproterona (ACP), un antiandrógeno esteroideo, con algunas propiedades de gestágeno. Inhibe a nivel del diencéfalo la síntesis de LH-RH y actúa a nivel celular inhibiendo la acción de la testosterona.

### ANTIANDRÓGENOS ESTEROIDEOS

Son compuestos sintéticos derivados de la hidroxiprogesterona, que además de bloquear los receptores androgénicos periféricamente, tienen propiedades progestacionales, inhibiendo la liberación de gonadotropinas (LH-RH) a nivel diencefálico y suprimen la actividad a nivel suprarrenal.

Como el mayor efecto de los antiandrógenos esteroideos es disminuir los niveles de testosterona, el efecto secundario más importante es la pérdida de libido y disfunción eréctil, mientras que la ginecomastia es más rara. Los efectos no farmacológicos son la toxicidad cardiovascular (4-40% para ACP) y hepatotoxicidad. (24).

—*Acetato de ciproterona (ACP)*. ACP fue el primer antiandrógeno en ser autorizado y el más utilizado globalmente, sin embargo es el menos estudiado, con preguntas sin responder respecto a su dosis óptima, y comparaciones con otras formas de castración.

Tan sólo un ensayo clínico comparó ACP con otras formas de tratamiento hormonal. Se observó una peor supervivencia global en los pacientes en tratamiento con ACP frente a goserelina o DES, pero cuando se ajustó el análisis a variables clínicas, no se evidenció esas diferencias (49).

El único estudio comparativo de ACP es de la EORTC-GU, donde lo compara con flutamida en cáncer de próstata metastático. No observándose diferencias en la supervivencia cáncer específica ni supervivencia global (50).

Como no existen estudios comparando dosis de ACP en monoterapia, la mejor dosis sigue siendo desconocida. Aunque tiene una vida media de 31-41 horas, normalmente se administra en dos o tres dosis fraccionadas de 100 mg cada una (24,25,51).

—*Acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona*. Existe muy poca información disponible respecto a estos dos componentes. Estudios iniciales con acetato de megestrol evidenciaron una mejoría sintomática y un beneficio de una respuesta clínica parcial, tanto en tumores metastáticos (52-54) no tratados como en hormono refractarios. En un estudio más reciente no se observó una respuesta dosis dependiente (55). Tan sólo un estudio aleatorizado, de la EORTC-GU, evaluó la efectividad de la medroxiprogesterona como tratamiento primario en cáncer metastático, en el que se aleatorizaron 236 pacientes a ACP, DES y medroxiprogesterona. Aunque no se observaron diferencias en las supervivencias cáncer específica y global, el grupo de medroxiprogesterona tenía una peor evolución y una supervivencia más corta y menor tiempo a progresión (56).

### ANTIANDRÓGENOS PUROS NO ESTEROIDEOS

El uso de los antiandrógenos puros en monoterapia ha sido promovido en base a la mejora de la calidad de vida (QoL) y la compliance comparada con la castración. Al no suprimir la secreción de testosterona secreción se promulgaba que la libido, estatus físico global y densidad de mineralización ósea están preservadas (57). Los antiandrógenos puros (*flutamida, nicalutamida*) sólo actúan a nivel celular, no disminuyen los niveles séricos de testosterona y aunque se ha dicho típicamente que la mayor parte de los pacientes no modifican libido y potencia, se describe un 40% de ginecomastia con flutamida por elevación estrogénica y sólo el 20% conserva la erección espontánea y es capaz de mantener relaciones en dos años (58).

—*Nicalutamida*. No hay ensayos comparativos de nicalutamida en monoterapia con castración o con otros anti-andrógenos (59). Tan sólo se ha llevado a cabo un estudio no comparativo que incluía 26 pacientes M1, que se sometieron a un tratamiento con Nicalutamida 100 mg tres veces al día, observándose una respuesta objetiva en 38,5% de los pacientes, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 9 meses y la supervivencia global de 23 meses (60).

En un ensayo aleatorizado con 457 pacientes con cáncer de próstata M1 se observó un beneficio significativo en la supervivencia cáncer específica y supervivencia global con orquiectomía más nicalutamida (300 mg/día) frente a orquiectomía más placebo (61).

Más recientemente se ha demostrado el beneficio en el tratamiento del cáncer de próstata hormono refractario (62).

Sus efectos secundarios son alteraciones visuales, intolerancia al alcohol, náusea, hepatotoxicidad, y neumonía intersticial. La nicalutamida no está aceptada por Agencia Europea del Medicamento para su empleo en monoterapia.

—*Flutamida*. La flutamida fue el primer antiandrógeno no esteroideo disponible para su utilización clínica. A pesar que se ha empleado durante muchos años, no existe ningún estudio de dosis para un objetivo (respuesta bioquímica PSA). La flutamida es un precursor de su metabolito activo que presenta una vida media de 5-6 horas, por lo que debe ser administrado tres veces al día, para mantener su efecto terapéutico, la dosis recomendada es de 750 mg día (63).

Los primeros ensayos clínicos en fase II demostraron su eficacia en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, aunque su tasa de respuesta no concuerda con los objetivos terapéuticos actuales. Su mayor ventaja era la preservación de la función sexual, de hasta un 80% de los pacientes (64). Resultados que no se pudieron confirmar en estudio de la EORTC anteriormente citado (65).

A pesar de que se han realizado varios ensayos clínicos fase III, sus resultados son difíciles de evaluar, por diversas limitaciones como el empleo de combinaciones no estándares, corto seguimiento y baja potencia. Por lo que los resultados de un estudio sueco, con 700 pacientes aleatorizados con cáncer de próstata M1 a flutamida 250 mg tres veces al día frente a BAC, se esperan con ilusión (66).

Los efectos secundarios de la flutamida son diarrea y hepatotoxicidad, en ocasiones fatal.

—*Bicalutamida*:

- Monoterapia con bicalutamida. Bicalutamida 150 mg ha sido comparada con castración quirúrgica y médica en dos grandes estudios aleatorizados con similares diseños, incluyendo un total de 1.435 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado M0 o M1 (67). En pacientes con metástasis M1 se demostró una mejora de la supervivencia global con castración, aunque esas diferencias eran únicamente de 6 semanas, un posterior subanálisis demostró un beneficio en la supervivencia en aquellos pacientes con niveles muy altos de PSA (> 400 ng/ml) en el momento de la inclusión en el estudio (68), mientras que en pacientes M0 no se observó una diferencia en la supervivencia global estadísticamente significativa con la castración (63,5 meses frente a 69,9 meses) (69).

Comparando la bicalutamida frente a BAC, se han realizado dos estudios aleatorizados. En el primero (251 pacientes M1) no se evidenció diferencias en la supervivencia global (70) y el segundo (220 pacientes M0 y M1) no había diferencias en pacientes bien y moderadamente indiferenciados (71).

- Tratamiento adyuvante con bicalutamida. La eficacia de la bicalutamida en dosis de 150 mg/día en adyuvancia a tratamientos iniciales, está siendo evaluada por el estudio, no terminado, del Early Prostate Cancer Program (EPCP) compuesto por tres sub-estudios (Estudios 23, 24 y 25) en el que se evalúa su eficiencia y tolerabilidad en adyuvancia frente a placebo tras trata-

miento radical con prostatectomía radical, radioterapia y actitud expectante. Reclutando 8.113 pacientes a nivel mundial. El primer análisis tras tres años de seguimiento, evidenció una disminución del riesgo de progresión del 42% (72).

Después de un seguimiento medio de 5,4 años, los efectos positivos de la bicalutamida eran obvios en pacientes con enfermedad localmente avanzada (M0), mejorando la supervivencia libre de progresión independientemente del tratamiento inicial. Sin embargo la supervivencia disminuía en aquellos pacientes con enfermedad localizada (73). Tras un seguimiento de 7,4 años, desaparece el beneficio en la progresión, con una tendencia a la disminución de la supervivencia en los pacientes en actitud expectante.

Similares resultados se han obtenido del análisis más reciente del estudio EPCP (estudio 24) en los pacientes con bicalutamida (74). Mejorando la supervivencia de los pacientes sometidos a radioterapia, debido a una disminución del riesgo de muerte por cáncer de próstata. A su vez produjo una tendencia hacia la mejora de la supervivencia en pacientes con cáncer localmente avanzado bajo actitud expectante. No se evidenció diferencias en la supervivencia en el grupo de prostatectomía radical (73).

En la actualidad se emplea, en dosis de 150 mg/día ha surgido como una alternativa a la castración en pacientes con enfermedad localmente avanzada (M0) si la supervivencia libre de progresión es el objetivo, y en pacientes, muy seleccionados, M1 con bajos PSA (75).

- Efectos secundarios de bicalutamida. Ginecomastia (70%) y dolor mamario (68%), que pueden ser prevenidos con anti-andrógenos, radioterapia profiláctica o con mastectomía. Sin embargo, la bicalutamida ofrece una clara ventaja respecto a los análogos LHRH y probablemente a los antagonistas LHRH frente a la protección ósea (76).

#### *INHIBIDORES DE LA 5 $\alpha$ -REDUCTASA*

La enzima 5  $\alpha$ -reductasa tipo 2, es fundamentalmente localizada en la próstata, y es la responsable de la conversión de la testosterona en DHT. En dicha conversión también juega un papel importante la tipo 1 aunque algo menor.

Aunque el papel actual de los inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, finasteride como dutasteride, están más enfocados hacia la quimio-prevención del cáncer de próstata (77,78) que hacia su tratamiento del cáncer de próstata.

El papel de estos fármacos en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata ha sido estudiado.

#### *Finasteride*

Ha sido aplicado en cáncer de próstata en distintos estadios. Se utilizan dosis de 5 y 10 mg. En pacientes con cáncer de próstata metastático un estudio aleatorizado con placebo evidenció un efecto moderado sobre el PSA en un periodo de 12 semanas (79). No se eviden-

ció ninguna otra ventaja clínica, concluyendo que no se alcanzaban los niveles de la castración pero que sin embargo la preservación de la potencia sexual era una característica a tener en cuenta y estudiar.

Andriole (80) estudió su utilidad en pacientes con recaída tras prostatectomía radical, y tras un tratamiento de 12 meses se observó un retraso en la progresión del PSA de 9 meses con respecto al grupo placebo.

En resumen, el Finasteride tiene una acción débil en el cáncer de próstata pero con un espectro extremadamente favorable de efectos secundarios, por lo que debe considerarse su inclusión en los algoritmos del tratamiento hormonal del cáncer de próstata (2).

### *Dutasteride*

El empleo de Dutasteride se fundamenta más que el Finasteride por bloquear las dos iso-enzimas que convierten la testosterona en DHT, por lo que los niveles de DHT intraprostática son muy bajas. Motivo por el cual el tratamiento combinado con un antiandrógeno podría resultar más efectivo en el retraso de la progresión a carcinoma hormono resistente. Esta hipótesis será resuelta con el estudio, abierto en la actualidad, TARP (Therapy Assessed by Rising PSA) (81).

A su vez, el empleo del Dutasteride también ha sido analizado en otros estadios de la enfermedad, como en el carcinoma hormono resistente. En un estudio aleatorizado Taplin y cols. (82) observaron que añadiendo Dutasteride al ketoconazol e hidrocortisona, la tasa de respuesta era la misma, peso sin embargo la duración del efecto era mayor en el grupo con Dutasteride.

## TERAPIAS DE COMBINACIÓN

### *BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO (BAC)*

A pesar de que la castración reduce los niveles de testosterona en un 95%, se mantiene un pequeño estímulo prostático por la conversión a DHT en el estroma prostático de los andrógenos circulantes, de origen suprarrenal, sin embargo, la acción de estos andrógenos puede ser bloqueada añadiendo un antiandrógeno, bien a la castración química o quirúrgica. Intervención definida como bloqueo androgénico completo o máximo (BAC).

La multitud de estudios comparando BAC con la monoterapia, produjo múltiples resultados contradictorios. Pero de acuerdo con las más recientes revisiones sistemáticas y meta-análisis (máximo nivel de evidencia), con un seguimiento a cinco años, BAC, parece proporcionar un mínimo beneficio en la supervivencia (< 5%) frente a la monoterapia (83-86). Aun así, cierta controversia sigue existiendo relativa a si ese mínimo beneficio, resulta útil en la práctica clínica diaria, pues el beneficio parece limitado a pacientes en tratamiento con antiandrógenos no esteroideos y sólo aparece después de cinco años.

Los efectos secundarios gastro-intestinales, oftalmológicos y hematológicos son peores con BAC.

### *BLOQUEO ANDROGÉNICO MÍNIMO*

Consiste en la combinación de finasteride con un antiandrógeno no esteroideo. Finasteride reduce los niveles intraprostáticos de la DHT inhibiendo la 5- $\alpha$ -reductasa, mientras que los antiandrógenos compiten con la DHT por la unión a su receptor. Esto permite mantener niveles de testosterona dentro de la normalidad, y asegurando una aceptable función sexual y una aceptable calidad de vida.

Múltiples ensayos en fase II han evaluado la asociación de finasteride y flutamida, tanto a la vez como de manera secuencial, utilizando el PSA para evaluar su respuesta, tanto en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o progresión bioquímica. A pesar de las pequeñas muestras, y de los cortos seguimientos, casi todos los pacientes experimentaron un descenso manifiesto en los niveles de PSA. En un estudio a largo plazo, con objetivos más sólidos se reportaron una supervivencia libre de castración de 37 meses, supervivencia libre de andrógeno independiente de 48,6 meses y una supervivencia global del 65% a 5 años (87). En estos ensayos la función sexual esta preservada en un 55-86% de los hombres estudiados.

Estos datos preliminares, hacen de esta opción una opción muy atractiva para el manejo de aquellos pacientes en los que la calidad de vida es prioritaria. Sin embargo, y hasta la aparición de resultados de ensayos aleatorizados y a largo plazo esta opción debe considerarse en investigación (24).

### *TERAPIA INTERMITENTE FRENTE A CONTINUA*

Por razones aún desconocidas, BAC a largo plazo, el cual estimula la apoptosis de las células prostáticas, fracasa en la eliminación de las poblaciones celulares malignas. Por ello, después de un periodo variable (media de 24 meses) el tumor inevitable progresa, caracterizándose por un crecimiento andrógeno independiente. Datos experimentales indican que la independencia andrógeno independiente podría empezar después de la administración de un tratamiento hormonal, coincidiendo con el cese de la producción de células madre inducidas androgénicamente (88). Es por ello, por lo que ha sido hipotetizado, que cesando la privación androgénica antes que la progresión a andrógeno independencia, podría significar un crecimiento celular a expensas de células andrógeno dependientes, susceptibles de nuevo de privación androgénica. Es por ello que el tratamiento intermitente podría retrasar a andrógeno independencia.

Otros beneficios son la preservación de la calidad de vida en los periodos sin tratamiento (*off*) así como la reducción de los costes.

En una reciente revisión sistemática (89), no existiendo ningún ensayo posterior a esta revisión. De acuerdo con esta revisión, varios ensayos fase II han demostrado la viabilidad de la intermitencia, en enfermedad metastática o progresión bioquímica tras tratamiento con intención curativa. Las tasas de respuesta bioquímica (PSA) y de sintomatología fueron similares a las de BAC. Sin embargo, estos estudios incluían poblaciones muy heterogéneas de pacientes, y utilizaron distintos niveles de PSA en la toma de decisiones. Por lo que estudios aleatorizados son requeridos para esclarecer el papel de esta modalidad terapéutica.

En la actualidad existen 8 estudios en realización, tres incluyen sólo pacientes con metástasis y dos sólo con recurrencias. El resto, incluyen poblaciones mixtas de pacientes, localmente avanzado y metastáticos. Los dos más grandes están focalizados en pacientes metastáticos (SWOG 9346)(90) y el otro en recidiva tras radioterapia (SWOG JPR7).

