

## Historia natural del cáncer de próstata metastásico sometido a bloqueo hormonal y eficacia del tratamiento hormonal de segunda línea

Rodríguez García N, Luján Galán M, Pascual Mateo C, García Tello AM, Torres Zambrano GM, Berenguer Sánchez A.

*Servicio Urología Hospital Universitario de Getafe. Madrid.*

Actas Urol Esp. 2007;31(7):714-718

### RESUMEN

#### HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO SOMETIDO A BLOQUEO HORMONAL Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO HORMONAL DE SEGUNDA LINEA

**Objetivos:** analizar la evolución de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sometidos a bloqueo androgénico hasta la progresión de la enfermedad, así como la eficacia de los tratamientos hormonales de segunda línea aplicados.

**Material y métodos:** de 455 pacientes sometidos a bloqueo androgénico se seleccionaron 192 en estadio metastático. En éstos se analizó el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de PSA, estratificándose a los pacientes en función del grado de diferenciación histológica, mediante un análisis Kaplan-Meier.

Asimismo se analizó la respuesta a manipulaciones hormonales de segunda línea aplicadas en términos de eficacia y duración de la misma.

**Resultados:** de 192 pacientes con estadio clínico metastático al inicio del bloqueo, 74 (56,1%) presentaron progresión de PSA. La mediana de tiempo hasta la aparición de dicha progresión fue de 1,7 años (1,2-2,3; IC95), no hallándose diferencias al estratificar a los pacientes en función del grado de diferenciación al diagnóstico ( $p=0,238$ ).

La eficacia global del tratamiento hormonal de segunda línea, aplicado a 41 pacientes, fue de 34,1%, sin hallarse diferencias entre las tres modalidades. La mediana de tiempo de duración de dicha respuesta fue de 6,8 meses, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre modalidades ( $p=0,220$ ).

**Conclusiones:** en nuestra experiencia, la eficacia del bloqueo hormonal en pacientes con cáncer prostático metastásico tiene una duración limitada. Aproximadamente un tercio de estos pacientes responde a manipulación hormonal de segunda línea, aunque la duración de dicha respuesta es aún más limitada.

**Palabras Clave:** Cáncer de próstata. Tratamiento hormonal.

### ABSTRACT

#### NATURAL HISTORY OF METASTATIC PROSTATE CANCER TREATED WITH ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY AND SECONDARY HORMONAL THERAPY EFFICIENCY

**Objective:** to analyze metastatic prostate cancer progression in patients treated with hormonal blockade as well as second line hormonal treatments outcomes.

**Patients and Methods:** 199 metastatic patients were selected from a 455 hormonal treated patients pool. Time to biochemical progression was studied with Kaplan Meier analysis and patients were stratified according to pathological differentiation. Second line treatment lasting and efficacy were also assessed.

**Results:** 74 patients out of 192 metastatic patients (56.1%) progressed in terms of PSA. Median time to biochemical progression was 1.7 years (1.2-2.3, CI 95%). We did not find statistical differences on pathological differentiation ( $p=0.238$ ). Second line treatment's efficacy, applied to 41 patients was 34.1%, without any statistical differences among these treatments. Response treatment median time was 6.8 months without statistical differences among different treatments ( $p=0.220$ ).

**Conclusions:** hormonal blockade efficacy in metastatic prostate cancer has a limited value in time in our experience. One third of these patients have a limited response to a second line treatment although this response is even shorter