Un análisis preliminar del SWOG 9346, no evidenció diferencias en la supervivencia tras un tratamiento hormonal de 7 meses y una reducción del PSA < 4 ng/ml entre ambos grupos (intermitencia vs. no) pero sí una reducción del PSA a niveles de < 0,2 ng/ml, < 4 ng/ml y > 4 ng/ml presentaron unas supervivencias distintas de 75, 44, 13 meses (90).

En otro estudio, 75 pacientes se sometieron a tratamiento intermitente, después de 9 meses de bloque hormonal y con un PSA < 4 ng/ml o una disminución superior al 90% respecto al pre-tratamiento. Sólo se repitió el tratamiento cuando el PSA superó los 20 ng/ml. Con una mediana de seguimiento de 134 meses, el 86% de los pacientes seguían vivos, y con una mediana de supervivencia de 95 meses respecto al ciclo inicial. La supervivencia calculada a cinco años era del 100% en pacientes localmente avanzados y 70% de los pacientes metastáticos (91).

Hasta la fecha, el estudio realizado por el SEUG (South European Uro-Oncology Group) (92) con 766 pacientes, es el estudio publicado con mayor número de pacientes. Tras 3 meses de inducción, aquellos pacientes cuyo PSA disminuyó a niveles < 4 ng/ml o < 80% del inicial, se aleatorizaron a intermitencia o BAC. El objetivo primario era tiempo a progresión, y tras un seguimiento de 51 meses, no se observaron diferencias tanto el tiempo a progresión como en la supervivencia global. El estatus metastático y el nivel de PSA en el momento de la aleatorización se asociaron con muertes por cáncer. No se evidenciaron beneficios en la calidad de vida, excepto por mayor número de efectos secundarios en el brazo de BAC.

A pesar de que, tal y como se hipotetizaba, la terapia intermitente no se ha demostrado que se asocie con una prolongación de la hormona sensibilidad o supervivencia global, es una modalidad terapéutica aceptada por pacientes, urólogos y oncólogos. A su vez presenta en ocasiones una mejoría de la función sexual (92). Otros posibles beneficios a largo plazo, todavía no demostrados, son protección ósea (93), alteraciones cognitivas y de estado de ánimo (94) e incluso protección frente al síndrome metabólico.

En la actualidad el tratamiento hormonal intermitente se ofrece a los pacientes con cáncer de próstata en varios estadios clínicos, y no debe ser considerado como tratamiento en investigación (24,25).

#### INMEDIATO FRENTE A RETRASADA

Asimismo, existe cierta controversia sobre cuándo es el momento más oportuno para iniciar el tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de próstata avanzado. ¿Debe de iniciarse nada más diagnosticarse el cáncer localmente avanzado y con enfermedad metastática asintomática? O por el contrario ¿retrasarlo hasta que aparecen signos y síntomas evidentes de progresión?

Esta controversia ha surgido debido a la ausencia de estudios aleatorizados y bien diseñados al respecto. Existiendo múltiples sesgos y limitaciones en los estudios en los que se han basado estas discrepancias.

Una revisión de la Cochrane Library extrajo cuatro ensayos de buena calidad, aleatorizados y controlados. VACURG I (95) y II (96), el ensayo MRC (97) y el del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 7887 (98), todos ellos realizados en la era pre-PSA. Estos estudios incluían pacientes con cáncer próstata avanzado que fueron aleatorizados a tratamiento hormonal, bien como tratamiento único o de manera adyuvante a cirugía (no radioterapia externa). De acuerdo a este análisis el tratamiento hormonal precoz, mejoraba la progresión de la enfermedad y la tasa de complicaciones. Sin embargo no mejoraba la supervivencia cáncer específica y un poco la global, con una reducción del riesgo a 10 años del 5,5% (99).

Desde que el estudio de Messing (100) que sustenta el tratamiento hormonal precoz, en todos los pacientes intervenidos pN+, se publicara, esta actitud ha sido cuestionada por múltiples razones, como el escaso número de pacientes, el impacto de las micrometástasis en un ganglio, que puede resultar distinto de una metástasis macroscópica. Recientemente un análisis de la SEER cuestiona el beneficio del tratamiento hormonal adyuvante en pacientes pN+ después de la prostatectomía radical (101).

En la era post-PSA, el estudio de la EORTC 30891, ha reproducido similares resultados, pequeño beneficio en la supervivencia global y ninguno en la cáncer específica (102). Por lo que parece que sólo pacientes jóvenes con PSA mayores pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante (24).

#### CONCLUSIÓN

Pocos campos tan apasionante en Urología, oncología médica y radioterápica, anatomía patológica, bioquímica diagnóstico por imagen y medicina nuclear que el cáncer de próstata.

El cambio espectacular en el terreno diagnóstico y el rigor y precisión en la estadificación, nos está llevando a la Comunidad Científica y Médica a reconocer mejor a nuestros pacientes y seleccionar mejor los tratamientos.

Asimismo, aunque en el campo del pensamiento desde Voltaire y la Ilustración, no se admite el dogma en Ciencia y Medicina, hay que reconocer que en nuestro trabajo, la experiencia y subjetivismo de los grandes han retrasado la generalización de la Medicina Basada en la Evidencia, y es ahora cuando se reconoce el verdadero valor y significado de los tratamientos, con fuentes bibliográficas, las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica.

Es pues en este escenario, donde el “baluarte” siempre vigente del tratamiento hormonal del cáncer de próstata vigente desde hace casi 70 años, debe ser revisado y actualizado.

Superado ya el paradigma de los años 50, 60 e incluso parte de los 70, de diagnósticos en estadios más avanzados, metastáticos y diseminados, en pacientes con limitada expectativa de vida y en los que el paso a la andrógeno-refractariedad y medidas conmiserasivas, muchas veces coincidentes con obstrucciones ureterales, insuficiencia renal secundaria, severos cuadros miccionales y hematuria incoercibles eran el final de sus vidas, patéticamente, al actual, donde pensar en futuro próximo es arriesgado, especulación pero basado en estas evidencias.

—Disminución de la mortalidad del cáncer de próstata como consecuencia de tratamientos curativos en estadios iniciales.

—Mejoría de la supervivencia, conservando calidad de vida, en cánceres de alto riesgo, con enfoques multimodales.

—Racionalización del momento y forma del tratamiento hormonal apoyado en calidad de vida y evidencias, sin intoxicaciones de marketing farmacéutico.

—Búsqueda de agentes quimioterápicos con capacidad de ser eficaces y mejorar la supervivencia en la situación de andrógeno-refractariedad.

—Búsqueda y hallazgos de nuevos principios que actúen en las dianas cada día más conocidas de la biología del cáncer.

Y la seguridad, de que un artículo con este enunciado, dentro de 5 años, feliz y seguramente será distinto al presente, y con horizonte más favorable para nuestros futuros pacientes.

#### CORRESPONDENCIA:

Jorge Rioja  
Servicio de Urología  
Hospital Miguel Servet  
Zaragoza  
e-mail: jrrijazu@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

- Nesbit RM, Baum WC. Endocrine control of prostatic carcinoma; clinical and statistical survey of 1,818 cases. *JAMA* 1950; 143(15): 1317-22.
- Schröder FH. Hormonal therapy of prostate cancer. In: Campbell-Walsh Urology. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. 9th Ed. Ciudad, Elsevier; 2009.
- Kolmer M, Schleutker J, Matikainen M, Kallioniemi O. Molecular genetics of human prostate cancer. *Curr Opin Urol* 1997; 7: 259-62.
- Sadar MD, Hussain M, Bruchoovsky N. Prostate cancer: molecular biology of early progression to androgen independence. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6(4): 487-502.
- Johansson S, Ljunggren E. Prostatic carcinoma cured with hormonal treatment scand. *J Urol and Nephrol* 1981; 15: 331-2.
- Reiner WG, Scott WW, Eggleston JC, Walsh PC. Long-term survival after hormonal therapy for stage D prostatic cancer. *J Urol* 1979; 122(2): 183-4.
- Huggins C, Hodges CV. The effect of estrógeno and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293.
- Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2(1): 89-96.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al.; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-9.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-8.
- Gil Sanz MJ. Androgen suppression in prostatic cancer. Palliative treatment? *Actas Urol Esp* 2004; 28(2): 79-83.
- Schröder FH, Collette L, de Reijke TM, Whelan P. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 2000; 82(2): 283-90.
- Cooper EH, Armitage TG, Robinson MRG, et al. Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer* 1990; 66: 19.
- Matzkin H, Soloway MS, Schellhammer PF, Chodak G, Smith JA, Caplan R, Kennealey GT. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer treated with a pure nonsteroidal antiandrogen. *Cancer* 1993; 72(4): 1286-90.
- Reynard JM, Peters TJ, Gillat D.; Prostate specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer—a multivariate analysis of prostate cancer mortality. *Br J Urol* 1995; 75: 507.
- Oosterlinck W, Mattelaer J, Casselman J, Van Velthoven R, Derde MP, Kaufman L. PSA evolution: a prognostic factor during treatment of advanced prostatic carcinoma with total androgen blockade. Data from a Belgian multicentric study of 546 patients. *Acta Urol Belg* 1997; 65(3): 63-71.
- Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J Urol* 1997; 158(1): 160-3.
- Collete L, de Reijke TM, Schröder FH, et al. Prostate specific antigen—a surrogate marker of survival in metastatic prostate cancer? *J Urol* 2001 (submitted).
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17): 1591.

20. van den Ouden D, Hop WC, Kranse R, Schröder FH. Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1997; 79(2): 203-11.
21. Iversen P, Rasmussen F, Christensen IJ. Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157: 41-7.
22. Takeda H, Akakura K, Masai M, Akimoto S, Yatani R, Shimazaki J. Androgen receptor content of prostate carcinoma cells estimated by immunohistochemistry is related to prognosis of patients with stage D2 prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77(5): 934-40.
23. Cohen RJ, Glezersoim G, Haffeejee Z, Afrika D. Prostatic Carcinoma: Histological and Immunohistological Factors Affecting Prognosis *Br J Urol* 1990; 66: 405.
24. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on prostate cancer. [internet]. European Association of Urology 2010 [cited 2010 Aug 14] <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>
25. Rioja Sanz LA, Martín Sánchez JI, Mengual Gil JM, editores. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento del cáncer de próstata. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2008.
26. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56(6): 1021-4.
27. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1290-5.
28. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988; 61(2): 143.
29. Melton LJ 3rd, Althman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(12): 1199-203.
30. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1(2): 81-9.
31. Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32(5): 1126-30.
32. Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977; 70(12): 1411-3.
33. Scherr DS, Pitts WR Jr. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003; 170(5): 1703-8.
34. Hurtado A, Pinós T, Barbosa-Desongles A, et al. Estrogen receptor beta displays cell cycle-dependent expression and regulates the G1 phase through a non-genomic mechanism in prostate carcinoma cells. *Cell Oncol* 2008; 30(4): 349-65.
35. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer -- Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(6): 405-13.
36. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, et al. SPCG-5 Study Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42(3): 220-9.
37. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003; 61(2 Suppl 1): 3-7.
38. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003; 62(2): 207-13.
39. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000; 85(6): 690-5.
40. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999; 20(10): 1247-62.
41. Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(4): 709-20.
42. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132(7): 566-77.
43. McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al; Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58(5): 756-61.
44. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al; Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167(4): 1670-4.
45. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01268.html>
46. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker--results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 54(4): 805-13. *Epub* 2008 May 8.
47. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröd The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102(11): 1531-8.
48. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91(5): 455-61.
49. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990; 18 Suppl 3: 26-7
50. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Members of the EORTC Genito-Urinary Group Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004; 45(4): 457-64.
51. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34(5): 405-17.
52. Johnson DE, Kaesler KE, Ayala AG. Megestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1975; 7(1): 9-15.
53. Geller J, Albert J, Yen SS. Treatment of advanced cancer of prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978; 12(5): 537-41.
54. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, Block M, Anderson K, Wolter J, et al. Megestrol acetate used as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985; 12(1 Suppl 1): 36-9.
55. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D, 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; 88(4): 825-34.
56. Pavone-Macaluso M, Schröder FH, de Voigt HJ, et al. EORTC protocol 30761: a randomized study of non-metastatic and metastatic prostatic cancer treated by cyproterone acetate versus diethylstilbestrol and medroxyprogesterone acetate. *European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. Prog Clin Biol Res* 1989; 303: 111-6.
57. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*. 2002 Sep; 60(3 Suppl 1): 64-71.
58. Schröder FH, Collette L, de Reijke TM, Whelan P. Prostate

- cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 2000; 82(2): 283-90.
59. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother* 1997; 2: 66-75.
  60. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, et al. Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. *The Italian Prostatic Cancer Project. J Urol* 1991; 146(2): 377-81.
  61. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *International Anandron Study Group. J Urol* 1997; 158(1): 160-3.
  62. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol*. 2003 May; 169(5): 1742-4.
  63. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34(5): 405-17.
  64. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18(5 Suppl 6): 13-8.
  65. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Members of the EORTC Genito-Urinary Group. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004; 45(4): 457-64.
  66. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002; 60(3 Suppl 1): 64-71.
  67. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33(5): 447-56.
  68. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001; 4(4): 196-203.
  69. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000; 164(5): 1579-82.
  70. Fourcade RO, Chatelain C, Poterre M, et al. An open multicentre randomized study to compare the effect and safety of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33(Suppl 1): 88,349A.
  71. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, et al.; Italian Prostate Cancer Group. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002; 42(5): 481-90.
  72. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172(5 Pt 1): 1865-70.
  73. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97(2): 247-54.
  74. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DM, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non- metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10(1): 87-93.
  75. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2927-41.
  76. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009; 104(6): 800-5.
  77. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 215-24.
  78. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-8.
  79. Presti JC Jr, Fair WR, Andriole G, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. *J Urol* 1992; 148(4): 1201-4.
  80. Andriole G, Lieber M, Smith J, et al Treatment with finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1995; 45(3): 491-7.
  81. Sartor O, Gomella LG, Gagnier P, Melich K, Dann R. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design. *Can J Urol* 2009; 16(5): 4806-12.
  82. Taplin ME, Regan MM, Ko YJ, et al. Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(22): 7099-105.
  83. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355(9214): 1491-8.
  84. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: D001526.
  85. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, De Masi V, Sartor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001; 57(4): 727-32.
  86. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95(2): 361-76.
  87. Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, et al. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003; 62(1): 99-104.
  88. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50(8): 2275-82.
  89. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010; 57(1): 49-59.
  90. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT- 0162). *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3984-90.
  91. Lane TM, Ansell W, Farrugia D, Wilson P, Williams G, Chingwundoh F, et al. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004; 73(2): 117-22.
  92. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1269-77.
  93. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone

- metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004; 64(6): 1182-6.
94. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology* 2009; 18(3): 237-47.
  95. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group Studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32(5): 1126-30.
  96. Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977; 70(12): 1411-3.
  97. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79(2): 235-46.
  98. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341(24): 1781-8.
  99. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD003506.
  100. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341(24): 1781-8.
  101. Wong Y, Freedland S, Hudes G, Mitra N, Montagnet C, Armstrong K. Androgen deprivation therapy (ADT) for node positive prostate cancer. *ASCO Annual Meeting 2007; Part 1; 25(18S): abstract 5061*.
  102. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1868-76.



# Actualización en cirugía radical por carcinoma de próstata

J. RUBIO-BRIONES, J. CASANOVA, A. COLLADO, A. GÓMEZ-FERRER, E. SOLSONA

*Servicio de Urología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia*

## RESUMEN

La prostatectomía radical es considerada la técnica de elección para el tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado. Sin embargo, en la actualidad la oferta terapéutica se ha diversificado y técnicas como la braquiterapia, radioterapia externa o crioterapia ofrecen tasas de control oncológico similares y un patrón de morbilidades distinto, aunque no desdeñable. Ello ha hecho que la cirugía clásica por vía retro-púbica se realice también en la actualidad con técnicas mínimamente invasivas como la prostatectomía radical laparoscópica pura o guiada por robot. Los urólogos deben concedores de todo este tipo de tratamientos, con sus ventajas e inconvenientes, para poder orientar al paciente en su decisión según las comorbilidades y deseos del mismo, y poder dirigirlo al tratamiento elegido aunque no se disponga del mismo.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata. Prostatectomía radical. Laparoscopia. Robótica.

## ABSTRACT

*Radical prostatectomy is considered the gold standard technique to treat organ confined prostate cancer. But therapeutic options like brachytherapy, external beam radiotherapy or cryotherapy do offer similar oncological outcome with different side effects profile. All these together have actually driven surgery to minimal invasive techniques like pure laparoscopic or robot-guided radical prostatectomy. Urologists have to know all these kind of treatments, with their advantages and drawbacks, to be able to orientate patients in their final decision, knowing their comorbidities and desires, and guide the patient to the elected treatment although it was not performed in their centre.*

**KEY WORDS:** Prostate cancer. Radical prostatectomy. Laparoscopy. Robotics.

## INTRODUCCIÓN

Este artículo fue propuesto por el editor para actualizar el tratamiento quirúrgico del carcinoma de próstata (CaP), el segundo tumor en incidencia en nuestro país y el tercero en mortalidad (22,9/100.000 habitantes), tras el cáncer de pulmón y el colo-rectal. Tomaremos como punto de partida la excelente revisión que Silmi y cols. realizaron del tema en esta misma publicación en 2004 (Silmi y cols., Rev. Cancer 2004; 18 (2): 66-75). Las descripciones técnicas y detalles quirúrgicos descritos

en ese artículo van a ser constantemente referenciadas en el nuestro. Recomendamos al lector una excelente y reciente revisión anatómica zonal de la próstata focalizada en la mejora de cualquiera de los abordajes quirúrgicos del CaP (1).

Actualmente el CaP supone el 33% de los cánceres detectados en hombres (2). El estudio europeo de screening de CaP ha ratificado que el uso de PSA disminuye la mortalidad por CaP, a expensas de tratar probablemente a muchos pacientes que no morirían por CaP (3), aunque se espera que esas cifras mejoren cuando se ana-

licen con un seguimiento más largo. De todas formas, esos datos aún no justifican la utilización masiva a nivel individual del PSA, aunque este se viene utilizando en las sociedades desarrolladas como *screening* encubierto y ha supuesto una migración de estadios de CaP en el momento del diagnóstico en los últimos 20 años.

Por tanto, es posible que en un futuro no muy lejano las Autoridades Sanitarias se deban enfrentar al dilema de coordinar campañas de *screening* poblacional y deban potenciar la investigación de marcadores diagnósticos más específicos y sensibles que el PSA para la detección de CaP, motivo por el cual la incidencia de CaP podría verse incrementada y su tratamiento más dirigido a CaP molecularmente más agresivos frente a la vigilancia activa de aquellos CaP con poca capacidad de progresión.

En aras de no ser repetitivo, centraremos nuestro trabajo en describir qué novedades ha habido en estos 6 años y en ofrecer al lector un análisis crítico de los estudios comparativos entre las distintas alternativas quirúrgicas para el tratamiento de este tumor, centrándose en resultados oncológicos y funcionales.

#### JUSTIFICACIÓN DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL COMO MÉTODO DE ELECCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La prostatectomía radical fue descrita hace ya más de 100 años por Young (4). Su mayor desarrollo se debe a los estudios de Walsh y cols. que describieron anatómicamente la prostatectomía radical abierta (PRA) con preservación bilateral de las bandeletas neurovasculares (BNV) (5), convirtiéndose esta técnica en el gold estándar del tratamiento del CaP localizado frente al resto de alternativas terapéuticas.

La prostatectomía radical es el único tratamiento que hasta la fecha ha demostrado a largo plazo un descenso de la mortalidad cáncer específica frente a la observación en pacientes con CaP órgano-confinados con un seguimiento medio de 8,2 años (6). Con un seguimiento mayor (10,8 años), el mismo grupo observó una reducción de riesgo relativo de desarrollar metástasis y de morir por CaP de 35% respectivamente y de mortalidad global de 18%, aunque hay que reseñar que la incidencia acumulativa de diferencias en estos parámetros entre los dos grupos no se incrementó a partir de los 10 años de seguimiento (7). Este estudio no es absolutamente equiparable a la situación actual en nuestro país, dado que la mayoría de pacientes con CaP son diagnosticados por *screening* encubierto y por otro lado los pT3 (afectación extraprostática) suelen recibir tratamiento adyuvante o de rescate, diferencias clave para poder extrapolar los resultados a la época actual. Tendremos que esperar a los resultados de los ensayos *Prostate Testing Intervention versus Observation Trial* (8) y *Prostate Testing for Cancer and Treatment study (Protect)* (9) para poder responder al valor terapéutico de la prostatectomía radical en nuestra era.

Además, las campañas de *screening* previamente referidas conllevan el diagnóstico del CaP en población

cada vez más joven y es conocido que incluso CaP clasificados como clínicamente indolentes sufren un cambio de comportamiento biológico a partir de los 15 años de su diagnóstico (10), por lo que en nuestra propia experiencia es difícil no ofertar a estos pacientes jóvenes el tratamiento que consideramos tiene más posibilidades de curarlos a larga duración, y que no imposibilita ninguna terapia de rescate ulterior en caso de progresión local.

Los resultados globales de la prostatectomía radical en CaP cT1-2 en supervivencia libre de progresión bioquímica a 15 años se mueven en el rango entre 40 y 75% y a 20 años entre 58-68% según distintas series publicadas. Existen ya series publicadas a 25 años de seguimiento con cifras de supervivencia libre de progresión bioquímica de 54%, de supervivencia libre de progresión local y metastásica de 87% y 78% respectivamente y de supervivencia cáncer específica de 81,5% (11).

Por otro lado, la morbilidad de la prostatectomía radical no es desdeñable. Las tasas de continencia completa a los 12 meses oscilan entre 60-95% según las series y los criterios utilizados para definirla (12). Las cifras de continencia en centros de volumen alto y pocos cirujanos se mueven entre 91-98% (13). Valorando la continencia como llevar 0 o 1 compresa de seguridad al día, y diferenciando por abordajes, las tasas de continencia descritas para la PRA (90-92%), PRL (82-96%) o PRLR (95-96%) no muestran diferencias estadísticamente significativas (14). Es importante reseñar que hasta que pasen 6-9 meses de la prostatectomía no se debe valorar la posible incontinencia como definitiva, dado que durante este periodo se produce una mejoría progresiva de la misma. La rehabilitación del suelo pélvico durante este periodo mediante ejercicios de Kegel y técnicas de *biofeed-back* (15) ha demostrado su utilidad; su principal beneficio radica en el acortamiento del periodo de incontinencia tras la cirugía. En nuestra propia experiencia, definiéndola como no llevar compresas, la tasa de continencia a los 6 meses es del 88%. Superado el año post prostatectomía, el paciente que persiste incontinente y desea la continencia completa le indicamos la cirugía para su corrección. En la actualidad se ha diversificado el tratamiento quirúrgico de la incontinencia; bandas suburetrales (*Invanche*, *Advance*) y el esfínter artificial, considerado como la técnica de referencia. Las cifras de éxito de estas técnicas se tasan en el 80% en general, siendo el factor más importante para su éxito la perfecta selección de cada una de ellas preoperatoriamente basándose en parámetros urodinámicos y en el estado de la uretra y del esfínter externo (13). Con todo ello hemos conseguido borrar del mapa incontinencias severas a las que antiguamente se resignaba el paciente.

La tasa de recuperación de la función eréctil a los 18 meses de la operación oscila entre 42-76% en casos de preservación de BNV. En este dominio se deberían tener en cuenta factores preoperatorios (edad, estado función eréctil pre-cirugía, comorbilidades y edad de la pareja), intraoperatorios (preservación uni o bilateral de BNV, tipo de abordaje y experiencia del cirujano) y

postquirúrgicos (momento en el que se evalúa la función eréctil y realización o no de rehabilitación de la misma) para poder establecer, basándose en cuestionarios validados, tasas de preservación de función eréctil comparables entre sí (16), y este tipo de revisiones es infrecuente.

Sin embargo, en estudios de calidad de vida, la función eréctil no se modifica a partir de los 2 años y actualmente es este el tiempo que adoptamos en nuestro Servicio para la resolución quirúrgica de la impotencia yatrogénica de los pacientes que así lo desean. Pero también conocemos que ambos dominios (continencia y función eréctil) sufren un empeoramiento progresivo a partir precisamente de los 2 años de seguimiento cuando los pacientes han sido tratados con braquiterapia o radioterapia externa (17) y ello debe ser muy tomado en cuenta cuando se comparan resultados funcionales. Solamente cuando el paciente conociera de una manera objetiva los resultados a largo plazo de los profesionales que lo van a tratar, urólogos y radioterapeutas, debería realizar su elección terapéutica, puesto que la experiencia del grupo es probablemente el factor más importante y no es reproducible entre distintos autores.

Frente a lo que hace unas décadas era una contraindicación absoluta a la realización de una prostatectomía radical, se ha visto que la prostatectomía radical puede jugar un papel también importante en el tratamiento para el cáncer de próstata de alto riesgo (PSA > 20 ng/ml y/o Gleason  $\geq$  8 y/o cT > 2); las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología recomiendan prostatectomía radical con una expectativa de vida mayor de 10 años con un grado C de recomendación (18). Series recientes (19-21), ratificadas en nuestra propia experiencia (22) muestran resultados en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia cáncer específica comparables a combinaciones de radioterapia y hormonoterapia (23,24), asumiendo que en este subgrupo de pacientes el tratamiento estándar está por definir y que siempre deben seleccionarse los casos en función de la presencia de uno o más criterios pronósticos, comorbilidades y expectativas de vida, teniendo en cuenta que las  $\frac{3}{4}$  partes de los pacientes requerirán un tratamiento multimodal.

Las posibles ventajas de la prostatectomía radical en el grupo de CaP de alto riesgo son la resolución de la sintomatología miccional, un mejor control local, un seguimiento y tratamientos de rescate más fáciles, evitar las complicaciones y la tumorigénesis radio-inducidas, la extirpación de los clones radiorresistentes y una mejor respuesta a la HT sin tumor primario en caso de progresión metastática (25). Las desventajas se centran en la morbilidad peroperatoria y en la necesidad frecuente de tratamientos de segunda línea (26).

#### PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA GUIADA POR ROBOT

Completando el artículo de Silmi y cols., donde se describen la PRA, la prostatectomía radical perineal y la PRL, la prostatectomía radical laparoscópica guiada por

robot Da Vinci (PRLR) arranca de la necesidad de suplir la larga y dificultosa curva de aprendizaje de la PRL, que llevó a su desuso desde su descripción en 1997 hasta su desarrollo y protocolización por la escuela francesa (27).

La aparición del Robot Da Vinci (*Intuitive Surgical, Inc.*, Sunnyvale, CA, USA) en el campo de la PRL ha supuesto una revolución tecnológica pues añade a todas las ventajas de la PRL una visión en 3 dimensiones y magnificada 10 veces por una lente binocular, una mejor movilidad en el campo quirúrgico y sobre todo una mejora sustancial en la calidad de la imagen y en la ergonomía del cirujano, además de suprimir el hándicap de un cámara humano y el temblor del cirujano (28).

Las primeras PRL robotizadas se llevaron a cabo en Europa, pero el desarrollo de la técnica y su popularización fueron en Estados Unidos. Su expansión es actualmente exponencial y su uso se ha divulgado por el resto de países desarrollados; durante el año 2007, se hicieron aproximadamente en USA 50.000 PRLR, lo que constituye el 60% de las realizadas en ese país y un incremento de 18 puntos respecto al 2006 (29).

Recientemente se ha publicado unas recomendaciones para que la implementación de un programa de PRLR sea exitoso desde el punto de vista clínico y financiero (30). Se deben realizar previamente un estudio de mercado y un estudio de costes del sistema Da Vinci valorando el volumen de prostatectomías radicales realizables en el centro en cuestión (a tener muy en cuenta en el Sistema Sanitario Español), se debe escoger un equipo quirúrgico, incluido cirujano principal, ayudantes y enfermería dedicado al robot, además de adecuar un quirófano al mismo y proporcionar la estructura de análisis y seguimiento de resultados de forma prospectiva.

La técnica laparoscópica, una vez colocados los trocares, no es muy diferente de la descrita para la PRL (Silmi y cols.), tanto en su acceso transperitoneal (más frecuente por presentar mayor libertad de movimientos a los brazos robóticos) o extraperitoneal. Además de una instrumentista entrenada en el arsenal robótico, se requiere un ayudante experto en cirugía laparoscópica que coloque los clips quirúrgicos, aspire y utilice elementos accesorios del arsenal laparoscópico clásico. El cirujano principal se coloca en una consola independiente (Fig. 1) desde donde controlará personalmente la cámara, los dos brazos de trabajo (disección, corte y sutura) y un 4º brazo robótico como elemento de tracción/presentación del campo quirúrgico (Fig. 2).

En una reciente revisión de PRLR de centros con más de 100 casos realizados, la media de tiempo quirúrgico fue de 166 minutos (rango 105-236), comparable con los tiempos de la PRA (31). Estas cifras se ven lógicamente mejoradas en aquellos estudios en los que analizan sus propias curvas de aprendizaje, observando mejoras estadísticamente significativas tanto en los tiempos de preparación del robot como en los tiempos de consola si se analiza la cohorte realizada más tardíamente frente a la inicial (32,33). La PRLR reproduce las ventajas de menor sangrado de la PRL, calculándose en la revisión previamente citada unas pérdidas medias de



Fig. 1. Consola independiente de la mesa quirúrgica donde el cirujano se sienta y desde que controla los 3 brazos del robot y el brazo que lleva la cámara.

169 ml (rango 103-609) y una tasa de transfusión media de 1,39% (0,5-3,8%) (34).

Las tasas de complicaciones de las series importantes de PRLR varían en un rango entre 5,08-21,6% (34-36), siendo la mayoría grado I-II de la Clasificación de Clavien (37), aunque hasta 3-5% pueden estar expuestos a complicaciones grado 3-4 de dicha clasificación (34-36) y también se ha descrito de forma puntual alguna muerte peroperatoria, generalmente debida a tromboembolismo pulmonar (34). La media de márgenes positivos en una revisión de PRLR fue de 15,2% (9,3-33%); 9,6 % (2,5-18%) para los pT2 y 37,1 % (20,9-53,8%) para los pT3 (31). Estas tasas también disminuyen con la experiencia quirúrgica como queda demostrado en las series que dividen su análisis según el número de cirugías realizadas (38,39). En la revisión de PRLR mencionada previamente, la tasa de continencia (definiendo esta como llevar 0 compresas o 1 por seguridad) a los 6 meses fue de 86,4% y las tasas de preservación según la preservación de BNV fue de 47-80% para la preservación unilateral y de 63-100% para la preservación bilateral (31).

Es de reseñar que el desarrollo de la robótica en nuestro país sigue siendo preferentemente gracias a la

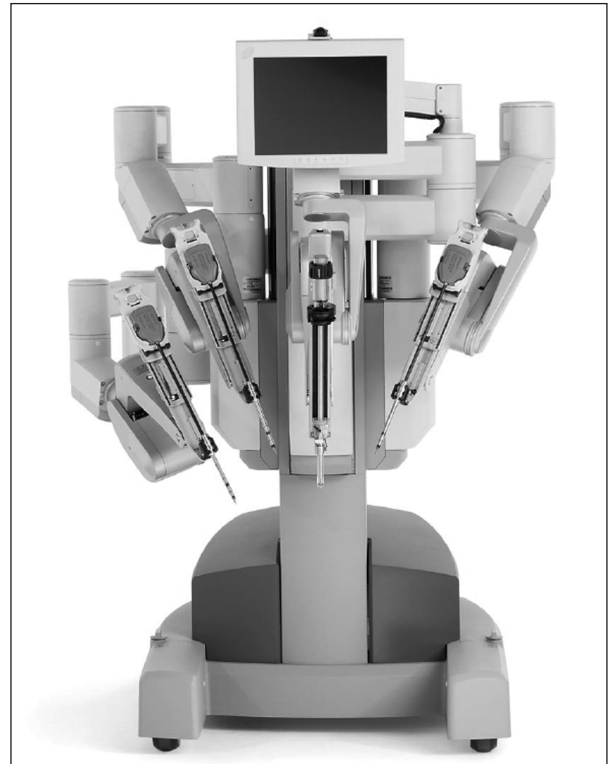


Fig. 2. Robot Da Vinci de 4 brazos. Este se acopla por los pies del paciente a la mesa quirúrgica alineando el brazo de la cámara al trocar umbilical.

Urología Oncológica y en concreto a la PRLR. Un meta-análisis de 2.071 pacientes confirmó que la resección anterior baja laparoscópica en neo de recto obtenía especímenes comparables en márgenes y número de ganglios a la cirugía abierta pero una menor tasa de infección de herida (0 vs. 14%) y una recuperación más rápida (40). La resección anterior baja de neo de recto se ha demostrado factible con cirugía robótica, pero el tiempo más prolongado, la necesidad frecuente de tener que liberar el ángulo esplénico para la sutura y de controlar el pedículo mesentérico inferior (con la obligada reposición del robot), los costes y la pérdida de feedback táctil han sido probablemente importantes hándicaps para su difusión, que aunque más lenta que en Urología, se está produciendo, al igual que en cirugía oncológica ginecológica (41).

#### ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE LAS ALTERNATIVAS QUIRÚRGICAS

Lo primero que hay que resaltar en la revisión de la literatura a cerca de la comparativa entre la PRA, PRL y PRLR es la falta de estudios comparativos metodológicamente correctos que permitan un estudio fiable de las diferencias oncológicas o funcionales entre las mismas.

Además, es muy posible que estas diferencias no puedan ser establecidas en un futuro cercano siguiendo el método científico debido a 3 problemas sustanciales:

1º. Es difícil randomizar a pacientes a un determinado tratamiento quirúrgico cuando el paciente puede tener claramente una preferencia por una técnica concreta. Además, el estudio ideal para dilucidar cuál de los abordajes quirúrgicos del CaP sería el más adecuado debería ser randomizado, realizarse con unos criterios de inclusión de pacientes homogeneizados al extremo e incorporar a urólogos de primer nivel en cada uno de los abordajes. El estudio anatomopatológico debería ser externo y protocolizado. El seguimiento funcional debería ser externo al centro realizador, homogeneizado por cuestionarios internacionalmente validados en todas las facetas funcionales y siguiendo los mismos protocolos de rehabilitación de la continencia y de la función sexual. Asimismo, el seguimiento oncológico y los criterios de terapias adyuvantes deberían seguir las mismas pautas y también ser dirigidos de forma externa. A su vez debería ser realizado en el mismo sistema sanitario que permitiera un estudio de costes predefinido y sin sesgos comerciales. Este tipo de estudio tiene demasiados condicionantes para ser aplicable en nuestro medio sin que las Administraciones Sanitarias y las Sociedades Profesionales se hicieran cargo de su desarrollo y cumplimiento.

2º. El urólogo, siempre debería ofrecer al paciente la técnica en la que haya obtenido mejores resultados y que desarrolle con mayores garantías, siendo así el factor cirujano probablemente el más reconocido como influyente en los resultados oncológicos (42) y sobre todo funcionales (43,44).

3º. Existe una innegable competencia profesional y comercial en la Medicina de la sociedad occidental actual que enturbia los resultados y dificulta en gran medida la objetividad y comparabilidad de los mismos. Además, los resultados de costes sanitarios no suelen seguir criterios predefinidos ni unificados y no son aplicables en sistemas sanitarios diferentes.

Para que el lector se haga cargo de la dificultad de comparar científicamente los 3 abordajes más utilizados en la actualidad, podemos resaltar que en una revisión sistemática de la literatura con más de 4.000 artículos versando sobre PRA, PRL o PRLR, sólo 37 realizaban estudios comparativos entre los 3 abordajes (45).

#### *ESTUDIOS COMPARANDO LA PROSTATECTOMÍA RADICAL ABIERTA CON LA PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA*

Entre los 23 estudios que comparan PRA y PRL sólo uno era un estudio randomizado (nivel de evidencia: 1b), siendo 9 prospectivos no randomizados (NE: 2b), ocho retrospectivos comparativos de series contemporáneas (NE: 3b) y 5 retrospectivos comparativos con series históricas (NE: 4) (45). Los autores concluyen que las ventajas de la PRA son un menor tiempo quirúrgico, con una media de diferencia de -71 min (IC 95% -97 - -45 min;  $p < 0,00001$ ). Las ventajas de la PRL fueron: menores pérdidas sanguíneas, con una media de diferencia de 557 ml de sangre (IC 95%; 277-837 ml;

$p < 0,0001$ ) y de tasas de transfusión (RR; 4,72; IC 95%: 2,2-10,14;  $p < 0,0001$ ), menos días de sondaje (diferencia de media 6,2 días; IC 95% 0,46-11,91;  $p = 0,03$ ) de sondaje urinario y menor estancia hospitalaria (diferencia de media 2,46; IC 95%: 1,54-3,37;  $p < 0,00001$ ). La mayoría de los artículos mostraron tasas de complicaciones similares, si bien las diferencias también fueron a favor de la PRL considerando sólo los artículos prospectivos (RR: 1,70; IC 95% 1,31-2,21;  $p < 0,0001$ ). En la actualidad, nosotros preferimos realizar la PRL frente a la PRA en casos de alto riesgo donde se tenga que hacer una linfadenectomía extensa, debido a que obviamos la linforrea/linfoceles y complicaciones secundarias a los mismos (trombosis, infección al drenarlos, etc.) debido a la capacidad del peritoneo de absorber la linfa. Los resultados en cuanto a la necesidad de analgésicos no fueron concluyentes por la variabilidad en la expresión de los mismos. No se encontraron diferencias en tasas de continencia entre ambos abordajes (RR: 0,87; IC95%: 0,54-1,39;  $p = 0,56$ ) aunque pocos artículos comparan estas basándose en cuestionarios seriados en el tiempo. En cuanto a la recuperación de la función eréctil, sólo 3 estudios la abordan de forma prospectiva, sin objetivar diferencias entre ambas (NE: 2b). Se observó una tendencia a menor tasa de estenosis de la anastomosis a favor de la PRL (46), aunque analizando sólo los estudios prospectivos estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas (RR: 2,2; IC 95% 0,93-5,32;  $p = 0,07$ ). El análisis de la tasa de márgenes positivos en general no ofreció diferencias significativas entre PRA y PRL (RR: 1,08; IC 95% 0,97-1,19;  $p = 0,17$ ) ni tampoco considerando las tasas de márgenes positivos en tumores órgano-confinados (RR: 1,02; IC 95% 0,83-1,26;  $p = 0,85$ ). Es interesante apuntar un dato del estudio de Hu y cols, en los que basándose en estadísticas del Medicare de EEUU, observaron que en los pacientes operados entre 2003-2005, aquellos operados por abordajes laparoscópicos tuvieron un riesgo 3,6 veces mayor de requerir tratamiento de rescate en los primeros 6 meses frente a los que se operaron por PRA (47), lo cual podría reflejar, dado las fechas del estudio, la difícil curva de aprendizaje de la PRL y/o la rápida incorporación a la PRLR sin una adecuada curva de aprendizaje por muchos centros de ese país (48).

El impacto que sobre la calidad de vida tiene la prostatectomía radical se ha estudiado de forma comparativa entre PRA y PRL en 3 estudios japoneses utilizando los cuestionarios internacionalmente validados para estudiar la calidad de vida general, la continencia y la función sexual, sin presentar resultados estadísticamente diferentes entre ambos abordajes (nivel de evidencia NE = 2b). Los 3 estudios concluyeron que los índices de calidad de vida en general no se vieron afectados por esta cirugía, mientras que sí que disminuía la calidad de la vida sexual y los pacientes estaban satisfechos con su estatus miccional (49,50).

En cuanto a los estudios de costes, siempre influenciados por el sistema sanitario donde se sitúen y de qué incluyan en su cálculo, y por lo tanto difícilmente extrapolables a otros lugares, los costes de una PRA y una

PRL se equiparan si se utiliza material laparoscópico reutilizable, se ajusta el tiempo quirúrgico a 3-4 horas y se da de alta al paciente a los 2-3 días en el protocolo de PRL (51).

*ESTUDIO COMPARANDO PROSTATECTOMÍA RADICAL ABIERTA Y PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA ASISTIDA POR ROBOT*

Los resultados de los 10 estudios que comparaban PRA y PRLR reprodujeron los resultados expuestos previamente entre la PRA y la PRL, excepto que el tiempo quirúrgico se equiparaba entre los dos procedimientos cuando se superaba la curva de aprendizaje como se ha reflejado más adelante. Dos metaanálisis recientes confirman la mejoría en tasas de sangrado frente a la PRA (45,52). No hay resultados concluyentes en cuanto a que haya diferencias en tasas de continencia entre PRA y PRLR, excepto en un artículo que con un NE 2b asegura que la continencia es más precoz con la PRLR (53). El mismo estudio, prospectivo no randomizado, es el único que objetiva una recuperación más precoz de la función eréctil en la PRLR frente a la PRA. En una revisión sistemática de los estudios comparativos, no hubo diferencias entre PRA y PRLR en cuanto a tasa de márgenes positivos (52). En un estudio de análisis pareado tampoco se encontraron diferencias en márgenes positivos ni en la tasa de progresión bioquímica a los 3 años (54). El único estudio prospectivo que analiza la tasa de márgenes positivos entre PRA y PRLR mostró mejores tasas para la segunda (NE: 2b) (53). En otra revisión sistemática de estudios comparativos (45), también se objetivó una mejor tasa de márgenes positivos a favor de la PRLR (RR: 1,58; IC 95% 1,29-1,94;  $p < 0,00001$ ), que se repetía si se tenían en cuenta sólo los estadios órgano-confinados (RR: 2,23; IC 95%: 1,36-3,67;  $p = 0,002$ ).

El nivel de satisfacción del paciente tratado con PRA y PRLR fue valorado en un estudio y, curiosamente, se observó que la PRLR se asociaba de forma independiente con un nivel de insatisfacción y rechazo 3-4 veces más frecuente que la PRA (55), pese a puntuaciones similares en los cuestionarios funcionales, aduciendo el posible factor de frustración tras las expectativas no completadas de un tratamiento innovador frente a las asumidas en un tratamiento clásico.

Los costes de la PRLR frente a la PRA son claramente menores en la abierta si se tienen en cuenta exclusivamente los gastos del acto quirúrgico en cualquier sistema sanitario, y así ha sido refrendado por dos estudios (56,57). Estudios financieros recientes han apuntado un número semanal mínimo de 10 PRLR para obtener la equivalencia en gastos con la PRA (58). En otro estudio de coste-beneficio, el número anual de PRLR necesario para mantener el programa sin gastos se calculó en 78 (59).

Aunque dentro de nuestro sistema sanitario no se han publicado estudios financieros formales de la aplicabilidad de la cirugía robótica, sí se han hecho aproximaciones que apuntan a que un uso racional en centros terciarios,

con casuística suficiente y experiencia en PRA y PRL podrían validar prospectivamente los costes globales de la PRLR con el fin de su difusión en un futuro (28).

*ESTUDIOS COMPARANDO PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA Y PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA ASISTIDA POR ROBOT*

En cuanto a los 4 estudios comparativos entre PRL y PRLR, no hubo datos reseñables en cuanto a diferencias significativas. Los tiempos quirúrgicos, superada la curva de aprendizaje con la PRL fueron similares, así como las pérdidas sanguíneas, las tasas de transfusión, los días de estancia y de sondaje, tasas de continencia ni recuperación de la función eréctil en los dos únicos estudios en que se compararon, con cifras de preservación de función eréctil en torno al 70% para ambos abordajes en casos de preservación bilateral de BNV (60,61). Existen estudios demostrando mayor número de complicaciones en PRL frente a PRLR (14,6 vs. 27,7%) (62) y estudios de análisis pareados en los que los resultados fueron inversos a favor de la PRL pura (9,1 vs. 19,4%) (63). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de márgenes positivos (RR: 0,97; IC 95%: 0,65-1,46;  $p = 0,9$ ). En cuanto a la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años, se han publicado series con tasas de 88,1% y 89,6% para PRL y PRLR respectivamente (64).

En resumen:

—*Daño tisular*: no hay estudios que demuestren claras diferencias como se han demostrado para la cirugía retroperitoneal.

—*Tiempo quirúrgico*: mejor en la PRA, pero tiende a igualarse con el tiempo cuando se superan las curvas de aprendizaje, lo cual es más rápido en la PRLR que en la PRL.

—*Sangrado y tasas de transfusión*: claramente inferiores en los dos accesos laparoscópicos.

—*Estancia hospitalaria*: difícilmente comparables debido al factor social y diferentes sistemas sanitarios. Cuando se han podido comparar, los datos son a favor de los accesos laparoscópicos.

—*Tiempo de sondaje*: la mayoría de series laparoscópicas suelen retirar la sonda antes de los 10-12 días en que lo hacen las series abiertas.

—*Tasa de complicaciones*: superadas las curvas de aprendizaje, no se observan diferencias entre los 3 abordajes.

—*Dolor postquirúrgico*: no hay datos definitivos en cuanto a diferencias, influenciado también por los distintos protocolos analgésicos utilizados.

—*Tasas de continencia*: no hay diferencias

—*Tasas de preservación de función sexual*: no hay diferencias.

—*Calidad de vida*: no hay diferencias.

—*Tasas de márgenes positivos*: existen datos muy controvertidos, y es difícil muchas veces su estudio comparativo por diferentes criterios y protocolo anatómico-patológico.

—*Costes*: similares entre PRA y PRL una vez superada la curva de aprendizaje de la última, y claramente superiores en la PRLR frente a las otras dos.

—*Curva de aprendizaje*: se le atribuye adquirida, de forma errónea e injusta, a la PRA, mientras que es mucho más difícil en la PRL que en la PRLR.

#### CONCLUSIONES

Como ya apuntaban Silmi y cols., un paciente con un CaP órgano-confinado tiene en la actualidad mucha información cuando se enfrenta a la decisión de cómo tratarlo. Además, la mayoría de los CaP diagnosticados en la actualidad recaen en el grupo de CaP de buen pronóstico, donde las diferencias de control oncológico a 10 y 15 años son mínimas en comparación con otras alternativas terapéuticas. Todo ello nos obliga a los urólogos a conocer y poder transmitir nuestros resultados y los resultados de las demás alternativas terapéuticas no sólo desde un punto oncológico, sino desde un punto de vista funcional y de calidad de vida. Todo ello redunda indefectiblemente en un mayor nivel de satisfacción del paciente tras el tratamiento escogido.

Desgraciadamente, no podemos ofertar una recomendación basada en la evidencia científica dentro de las 3 alternativas quirúrgicas. En nuestro centro ofertamos la PRA y la PRL indistintamente al disponer de urólogos

expertos en ambos abordajes. Nuestros resultados reproducen la experiencia internacional reflejada en este artículo de revisión, donde las únicas diferencias, aunque no desdeñables, son un menor sangrado/tasa de transfusión y una recuperación ligeramente más rápidas para la PRL una vez superada la exigente curva de aprendizaje que esta exige, y que creemos no justifica su aplicación en centros donde el volumen de prostatectomías radicales no supere las 60-80 al año.

Creemos sinceramente que, dado que la PRLR reproduce las ventajas de la PRL, tiene una curva de aprendizaje asumible en un centro con experiencia laparoscópica, oferta una mayor libertad de movimientos, una visión de mayor calidad del campo quirúrgico y una ergonomía mucho mejor al cirujano, su futuro es excelente y que su único hándicap corresponde al problema económico que en la actualidad supone su adquisición, mantenimiento y uso diario.

#### CORRESPONDENCIA:

J. Rubio Briones  
Servicio de Urología. Instituto Valenciano de Oncología  
C/ Prof. Beltrán Báguena, 8  
46009 Valencia  
e-mail: jrubio@fivo.org

#### BIBLIOGRAFÍA

- Walz J, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010; 57(2): 179-92.
- Hayat MJ, et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007; 12(1): 20-37.
- Schroder, F.H, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-8.
- Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *J Urol* 2002; 168(3): 914-21.
- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 1982. 128(3): 492-7.
- Bill-Axelson A, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(19): 1977-84.
- Bill-Axelson A, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16): 1144-54.
- Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 1994. 152(5 Pt 2): 1910-4.
- Donovan J, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess*, 2003. 7(14): 1-88.
- Johansson JE, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291(22): 2713-9.
- Porter CR, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006; 176(2): 569-74.
- Sacco E, et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. *BJU Int* 2006; 97(6): 1234-41.
- Bauer RM, et al. Postprostatectomy incontinence: all about diagnosis and management. *Eur Urol* 2009; 55(2): 322-33.
- Frota, R, et al. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol* 2008; 34(3): 259-68; discussion 268-9.
- Manassero F, et al. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(7): 985-9.
- Briganti A, et al. Prediction of sexual function after radical prostatectomy. *Cancer* 2009; 115(13 Suppl): 3150-9.
- Miller DC, et al. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2772-80.
- Heidenreich A, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53(1): 68-80.
- Yossepowitch O, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53(5): 950-9.
- Boorjian SA, Blute ML. Surgical management of high risk

- prostate cancer: the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol* 2008; 26(5): 530-2.
21. Spahn M, et al. Outcome Predictors of Radical Prostatectomy in Patients With Prostate-Specific Antigen Greater Than 20 ng/ml: A European Multi-Institutional Study of 712 Patients. *Eur Urol* 2010.
  22. Rubio-Briones J, et al. (Metastatic progression, cancer-specific mortality and need for secondary treatments in patients with clinically high-risk prostate cancer treated initially with radical prostatectomy). *Actas Urol Esp* 2010; 34(7): 610-7.
  23. Morgan PB, et al. Timing of biochemical failure and distant metastatic disease for low-, intermediate-, and high-risk prostate cancer after radiotherapy. *Cancer* 2007; 110(1): 68-80.
  24. Zelefsky MJ, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1): 1415-9.
  25. Carver BS, et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006; 176(2): 564-8.
  26. Esquena Fernández S, et al. Current treatment in high risk and locally advanced prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2007; 31(5): 445-51.
  27. Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. *J Urol* 2000; 163(6): 1643-9.
  28. Martínez-Salamanca JI, Allona Almagro A. Technical and economic reasons to set up robotic surgery in a public health system (Spanish model). *Actas Urol Esp* 2007; 31(6): 603-10.
  29. Wexner SD, et al. The current status of robotic pelvic surgery: results of a multinational interdisciplinary consensus conference. *Surg Endosc* 2009; 23(2): 438-43.
  30. Rocco B, et al. Building a robotic program. *Scand J Surg* 2009; 98(2): 72-5.
  31. Coelho RF, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy: a review of current outcomes. *BJU Int* 2009; 104(10): 1428-35.
  32. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007; 110(9): 1951-8.
  33. Patel VR, et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* 2008; 22(10): 2299-305.
  34. Lasser MS, et al. An unbiased prospective report of perioperative complications of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2010; 75(5): 1083-9.
  35. Coelho RF, et al. Early Complication Rates in a Single-Surgeon Series of 2500 Robotic-Assisted Radical Prostatectomies: Report Applying a Standardized Grading System. *Eur Urol* 2010.
  36. Novara G, et al. Prospective evaluation with standardised criteria for postoperative complications after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010; 57(3): 363-70.
  37. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2): 205-13.
  38. Atug F, et al. Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. *Eur Urol* 2006; 49(5): 866-71; discussion 871-2.
  39. Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int* 2007; 99(5): 1109-12.
  40. Aziz O, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(3): 413-24.
  41. Magrina JF. Robotic surgery in gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28(2): 77-82.
  42. Klein EA, et al. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories. *J Urol* 2008; 179(6): 2212-6; discussion 2216-7.
  43. Ayyathurai R, et al. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int* 2008; 101(7): 833-6.
  44. Eastham J, Tokuda Y, Scardino P. Trends in radical prostatectomy. *Int J Urol* 2009; 16(2): 151-60.
  45. Ficarra V, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009; 55(5): 1037-63.
  46. Rassweiler J, et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169(5): 1689-93.
  47. Hu JC, et al. Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2278-84.
  48. Blute ML. Radical prostatectomy by open or laparoscopic/robotic techniques: an issue of surgical device or surgical expertise? *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2248-9.
  49. Hara I, et al. Comparison of quality of life following laparoscopic and open prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2003; 169(6): 2045-8.
  50. Namiki S, et al. Changes in quality of life in first year after radical prostatectomy by retropubic, laparoscopic, and perineal approach: Multi-institutional longitudinal study in Japan. *Urology* 2006; 67(2): 321-7.
  51. Anderson, J.K, et al. Cost comparison of laparoscopic versus radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2005; 66(3): 557-60.
  52. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* 2008; 72(2): 412-6.
  53. Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003; 92(3): 205-10.
  54. Krambeck AE, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009; 103(4): 448-53.
  55. Schroeck FR, et al. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54(4): 785-93.
  56. Lotan Y, Cadeddu JA, Gettman MT. The new economics of radical prostatectomy: cost comparison of open, laparoscopic and robot assisted techniques. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1): 1431-5.
  57. Scales CD, Jr, et al. Local cost structures and the economics of robot assisted radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174(6): 2323-9.
  58. Patel HR, Linares A, Joseph JV. Robotic and laparoscopic surgery: cost and training. *Surg Oncol* 2009; 18(3): 242-6.
  59. Steinberg PL, et al. A da Vinci robot system can make sense for a mature laparoscopic prostatectomy program. *JSLs* 2008; 12(1): 9-12.
  60. Joseph JV, et al. Robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? *BJU Int* 2005; 96(1): 39-42.
  61. Hakimi AA, et al. Direct comparison of surgical and functional outcomes of robotic-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: single-surgeon experience. *Urology* 2009; 73(1): 119-23.
  62. Hu JC, et al. Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2006; 175(2): 541-6; discussion 546.
  63. Rozet F, et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J Urol* 2007; 178(2): 478-82.
  64. Drouin SJ, et al. Comparison of mid-term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. *World J Urol* 2009; 27(5): 599-605.



# Líneas de investigación y nuevas dianas terapéuticas en cáncer de próstata

J. CASSINELLO ESPINOSA<sup>1</sup>, E. HOLGADO MARTÍN<sup>1</sup>, A. GONZÁLEZ DE ALBA BAAMONDE<sup>2</sup>,  
N. MOHEDANO MOHEDANO<sup>1</sup>

*Servicio de Oncología Médica. <sup>1</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. <sup>2</sup>Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca*

## RESUMEN

El cáncer de próstata es uno de los tumores malignos más frecuentes en varones norteamericanos y europeos. El tratamiento de privación androgénica es de elección en el cáncer avanzado y obtiene un elevado porcentaje de respuestas con una duración aproximada de 2 años. Lamentablemente, la enfermedad progresa y se convertirá en un carcinoma de próstata resistente a la castración (CPRC). La supervivencia media de los pacientes con CPRC se sitúa en 1-2 años conseguida, fundamentalmente, con el uso de docetaxel. Cabazitaxel es un nuevo taxano aprobado en segunda línea de quimioterapia tras fracaso a docetaxel. La necesidad de mejorar estos resultados impulsa la investigación sobre los nuevos agentes contra novedosas dianas terapéuticas: el inhibidor de la síntesis de andrógenos acetato de abiraterona, el nuevo antagonista del receptor de andrógenos MDV3100, el antagonista de los receptores de endotelina atrasentan, los nuevos agentes antiangiogénicos como bezacizumab, sunitinib o sorafenib, el dasatinib como inhibidor de SRC, el oligonucleótido antisentido contra la clusterina como el custirsén y el tratamiento inmunoterápico basado en células dendríticas como el sipuleucel o el anticuerpo inmunomodulador ipilimumab. Finalmente, se investiga si la determinación del número de células circulantes (CTC) puede servir en el futuro como elemento subrogado de supervivencia global en pacientes con CPRC.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Nuevos quimioterápicos. Nuevas dianas terapéuticas. Células tumorales circulantes (CTC).

## ABSTRACT

*Prostate cancer is one of the most common cancers in men in USA and in European countries. Although hormone-based androgen deprivation therapy is the main therapeutic approach in advanced disease and results in rapid responses, all patients eventually develop progressive castration-resistant disease state. The median survival in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) is about 1-2 years, mostly seen with docetaxel-based regimens. Cabazitaxel, a new semi synthetic taxane, emerges as a new standard in second-line chemotherapy in docetaxel-resistant CRPC patients with survival benefit. Despite this major advanced, novel approaches including important molecular targeted therapy continue to be investigated in an attempt to further improve survival: androgen biosynthesis inhibitor abiraterone acetate, androgen receptor antagonist MDV3100, endothelin receptor antagonist atrasentan, dasatinib as SRC inhibitor, antiangiogenic agents as bezacizumab, sunitinib or sorafenib, oligonucleotide antisense against clusterin such as custirsén, the immune-based strategies including dendritic cell vaccines such as sipuleucel and monoclonal antibodies against tumor antigens as ipilimumab. Finally, circulating tumor cells (CTC) might be useful as an intermediate endpoint of survival in the future.*

**KEY WORDS:** Castrate-resistant prostate cancer (CRPC). New chemotherapy. New therapeutic targets. Circulating tumor cells (CTC).

## INTRODUCCIÓN

Exceptuando los tumores cutáneos, el carcinoma de próstata constituye el tumor más frecuente en varones en EE.UU. y ocupa el segundo lugar en cuanto a mortalidad por cáncer sumando, en 2009, 192.000 casos diag-

nosticados y 27.360 fallecimientos (1). El riesgo de padecer un cáncer de próstata en varones norteamericanos es de 1 de cada 6, aunque la probabilidad de morir por cáncer de próstata es solo del 3%. Esta disparidad entre incidencia y mortalidad del cáncer de próstata es la base sobre la que descansa la controversia en relación

al beneficio de la detección precoz mediante screening. La heterogeneidad de comportamiento del cáncer prostático hace que coexistan tumores prostáticos, que van a suponer un riesgo de muerte para el paciente con otros indolentes y poco agresivos. En el primer caso, la detección precoz mediante cribado puede disminuir la mortalidad, mientras que en el segundo caso, el screening no aportará beneficio alguno y sí generará molestias, ansiedad y el posible sobre-tratamiento de los pacientes.

La mayoría de los pacientes con enfermedad localizada tienen un excelente pronóstico y elevadas tasas de curación. Por el contrario, el cáncer de próstata metastático se considera una enfermedad incurable. Inicialmente la enfermedad es hormonosensible y responde en el 80% de los casos a la deprivación androgénica; sin embargo, tras un periodo medio de 12-18 meses el tejido tumoral prostático se torna resistente a esta primera maniobra hormonal. Según cada caso y entre otras estrategias de tratamiento (Tabla I) se podrá utilizar una segunda línea hormonal (como el ketoconazol) o iniciarse ya agentes quimioterápicos. Desde 2004 el esquema aceptado de quimioterapia (QT) en el cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (CPRC) es la combinación de docetaxel con prednisona, a raíz de la publicación de 2 ensayos multicéntricos internacionales que demostraron la superioridad de esta combinación frente a los esquemas con mitoxantrone/prednisona (2,3).

TABLA I

OPCIONES TERAPÉUTICAS ACEPTADAS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

|   |
|---|
| Retirada de antiandrógenos periféricos (bicalutamida, flutamida), en caso de bloqueo androgénico completo                               |
| Adición de antiandrógenos periféricos (bicalutamida, flutamida) a dosis estándar, en caso de tratamiento exclusivo con análogos de LHRH |
| Adición de antiandrógenos periféricos (bicalutamida) a dosis altas  |
| Estrógenos (dietilestilbestrol y otros), en casos muy seleccionados   |
| Inhibidores de andrógenos adrenales (ketoconazol)   |
| Glucocorticoides (dexametasona, prednisona)   |
| Bisfosfonatos en pacientes en los que estén indicados (zoledronato)   |
| Agentes quimioterápicos (docetaxel, mitoxantrone)   |

Lamentablemente la enfermedad se hará nuevamente resistente a este esquema inicial de QT por lo que se precisará la incorporación de otros agentes citotóxicos o el empleo de otras dianas terapéuticas para su control.

Actualmente se encuentran en marcha numerosos estudios en cáncer de próstata avanzado que utilizan nuevos agentes citotóxicos o novedosas aproximaciones terapéuticas basadas en drogas dirigidas contra nuevas dianas.

Revisaremos en este capítulo las nuevas líneas de investigación más importantes y algunas novedosas y prometedoras dianas terapéuticas en el CPRC (Tabla II).

TABLA II

ALGUNAS OPCIONES TERAPÉUTICAS RECIENTEMENTE APROBADAS O EN INVESTIGACIÓN EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

| Agente                       | Mecanismo de acción                           |
|------------------------------|---|
| Cabazitaxel                  | Agente antimicrotúbulo                        |
| Acetato de abiraterona       | Inhibidor de CYP 17                           |
| Bevacizumab, aflibercept     | Antiangiogénicos                              |
| Sunitinib, sorafenib         | Antiangiogénicos                              |
| MDV 3100                     | Antagonista de los receptores de andrógenos   |
| Atrasentan, zibotentan       | Antagonistas de los receptores de endotelina  |
| GVAX, Sipuleucel T, ProstVac | Vacunas tumorales                             |
| Ipilimumab                   | Anticuerpo monoclonal anti CTLA-4             |
| Custirsén (OGX-011)          | Oligonucleótido antisentido contra clusterina |
| Dasatinib                    | Inhibidor de SRC                              |

#### NUEVOS QUIMIOTERÁPICOS

El *cabazitaxel* (XRP-6258) es un nuevo taxano semi-sintético seleccionado para superar el mecanismo de resistencia a los taxanos al ser un mal sustrato para la glicoproteína P de resistencia a múltiples drogas, lo que permite una mayor actividad antitumoral. En estudios preclínicos ha mostrado una potencia similar a docetaxel en líneas celulares sensibles y en modelos tumorales y se ha mostrado activo frente a modelos celulares resistentes a taxanos.

En el estudio fase I (4) publicado en 2009 se demostró la actividad de cabazitaxel en el carcinoma de próstata avanzado en progresión a docetaxel. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio fase III en pacientes con CPRC metastático resistente a docetaxel, que ha motivado la aprobación por la FDA de este fármaco como segunda línea de quimioterapia en cáncer de próstata (5). Esta aprobación se basa en los datos del estudio fase III denominado TROPIC que incluyó 755 pacientes, todos ellos con CPRC y que habían progresado a docetaxel. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir (n = 378) cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> iv cada 3 semanas en combinación con prednisona 10 mg al día vía oral o a (n = 377) mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> iv cada 3 semanas con la misma dosis de prednisona. El número de ciclos previsto fue de 10 en cada brazo. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (SG) y los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre progresión (SLP), la tasa de respuestas y la seguridad. Todos los pacientes de ambos brazos tenían que tener cáncer de próstata metastático y deberían haber recibido y progresado a docetaxel. La combinación de cabazitaxel-prednisona aumentó la supervivencia global frente a mitoxantrone-prednisona con una diferencia estadísticamente significativa: 15,1 meses frente a 12,7 meses (HR: 0,72; IC 95%: 0,61-0,84, p < 0,0001), lo que se

traduce en una disminución del riesgo de muerte del 28% (HR: 0,72). De igual forma, el brazo de cabazitaxel mostró una superioridad estadísticamente significativa en SLP (2,8 meses frente a 1,4 meses, HR: 0,75; IC 95% 0,65-0,87,  $p = 0,0002$ ), en respuestas medibles (14,4 vs. 4,4%,  $p = 0,0005$ ) y en respuestas de PSA (39,2 vs. 17,8%,  $p = 0,0002$ ). En cuanto a los efectos adversos la combinación de cabazitaxel produjo con más frecuencia neutropenia febril grado 3 o superior (7,5 vs. 1,3%) y diarrea grado 3 o superior (6,2 vs. 0,3%). La mayoría de las muertes se produjeron por progresión de enfermedad (71,2% en el brazo de mitoxantrone vs. 58,8% en el brazo del cabazitaxel) aunque hubo un mayor riesgo de muerte debido a efectos adversos en el brazo de cabazitaxel que en el de mitoxantrone. La aprobación y posicionamiento de cabazitaxel como segunda línea de QT en CPRC supone un paso muy importante en la estrategia terapéutica de esta enfermedad, dada la ausencia, hasta el momento actual, de tratamientos verdaderamente eficaces en este contexto terapéutico.

#### ANTIANGIOGÉNICOS

##### BEVACIZUMAB Y AFLIBERCEPT (MAB)

El cáncer de próstata, al igual que la mayoría de los tumores sólidos necesita para su crecimiento la formación de nuevos vasos sanguíneos y la regulación positiva del receptor del factor de crecimiento vasculo-endothelial (VEGF) que se correlaciona inversamente con la supervivencia. VEGF es una diana terapéutica para el cáncer de próstata y la adición de un inhibidor de VEGF al tratamiento estándar podría mejorar la eficacia de dicho tratamiento (6).

—*Bevacizumab*. Es un anticuerpo monoclonal contra VEGF ampliamente utilizado en la práctica clínica que tiene capacidad para inhibir la angiogénesis tumoral. En un estudio fase II en pacientes pretratados con docetaxel, la combinación del fármaco con bevacizumab consiguió 55% respuestas > 50% de PSA y 37,5% de respuestas objetivas con buen perfil de tolerancia (7). Con estos resultados se llevó a cabo un estudio fase III cuyos resultados han sido comunicados recientemente en ASCO de 2010. El estudio aleatorizaba 1.050 pacientes con CPRC metastático sin tratamiento previo de quimioterapia a recibir docetaxel-prednisona (dosis estándar) seguido de bevacizumab (dosis 15 mg/kg iv cada 3 semanas) vs. placebo. A pesar de conseguir una mejoría estadísticamente significativa en la PFS, tasa de respuestas objetivas y respuestas de PSA, no se alcanzó el objetivo primario de mejoría en la supervivencia global (22,6 vs. 21,5 meses HR 0,91,  $p = 0,18$ ), además se observó mayor morbilidad y mortalidad en la rama de bevacizumab (8).

—*Aflibercept (VEGF Trap)*. Es una proteína que resulta de la fusión del dominio extracelular de VEGFR humano con una porción Fc Ig G1 humana. Tiene una afinidad de unión alta al VEGF y a otros factores proangiogénicos relacionados. En modelos preclínicos in

vivo se ha comprobado la sinergia de aflibercept con taxanos y se observó una respuesta dosis-dependiente. La extrapolación de los resultados favorables de los estudios clínicos aleatorizados de bevacizumab combinado con quimioterapia estándar, junto con los datos de mayor afinidad de unión a VEGF-A que el anticuerpo monoclonal humanizado, constituyen la justificación del estudio fase III que explora la combinación de docetaxel-prednisona con o sin aflibercept en primera línea de CPRC (estudio VENICE) cuyos resultados aún no han sido comunicados.

#### INHIBIDORES DE TIROSIN-KINASA (ITK)

*Malato de sunitinib* es un inhibidor multidiana de tirosina-kinasas (ITK) que se administra por vía oral y que está aprobado para su utilización en el cáncer renal avanzado y en los tumores del estroma intestinal (9). Sunitinib muestra una especial selectividad para unirse al receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), al VEGF y a Kit. La evidencia preclínica del papel de PDGF y de VEGF en la promoción del crecimiento del cáncer de próstata es la base racional para la evaluación de sunitinib en el cáncer de próstata en progresión a docetaxel.

En 2009 se realizó un estudio fase II en pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados y resistentes a docetaxel (grupo A,  $n = 17$ ) y en pacientes sin quimioterapia previa (grupo B,  $n = 17$ ) (10). El objetivo primario era el porcentaje de pacientes que disminuyen un 50% el PSA. Se objetivó una respuesta de PSA en cada grupo y estabilidad de PSA en 8/17 y en 7/17 pacientes de los grupos A y B, respectivamente. Los efectos secundarios más frecuentes incluyeron astenia, náuseas y diarrea.

En 2010 se publicó un estudio fase II multicéntrico (11) en Norteamérica en el que se incluyeron 36 pacientes con cáncer de próstata metastático que habían progresado a uno o dos regímenes de quimioterapia incluyendo docetaxel. El objetivo principal era la supervivencia libre de progresión por evaluación radiológica y evaluación clínica. El tratamiento consistió en sunitinib oral 50 mg al día en esquema de 4 semanas de tratamiento con dos de descanso (equivalente a 1 ciclo), hasta un máximo de 8 ciclos, progresión de enfermedad o toxicidad intolerable. En los 36 pacientes incluidos la mediana de SLP fue de 19,4 semanas; 4 pacientes (12,1%) presentaron una disminución de PSA > del 50% y 2 pacientes de 18 (11,1%) con enfermedad medible mostraron un 30% de disminución por RECIST. El 13,6% de 22 pacientes evaluables presentaron algún grado de disminución del tumor y en el 13,6% de 22 pacientes evaluables existió una disminución del dolor. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la astenia (6 pacientes grado 3), anemia (1 paciente grado 3), náuseas (2 pacientes grado 3 y 1 paciente grado 4), anorexia (5 pacientes grado 3) y neutropenia (1 paciente grado 3). Cabe señalar también que el 52,8% de los pacientes suspendieron el tratamiento por los efectos tóxicos del mismo. Concluyen los autores que sunitinib muestra una actividad prometedora en pacientes con

cáncer de próstata en progresión a docetaxel; añaden también que, debido a sus efectos tóxicos, se limitará probablemente el uso de este fármaco a pacientes con menos edad y con menor tratamiento previo.

También en nuestro medio existe experiencia con sunitinib en el CPRC a dosis de 37,5 mg al día de manera continua. En ASCO 2010 se ha presentado un estudio español que incluyó 19 pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a docetaxel (12). Se obtuvo un descenso de PSA > 50% en 5/19 pacientes (23,6%) con estabilización en 7/19 (37%). Se objetivó también una respuesta parcial por criterios RECIST. No hubo toxicidades grado 4 y los efectos secundarios más frecuentes fueron anemia y trombopenia. La conclusión de los autores es que sunitinib muestra cierto grado de actividad en esta población con cáncer de próstata resistente a docetaxel con una toxicidad manejable.

Se está a la espera de los resultados de un estudio fase III multicéntrico que compara sunitinib con prednisona vs. placebo con prednisona a dosis de 37,5 mg al día. En este estudio se ha alcanzado ya la inclusión prevista de pacientes y se está a la espera de los resultados del mismo.

—*Sorafenib*. Es otro agente inhibidor multidiana de tirosina-kinasa que también ha sido testado en cáncer de próstata. En un estudio fase II (13) con 21 pacientes sin tratamiento previo de QT se obtuvo una respuesta en el 20% de los casos con una SLP de 5,9 meses. Sin embargo la disparidad entre las respuestas óseas detectadas mediante gammagrafía y las de PSA hacen difícil extraer conclusiones válidas. Otros estudios fase II con sorafenib han mostrados resultados similares (14,15). Podemos concluir ante estos resultados que se necesitan más estudios para poder definir adecuadamente el papel de sorafenib en el cáncer de próstata avanzado.

#### NUEVAS ESTRATEGIAS HORMONALES

La deprivación androgénica es el tratamiento inicial del cáncer de próstata avanzado y consigue respuestas en torno a un 80-90% de los casos con una duración media de 2-3 años. Lamentablemente, la práctica totalidad de los pacientes presentarán progresión de enfermedad debido al desarrollo de hormono-resistencia. Sin embargo, se ha objetivado que estos pacientes hormono-resistentes (propriadamente resistentes a la castración) no son totalmente hormono-independientes, ya que pueden responder a otras maniobras hormonales, si bien con actividad moderada hasta el momento actual. En estudios preclínicos y clínicos se ha observado que, a pesar de la hormono-resistencia, las células tumorales siguen expresando niveles elevados de receptores de andrógenos manteniendo activas las vías de señalización.

Por todo lo anterior se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas en relación con la hormono-dependencia, entre las cuales se encuentra la inhibición universal de la síntesis de andrógenos y la manipulación directa del receptor androgénico. Dos fármacos han presentado resultados prometedores en estos contextos: el acetato de abiraterona y el MDV3100.

—*Acetato de abiraterona*. La abiraterona es un fármaco oral, que inhibe de forma selectiva, potente e irreversible el citocromo P-17, lo que incluye la 17 alfa hidroxilasa y las 17 y 20 liasas. CYP17 es un enzima clave para la síntesis de andrógenos y estrógenos. La inhibición de CYP17 bloquea la síntesis de andrógenos en los testículos, glándulas adrenales y en la próstata sin producir insuficiencia suprarrenal secundaria al aumentar la producción de ACTH, lo que mantiene elevados los niveles de corticosterona y deoxicorticosterona. La administración de abiraterona, por tanto, debe acompañarse de bajas dosis de glucocorticoides o de antagonistas de los mineralcorticoides a fin de evitar un exceso de esta actividad.

En los estudios fase I se objetivó que la abiraterona administrada a una dosis de 1.000 mg al día era eficaz y se toleraba bien en pacientes que habían progresado a múltiples tratamientos hormonales, tanto si eran resistentes a docetaxel como si todavía no habían recibido ningún tipo de tratamiento quimioterápico (16). Parece incluso que la abiraterona muestra actividad en pacientes previamente tratados con ketoconazol que, como es conocido, posee un espectro más limitado en la inhibición del citocromo P450 (17).

A partir de estas experiencias iniciales se desarrollaron los estudios fase II con esta dosis del fármaco donde se confirmó su buena tolerancia y su actividad en pacientes progresados a otros tratamientos hormonales y en pacientes tratados previamente con docetaxel.

En un estudio fase I/II que incluyó 54 pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario, que no habían sido tratados con docetaxel y que habían recibido una media de tres tratamientos hormonales previos, de los 42 pacientes tratados con 1.000 mg al día de abiraterona, las cifras de PSA descendieron > 50% en 28 pacientes (67%) y en más del 90% en 8 pacientes (19%). Se obtuvieron respuestas parciales en 9 de 24 pacientes con enfermedad medible (38%) y se objetivó un descenso en el recuento de células tumorales circulantes (CTC). El descenso significativo en el PSA y en el número de CTC con abiraterona, confirma que el cáncer de próstata teóricamente hormonosensible continúa siendo susceptible a manipulaciones hormonales (18).

Dados los resultados prometedores con abiraterona en estos estudios, en el momento actual hay dos ensayos fase III en marcha. En el primero de ellos (19), 1.100 varones con CPRC progresados a tratamiento quimioterápico con docetaxel se randomizaron a recibir abiraterona o placebo. Todos los pacientes recibían prednisona o prednisolona. El objetivo primario del estudio es la supervivencia global pero también se incluye una evaluación del recuento de CTC tras el tratamiento, al objeto de comprobar si este parámetro pudiera servir como elemento subrogado o intermedio de la supervivencia global para su incorporación como criterio de aprobación acelerada de nuevos tratamientos en el contexto del CPRC. Se ha completado ya el reclutamiento en este estudio, cuyos resultados se esperan para el año 2011.

El segundo estudio (20) incluirá 1.000 pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente asintomático o mínimamente sintomático, tratados previamente con

hormonoterapia (a excepción de ketoconazol), pero sin quimioterapia previa. Se aleatorizan los pacientes a recibir placebo o abiraterona. A ambos grupos se les administraba prednisona o prednisolona. El objetivo primario es la supervivencia global.

#### NUEVOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANDRÓGENOS

*MDV3100* es un nuevo y potente antagonista de los receptores androgénicos. Tiene cinco veces más afinidad por el receptor androgénico que la bicalutamida. En modelos preclínicos se observó que el MDV3100 tenía propiedades diferentes a los antagonistas de los receptores de andrógenos de primera generación, incluida actividad contra líneas celulares resistentes a la bicalutamida. A diferencia de esta, MDV3100 bloquea la translocación nuclear del receptor androgénico y la unión del ADN y no ha mostrado una actividad agonista ante la sobreexpresión del receptor.

Los resultados preliminares de un estudio fase I/II fueron presentados en ASCO del año 2009. En este estudio 140 pacientes con adenocarcinoma de próstata con progresión de la enfermedad tras al menos un tratamiento hormonal y en 75 pacientes (54%) después de QT, fueron tratados con MDV3100; de los pacientes que habían recibido QT previa, 38 de 75 (51%) presentaron un descenso del PSA superior al 50%, mientras que este descenso se objetivó en 40 de 65 pacientes (62%) sin QT previa. La dosis óptima aceptada de MDV3100 para los estudios fase III es de 240 mg al día. Los resultados de este estudio fase I-II se han publicado recientemente (21). Existe en marcha un estudio fase III en pacientes con CPRC tratados previamente con QT basada en docetaxel que aleatoriza a los pacientes a recibir MDV 3100 o placebo ([<http://www.clinicaltrials.gov>], *accessed on July 3, 2009*).

#### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA

Recientemente se ha identificado que la familia de las endotelinas está implicada en la patogenia del cáncer de próstata. Las endotelinas son factores paracrinós / autocrinos con distintas actividades: son moduladores del tono vasomotor, de la nocicepción, de la producción hormonal, de la proliferación celular y de la angiogénesis en distintos tejidos. Estos efectos están mediados fundamentalmente por la endotelina-1 (ET-1) a través del receptor de la endotelina-A.

En la glándula prostática normal, la ET-1 es producida por las células epiteliales y se encuentra en concentraciones elevadas en el flujo seminal. En el cáncer de próstata las concentraciones de ET-1 están aumentadas, al igual que la expresión del receptor de endotelina-A, que aumentará en función del estadio y grado del cáncer de próstata.

Hay múltiples vías a través de las cuales el eje endotelina-1/endotelina-A promueve la progresión del cáncer de próstata: a) la interacción de la endotelina 1 con

el receptor de endotelina A inhibe la apoptosis; b) ET-1 altera el balance de osteoblastos y osteoclastos a favor de los primeros, promoviendo la formación de hueso, que es característico del cáncer de próstata metastático y está relacionado con el dolor óseo secundario a las metástasis óseas.

El bloqueo selectivo del receptor de endotelina-A bloquea los efectos proliferativos de la ET-1 tanto en el cáncer de próstata como en los osteoblastos. Dos fármacos orales, antagonistas de los receptores de endotelina A tienen actividad clínica en el cáncer de próstata avanzado: el atrasentan y el zibotentan (o ZD4054).

—*Atrasentan*. En un estudio fase I atrasentan fue bien tolerado y produjo alivio del dolor óseo en el 70% de los pacientes sintomáticos con cáncer de próstata avanzado (22,23). Posteriormente dos estudios fase II doble ciego proporcionaron evidencia de la posible actividad bioquímica y clínica del fármaco (24).

Sin embargo en dos estudios fase III realizados en distintos tipos de pacientes no se demostró un beneficio estadísticamente significativo para el atrasentan.

En el primero de ellos, 809 pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-refractario fueron randomizados a recibir atrasentan 10 mg al día o placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni en el objetivo primario del estudio (tiempo hasta la progresión), ni en los objetivos secundarios (supervivencia global y tiempo hasta la progresión del PSA). Sin embargo en un análisis exploratorio se objetivó que los niveles de fosfatasa alcalina ósea y PSA eran significativamente menores en el brazo de atrasentan (25).

En un segundo estudio, 941 pacientes que presentaban elevación del PSA tras un tratamiento local, fueron randomizados a recibir atrasentan o placebo. El brazo tratado con atrasentan presentó un tiempo mayor hasta la progresión aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (26).

Basándose en los datos de los estudios fase II que consideran que atrasentan podría tener utilidad, ya que ejerce su acción contra los osteoclastos por mecanismos diferentes al ácido zolendrónico, el grupo SWOG está llevando a cabo un estudio fase III en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario y metástasis óseas con docetaxel y ácido zoledrónico, con o sin atrasentan (estudio SWOG 0421).

—*Zibotentan (ZD4054)*. El zibotentan es otro antagonista del receptor de endotelina-A que demostró su actividad en un estudio aleatorizado fase II en 312 pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario con metástasis óseas asintomáticos o con síntomas moderados. Los pacientes fueron randomizados a recibir ZD 4054 a dos dosis diferentes (15 mg o 10 mg), o placebo. No hubo aumento del tiempo hasta la progresión en el brazo del ZD 4054, pero en un análisis exploratorio se objetivó un aumento de la supervivencia global para el grupo tratado con zibotentan: supervivencia media de 23,5, 24,5, 17,3 meses para el grupo de ZD4054 a 15 mg, ZD4054 a 10 mg y placebo, respectivamente (27).

A raíz de estos resultados hay en marcha tres estudios randomizados fase III multicéntricos (ENTHUSE)

que tienen como objetivo primario la supervivencia global y que comparan ZD4054 a dosis de 10 mg con placebo en distintos tipos de pacientes que incluyen: CPRC no metastásico, CPRC metastásico (CPRCm), en pacientes asintomáticos y en combinación con docetaxel. En total se reclutarán más de 2.500 pacientes.

#### INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El objetivo principal de las estrategias de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer es activar la respuesta inmunológica frente a las células tumorales y a la vez revertir la inmunosupresión inducida por el tumor (inmunotolerancia).

Entre las razones para desarrollar inmunoterapia en cáncer de próstata se encuentran las siguientes:

1. El cáncer de próstata es una enfermedad de lento crecimiento, lo que permite estimular el sistema inmunológico para generar una respuesta antitumoral y revertir factores de inmunosupresión (28,29).

2. El cáncer de próstata es más inmunogénico de lo que se creía a priori y puede inducir la formación de anticuerpos de forma espontánea.

3. Estudios de cáncer de próstata en progresión realizados mediante proteómica y *microarrays* han identificado proteínas específicas que actúan como antígenos tumorales.

4. Datos de laboratorio sugieren que pueden generarse respuestas inmunes antitumorales contra el cáncer de próstata, especialmente en combinación con otras estrategias (ablación androgénica, radioterapia)

Todo ello, unido a un perfil de tolerancia favorable, justifica el desarrollo de múltiples estrategias de inmunoterapia; las más interesantes desde el punto de vista clínico son las vacunas tumorales (GVAX, Sipuleucel T, ProstVac) y los inmunomoduladores (ipilimumab).

#### VACUNAS DE CÉLULAS TUMORALES

Utiliza células prostáticas alogénicas como vectores. Las células cancerosas no son inmunogénicas y por eso se fabrican por ingeniería células tumorales con capacidad para expresar sustancias proinflamatorias (citoquinas) o bien se administran con un potente inmunoestimulador.

*Prostate GVAX* es una vacuna de este grupo compuesta de dos líneas celulares alogénicas de cáncer de próstata (PC3 y LNCaP) modificadas genéticamente mediante transfección adenoviral con capacidad para secretar GM-CSF e irradiadas para impedir posteriores divisiones celulares. La ventaja es que estas vacunas pueden fabricarse en grandes cantidades y así podemos atacar varios antígenos tumorales simultáneamente.

Dos estudios fase II en pacientes asintomáticos con CPRC revelaron prometedores efectos antitumorales con una supervivencia global entre 20-29 meses según la dosis administrada y con una toxicidad manejable (30,31).

Se han comunicado resultados de dos estudios Fase III (VITAL-1 y VITAL-2):

- VITAL-1: 626 pacientes con CPRC asintomáticos sin QT previa aleatorizados a G-VAX o docetaxel-prednisona (DP). En el análisis interino se concluyó que el estudio tenía insuficiente poder estadístico para alcanzar el objetivo primario (OS) y se cerró prematuramente.

- VITAL-2: 600 pacientes con CPHR sintomáticos randomizados a DP vs. GVAX/docetaxel. Se observó un aparente incremento de mortalidad en la rama experimental que no parecía asociado a toxicidad en el brazo de inmunoterapia.

No se ha continuado investigando con esta vacuna a pesar de que podría demostrarse un efecto tardío de la inmunoterapia con mayor seguimiento.

#### VACUNAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Utiliza células dendríticas autólogas para crear una vacuna antitumoral personalizada.

—*Sipuleucel-T (Provenge)* se fabrica recolectando células de sangre periférica mononucleadas (PBMCs) mediante leucoaféresis del paciente. Posteriormente, se someten a incubación junto con una proteína quimérica que acopla GM-CSF y que estimula la presentación de antígeno conjuntamente con PAP (fosfatasa ácida prostática) que se comporta como antígeno asociado a tumor. Tras ello, se reinfunden las células presentadoras de antígeno (APCs) activadas *ex-vivo* de nuevo al paciente; se administran cada dos semanas tres infusiones intravenosas de APCs. La ventaja de este procedimiento se basa en poder retirar células presentadoras de antígeno en un ambiente de inmunosupresión a la vez que las células son activadas.

Un estudio fase II-III de 127 pacientes asintomáticos con CPRC, se comparaba con un cociente 2: 1 Sipuleucel-T cada dos semanas por 3 ciclos frente a placebo. Tras tres años de seguimiento no hubo diferencias en tiempo a la progresión aunque sí demostró un beneficio de 4,5 meses en la mediana de supervivencia, una reducción del 41% en el riesgo de muerte y una mejoría de tres veces en la supervivencia a 3 años para la rama de Sipuleucel. Otro ensayo similar con 98 pacientes consiguió un beneficio de 3,3 meses. En ambos estudios la tolerancia al fármaco fue buena (32). Recientemente han sido publicados en NEJM los resultados del estudio fase III doble ciego multicéntrico IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment) que randomizaba 2: 1 un total 512 pacientes asintomáticos con CPRC a Sipuleucel iv cada 2 semanas frente a placebo, consiguiendo una ventaja en supervivencia de 4,1 meses (25,8 vs. 21,7 m HR 0,78, p = 0,03), la supervivencia a 3 años fue mejorada un 38% en la rama de Sipuleucel (33). Entre los efectos adversos más frecuentes se cuentan los escalofríos, fiebre y dolor de cabeza, principalmente grado 1 y 2. Este es el primer estudio que demuestra un beneficio en supervivencia con inmunoterapia en cáncer de próstata, a pesar de que no se observaron respuestas por PSA ni respuestas objetivas. En abril de este año 2010, la FDA aprobó el uso de Sipuleucel-T para el tratamiento del CPRC en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

### VACUNAS DE VECTORES VÍRICOS

Los vectores víricos emplean virus atenuados, producen antígenos tumorales y pueden estimular una respuesta inmune contra el tumor.

—*ProstVac* es una vacuna de PSA recombinante con vector Poxviral. Este año 2010 han sido publicados los resultados de un estudio fase II randomizado en 125 pacientes con CPRC metastáticos mínimamente sintomáticos; a pesar de no encontrarse diferencias en PFS sí se ha encontrado un beneficio en supervivencia global para el grupo tratado con la vacuna (25,1 vs. 16,6 meses,  $p = 0,006$ ) con una reducción del 44% en la tasa de mortalidad (34). La tolerancia fue buena y se espera iniciar un estudio fase III que explore la combinación de esta vacuna con docetaxel frente a docetaxel sólo en primera línea de CPRC metastático.

### INMUNOMODULADORES

Otro abordaje es el bloqueo de *linfocitos T citotóxicos asociados a antígeno 4 (CTLA-4)* utilizando anticuerpos monoclonales. CTLA-4 es una molécula de la superficie celular de los linfocitos T que funciona como regulador negativo de la activación de células T conduciendo a la atenuación de la respuesta de las células T frente a las células tumorales.

—*Ipilimumab* es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 que está siendo evaluado en monoterapia y en combinación con otro tipo de inmunoterapia (GM-CSF, GVAX) o con radioterapia (35,36). Existe en marcha un estudio fase III que compara ipilimumab frente a placebo en pacientes con CPRC metastático asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

Entre los efectos secundarios más importantes se describen los siguientes: fatiga, rash, prurito, náusea, constipación y pérdida de peso; entre las toxicidades inmunológicas destacan insuficiencia adrenal, hepatitis y colitis autoinmune.

### AGENTES ANTICLUSTERINA

—*Clusterina*. Es una proteína del grupo de las chaperonas que promueve la supervivencia celular y se ha identificado como posible diana terapéutica en CPRC.

—*OGX-011 (Custirsén)*. Es un oligonucleótido antisentido que inhibe la producción de clusterina y favorece la apoptosis inducida por la quimioterapia. Por otra parte, estudios *in vitro* demuestran que clusterina aumenta la quimiosensibilización a docetaxel incluso en líneas resistentes al fármaco.

En un estudio fase II reciente, 82 pacientes sin QT previa fueron aleatorizados a docetaxel-prednisona con o sin OGX-011. El brazo de la combinación consiguió una tasa de respuestas de PSA > 50% en 58% pacientes, un mayor tiempo a la progresión y la supervivencia global conseguida para el brazo experimental es de 23,4 meses frente a 16,9 meses (37,38).

Con estos datos tan prometedores se ha puesto en marcha un estudio fase III multicéntrico en primera línea de

CPRC que compara docetaxel-prednisona vs. docetaxel-prednisona/OGX-011 con supervivencia global como objetivo primario. También se está evaluando en otro estudio fase III el papel de este fármaco combinado con retratamiento con docetaxel en segunda línea de CPHR.

### INHIBIDORES DE SRC: DASATINIB

La familia de kinasas SRC son responsables de señales de transducción durante numerosas actividades celulares incluyendo diferenciación, adhesión y migración. Dasatinib, un inhibidor oral de las familias de las kinasas SRC, ha sido evaluado como tratamiento anti-diana en pacientes con CPRC. En un estudio fase II con 49 pacientes asintomáticos con CPRC por progresión de PSA se observó una ausencia de progresión en 20 pacientes (43%) en la semana 12 y en nueve pacientes (19%) en la semana 24 (39). En el momento actual existe en marcha un estudio fase III que evalúa los efectos de añadir dasatinib a docetaxel en relación con la supervivencia global o en la aparición y desarrollo de eventos relacionados con el esqueleto.

### CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES (CTC)

Las células tumorales circulantes (CTC) son células epiteliales que proceden de los tumores. Parece existir un mayor número de CTC en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas (número medio de 10,5 células por 7,5 ml) y en aquellos con metástasis óseas y de tejidos blandos (número medio de 13,5 células) que en aquellos con solo metástasis de tejidos blandos (media de 2,5 células) (40). Existe, de hecho, una correlación entre los valores elevados de CTC y una inferior supervivencia. En concreto, un número de CTC menor a 5 se asocia con una mayor supervivencia que cuando es superior a 5 (22 vs. 9 meses,  $p = 0,01$ ).

En otro estudio prospectivo, los pacientes con CTC < 5 presentaban una supervivencia global de 21 meses frente a 9,5 meses en el grupo de pacientes con un número de CTC mayor o igual a 5 (41). Existen asimismo, datos recientes que indican que la respuesta de PSA > 50% obtenida con acetato de abiraterona en pacientes progresados a docetaxel se ve acompañada de un descenso paralelo de CTC a un número menor a 5 ( $p = 0,01$ ) (42).

Puede concluirse que el número de CTC es una variable que potencialmente podría monitorizar la situación de la enfermedad como elemento subrogado de supervivencia global en pacientes con CPRC.

#### CORRESPONDENCIA:

Javier Cassinello  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario de Guadalajara  
C/ Donantes de Sangre, s/n  
19002 Guadalajara  
e-mail: jacaes@sescam.jccm.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer* 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone pr mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502-12.
3. Pertylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513-20.
4. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetics study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumours. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 723-30.
5. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *Proc Am Soc Clinl Oncol* 2010. Abstr # 4508.
6. Melynk O, Zimmerman M, Kim KJ, Shuman M. Neutralizing antivascular endothelial growth inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a preclinical model. *J Urol* 1999; 161: 960-3.
7. Di Lorenzo G, Figg W, Fossa S, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008; 54: 1089-96.
8. Kelly WK, Halabi S, Carducci MA, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010. Abstr # 4511.
9. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU 11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factors receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9(1) 327-37.
10. Dror Michaelson M, Regan MM, Oh WK, et al. Phase II of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 913-20.
11. Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, et al. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 319-24.
12. Castellano DE, González-Larriba J, Antón-Aparicio LM, et al. Clinical, serologic and radiographic benefit with sunitinib as a single agent in metastatic chemotherapy-resistant and hormone-refractory prostate cancer patients. 2010 ASCO Genitourinary Cancers Symposium, abstr # 229.
13. Dahult WL, Scripture C, Posadas E, et al. A phase II clinical trial of sorafenib in androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 209-14.
14. Safarenijad MR. Safety and efficacy of sorafenib with castrate resistant prostate cancer. *Urologic Oncol* 2008; 28: 21-7.
15. Aragon-Ching JB, Jain L, Gulley JL. Final analysis of a phase II trial using sorafenib in castrate resistant prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103: 1626-40.
16. De Bono JS, Attard G, Reid AH, et al. Antitumor activity of abiraterone acetate, a CYP17 inhibitor of androgen synthesis, in chemotherapy naive and docetaxel pretreated castration resistant prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010. Abstr # 5005.
17. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazol therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1481.
18. Attard, G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3742-8.
19. National Institutes of Health Clinical Trials database (NCT00638690 <http://www.clinicaltrials.gov>, accessed on May 13, 2010)
20. National Institutes of Health Clinical Trials database (NCT00887198 <http://www.clinicaltrials.gov>, accessed on May 13, 2010).
21. Scher HI, Beer TM, Higano, CS, et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration resistant prostate cancer: a phase I-II study. *Lancet* 2010; 375: 1437.
22. Carducci MA, Nelson JB, Bowling MK, et al. Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: safety and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2171.
23. Zonnenberg, BA, Groenewegen G, Janus, TJ, et al. Phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of atrasentan: an endothelin receptor antagonist for refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2965.
24. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al. Effect of Endothelin-A Receptor Blockade with Atrasentan on Tumor Progression in Men With Hormone-Refractory Prostate Cancer: A Randomized, Phase II, Placebo-controlled Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 679.
25. Carducci, MA, Saad, F, Abrahamsson, PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1959.
26. Nelson, JB, Love, W, Chin, JL, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113: 2478.
27. James, ND, Borre, M, Zonnenberg BA, et al. ZD4054, a potent, specific endothelin A receptor antagonist, improves overall survival in pain-free or mildly symptomatic patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases. Presented at ECCO, September 25, 2007.
28. Antonarakis ES, Drake CG. Current status of immunological therapies for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 241-6.
29. Kusmartsev S and Vieweg J. Enhancing the efficacy of cancer vaccines in urologic oncology: new directions. *J Nat Rev Urol* 2009; 6: 540-9.
30. Corman J, Small E, Smith D, et al. Immunotherapy with GVAX1 vaccine for prostate cancer improves predicted survival in metastatic hormone refractory prostate cancer: results from two phase 2 studies. Proceedings from the American Urological Association Annual Meeting. Atlanta, Georgia. 2006 [abstr # 976].
31. Small E, Demkow T, Gerritsen WR, et al. A phase III study of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CPRC). *Genitourinary Cancers Symposium. ASCO* 2009 [abstr # 7].
32. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3089-94.
33. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. 1. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-22.
34. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1099-105.
35. Slovin SF, Beer TM, Higano CS, et al. Initial phase II experience of ipilimumab alone and in combination with radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Proc Am Soc Clinl Oncol* 2009. Abstr # 5138.
36. Gerritsen W, Van Den Eertwegh AJ, De Gruijl TD, et al. A dose-escalation trial of GM-CSF-gene transduced allogeneic prostate cancer cellular immunotherapy in combination with a fully human anti-CTLA antibody (MDX-010, ipilimumab) in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHRPC) Data presented at the 3rd annual ASCO Prostate Cancer Symposium, Orlando, Florida, February 22-24, 2007.
37. Chi KN, Hotte SJ, Yu E, et al. A randomized phase II study of



- OGX-011 in combination with docetaxel and prednisone or docetaxel and prednisone alone in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol* 2007; 25 [abstract 5069].
38. Saad F, Hotte SJ, North SA, et al. A phase II randomized study of custirsen (OGX-011) combination therapy in patients with poor-risk hormone refractory prostate cancer (HRPC) who relapsed on or within six months of 1st-line docetaxel therapy. *Proc Am Soc Clinl Oncol* 2008. Abstr # 5002.
  39. Yu EY, Wilding G, Posadas E, et al. Phase II study of dasatinib in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (23): OF1-8.
  40. Danila DC, Heller G, Gignac DC, et al. Circulating tumour cell number and prognosis in progressive castration resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7053-8.
  41. De Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumour cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6302-9.
  42. Fleisher D, Danila C, Leversha M, et al. Circulating tumour cells (CTC) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer receiving abiraterone acetate (AA) after failure of docetaxel-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clinl Oncol* 2009. Abstr # 5049.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

# CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- |   |       |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*:      | 50 €  |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas:   | 76 €  |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas:   | 121 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 296 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países:         | 402 € |

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

## BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2011

### DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_  
Población \_\_\_\_\_ Cod. Postal \_\_\_\_\_ Provin. \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_ Cargo \_\_\_\_\_

### SUSCRÍBANME A:

revisiones en

# CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º \_\_\_\_\_ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_  
TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_  
CÓDIGO C/C.: BANCO     SUCURSAL     D.C.   N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO





**1. Nombre del medicamento:** Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada ml de solución para inyección o perfusión contiene 60 millones de unidades (MU) (600 µg) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución para inyección o perfusión. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución para inyección o perfusión. Filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli*/K802. Excipientes: cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol. **3. Forma farmacéutica.** Solución para inyección o perfusión. Solución, transparente e incolora. **4. Datos clínicos. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Ratiograstim® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mioelablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada. La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico. Ratiograstim® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $0,5 \times 10^9/l$ , y con una historia de infecciones graves o recurrentes, está indicada la administración prolongada de Ratiograstim® para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Ratiograstim® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a  $1,0 \times 10^9/l$ ) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia. **4.2 Posología y forma de administración. Requerimientos especiales:** El tratamiento con filgrastim solo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y afeéresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada. Quimioterapia citotóxica establecida. La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes desde la finalización de la quimioterapia citotóxica. Filgrastim se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria diluido en una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) y administrado durante un período de tiempo de 30 minutos (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La vía subcutánea es de elección en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia que proviene de un estudio de administración a dosis única que indica que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración a dosis múltiples. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos randomizados se utilizó una dosis subcutánea de 23 MU (230 µg)/m<sup>2</sup>/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica utilizada. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos. Pacientes tratados con terapia mioelablativa seguida de trasplante de médula ósea. La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MU (10 µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma (ver tabla 1). Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mioelablativa seguida de autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica. La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, como inyección subcutánea única diaria durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Para administrarse en perfusión, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). Tiempo de leucaféresis: suele ser suficiente la realización de 1 ó 2 leucaféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucaféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la realización de la última leucaféresis. La dosis recomendada de filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, que se administra

| Tablas 1: Recuento de Neutrófilos   | Ajuste de la dosis de filgrastim          |
|---|---|
| > $1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos   | Reducir a 0,5 MU (5 µg) /kg/día           |
| Si el RAN permanece > $1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos más   | Interrumpir el tratamiento con filgrastim |
| Si el RAN desciende a < $1,0 \times 10^9/l$ durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados |   |

dividida en varias tomas. Neutropenia idiopática o cíclica. La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas. Ajuste de la dosis: Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de  $1,5 \times 10^9/l$ . Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9$  y  $10 \times 10^9/l$ . En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. Pacientes con infección por VIH. Para la recuperación de la neutropenia. La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de (RAN >  $2,0 \times 10^9/l$ ). En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia. Para mantener el recuento normal de neutrófilos. Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MU (300 µg)/kg/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos >  $2,0 \times 10^9/l$ . En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/kg/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN >  $2,0 \times 10^9/l$ , siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN >  $2,0 \times 10^9/l$ . Grupos especiales de población. Ancianos. Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica. Pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis. Uso pediátrico en la NCG y cáncer. El sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados por neutropenia crónica grave. Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Advertencias especiales:** Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes posológicos establecidos (ver más adelante). Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética anormal (ver más adelante). Advertencias especiales en pacientes con leucemia mieloide aguda. CreCIMIENTO de las células malignas. El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede provocar el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda. Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética [t(8;21), t(15;17) e inv(16)]. Otras precauciones especiales. Debe monitorizarse la densidad ósea de todo paciente tratado con filgrastim durante más de 6 meses que presentara una enfermedad osteoporótica de base. Se han notificado raramente reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado. Precauciones especiales en los pacientes con cáncer. Leucocitosis. En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario de  $100 \times 10^9/l$  o superior. No se ha observado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera  $50 \times 10^9/l$  después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de filgrastim debe interrumpir o disminuir la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de  $70 \times 10^9/l$ . Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia. Se deberá tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia [p.e., dosis completas según el protocolo prescrito], muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mioelablativa o mielosupresora. Otras precauciones especiales. Aun no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). No se ha determinado el efecto de filgrastim en la enfermedad de injerto contra huésped. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha relacionado con resultados positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debería tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. Movilización. No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34<sup>+</sup> indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular. Exposición previa a agentes citotóxicos. Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensa, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ( $2,0 \times 10^6$  cél. CD34<sup>+</sup>/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalan, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran, durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalan, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras. Valoración del rendimiento de células progenitoras. Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34<sup>+</sup> varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34<sup>+</sup> transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo de  $2,0 \times 10^6$  cél. CD34<sup>+</sup>/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta. Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones. La seguridad y eficacia de filgrastim en donantes < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Después de la administración de filgrastim y procesos de leucaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas <  $100 \times 10^9/l$ ) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas <  $50 \times 10^9/l$  que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que previo a la afeéresis tengan plaquetas <  $100 \times 10^9/l$ ; en general no se recomienda hacer afeéresis si las plaquetas están por debajo de  $75 \times 10^9/l$ . No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los  $70 \times 10^9/l$ . Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales. Se han observado modificaciones citogenéticas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. El significado de estos cambios en términos del desarrollo de malignidad hematológica, es desconocido. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. No se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de afeéresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ej.: examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Precauciones especiales para los receptores de PBPC movilizadas con filgrastim. Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea. Precauciones especiales en los pacientes con NCG. Hemograma. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente <  $100.000/mm^3$  debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular. Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico. Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). Otras precauciones especiales. Se deben explicar las causas que provocan neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anormal del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematuria/proteinuria ocurre en un pequeño número de pacientes. Es necesario efectuar con regularidad un análisis de orina para controlar esta complicación. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de filgrastim ni en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmune. Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH. Hemograma. El

RAN debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de filgrastim. **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.** El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un mayor riesgo de que se desarrolle trombocitopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba). **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión.** La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea por tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto de filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea. **Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes.** Se han notificado casos de crisis de anemia de células falciformes, en algunas ocasiones mortales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les había administrado filgrastim. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes. **Excipientes.** Ratiogastim® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha establecido completamente la seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que esta interacción pueda ser nociva. **4.6 Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Se desconoce si filgrastim se excreta en leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. La decisión de seguir o no seguir con la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim, deberá realizarse valorando el beneficio de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con filgrastim para la madre.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Ratiogastim®. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Ratiogastim® observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia. En base a publicaciones se observa durante el tratamiento con filgrastim las siguientes reacciones adversas y sus frecuencias. La clasificación de las reacciones adversas se basa en la siguiente frecuencia: Muy frecuentes: ≥1/10. Frecuentes: ≥1/100, <1/10. Poco frecuentes: ≥1/1.000, <1/100. Raras: ≥1/10.000, <1/1.000. Muy raras: <1/10.000. Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Pacientes con cáncer.** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim administrado a las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético de leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada. En ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, filgrastim no incrementó la incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia citotóxica. En pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia, se observó la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia incluyendo náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor de pecho, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento y dolor inespecífico. La administración de filgrastim a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de lactodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gamma-glutamyltransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente. Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico. De forma esporádica también se han observado problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidos de auto-trasplante de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con filgrastim. Se han observado casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con filgrastim. Ocasionalmente se ha informado de la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con filgrastim, ya que un porcentaje importante de estos pacientes padecían leucemia, condición que se conoce que se asocia al síndrome de Sweet. En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se han notificado raramente efectos adversos pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Reacciones alérgicas: se han notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, exantema, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento, en pacientes que recibían filgrastim. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con filgrastim, en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave. Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**), (ver tabla 2). **En la movilización de células progenitoras de sangre periférica en donantes sanos.** La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 x 10<sup>9</sup>/l) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/l) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes. Se han comunicado

| Tabla 2: Clasificación de órganos del sistema                            | Frecuencia      | Reacción adversa   |
|--|-----------------|--|
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>                      | Muy frecuentes  | Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                                   | Frecuentes      | Cefalea  |
| <i>Trastornos vasculares</i>   | Raras           | Trastornos vasculares  |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>               | Frecuentes      | Tos, dolor faríngeo  |
|  | Muy raras       | Infiltración pulmonar  |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                                     | Muy frecuentes  | Náuseas/Vómitos  |
|  | Frecuentes      | Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis                  |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i>   | Muy frecuentes  | GGT elevada  |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>                     | Frecuentes      | Alopecia, sarpullido   |
|  | Muy raras       | Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea                        |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>            | Muy frecuentes  | Dolor torácico, dolor musculoesquelético                     |
|  | Muy raras       | Exacerbación de la artritis reumatoide                       |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i>                                    | Muy raras       | Anomalías urinarias  |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | Frecuentes      | Fatiga, debilidad generalizada                               |
|  | Poco frecuentes | Dolor inespecífico   |
|  | Muy raras       | Reacción alérgica  |

| Tabla 3: Clasificación de órganos del sistema                            | Frecuencia      | Reacción adversa                        |
|--|-----------------|---|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>                   | Muy frecuentes  | Leucocitosis, trombocitopenia           |
|  | Poco frecuentes | Trastornos esplénicos                   |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>                      | Frecuentes      | Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada |
|  | Poco frecuentes | SGOT incrementada, hiperuricemia        |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                                   | Muy frecuentes  | Cefalea                                 |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>            | Muy frecuentes  | Dolor musculoesquelético                |
|  | Poco frecuentes | Exacerbación de la artritis reumatoide  |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | Poco frecuentes | Reacción alérgica grave                 |

aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT (transaminasa glutámico oxalacética sérica) y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas. Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de G-CSFs (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) (ver tabla 3). **En pacientes con NCG.** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de filgrastim en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo. Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado. Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento de tamaño del bazo, que puede ser progresivo en una minoría de casos y trombocitopenias. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con filgrastim. También se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de

glucosa en sangre en situaciones de no ayuno. Otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción. Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de filgrastim en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria (ver tabla 4). **En pacientes con VIH.** En los ensayos clínicos, las únicas reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de filgrastim de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichas reacciones era similar a la descrita en los pacientes con cáncer. El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el desenlace clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hipersplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim (ver tabla 5). **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días. **5. Datos farmacéuticos. 5.1 Incompatibilidades.** Ratiogastim® no debe diluirse con una solución de cloruro sódico. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando está diluido como se menciona en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. 5.2 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. **5.3 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ratiogastim® se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 300 µg, deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20%). Cuando se diluye Ratiogastim® en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. Ratiogastim® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiogastim® son para un solo uso. La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiogastim®. La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **6. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización:** ratiopharm España, S.A. Avda. de Burgos 16-D. 28036 Madrid. **7. Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. Uso Hospitalario. **8. Precios\*:** Ratiogastim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,5 ml, PVL: 199,46 €, PVP/IVA: 255,18 €. Ratiogastim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,8 ml PVL: 334,05 €, PVP/IVA: 395,16 €. \* Precios válidos a Diciembre de 2008.

| Tabla 4: Clasificación de órganos del sistema              | Frecuencia      | Reacción adversa   |
|--|-----------------|--|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>     | Muy frecuentes  | Anemia, Esplenomegalia   |
|  | Frecuentes      | Trombocitopenia  |
|  | Poco frecuentes | Alteraciones esplénicas  |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>        | Muy frecuentes  | Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                     | Frecuentes      | Cefalea  |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | Muy frecuentes  | Epistaxis  |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                       | Frecuentes      | Diarrea  |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i>                           | Frecuentes      | Hepatomegalia  |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>       | Frecuentes      | Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido    |
|  | Poco frecuentes | Hematuria, proteinuria   |

| Tabla 5: Clasificación de órganos del sistema                 | Frecuencia     | Reacción adversa         |
|---|----------------|--------------------------|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>        | Frecuentes     | Trastornos esplénicos    |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | Muy frecuentes | Dolor musculoesquelético |

**Biotechológicos  
ratiopharm direct**



**Eficacia a bajas dosis<sup>1,2</sup>**

**▲ Eporatio<sup>®</sup>**  
Epoetina theta

**Nuevo**

**El primer filgrastim biosimilar  
Ratiograstim<sup>®</sup>**

**ratiopharm**  
▶ direct



**SUTENT®:**  
estándar de tratamiento en 1ª línea  
del carcinoma renal metastático<sup>1</sup>

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad  
con la comodidad de una cápsula al día:<sup>1-4</sup>**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- $\alpha$  (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54;  $p<0,001$ ).<sup>1,4</sup>
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- $\alpha$  y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.<sup>1,2</sup>
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.<sup>2</sup>



Trabajando juntos  
por un mundo más sano™



**SUTENT®** cápsulas  
malato de sunitinib

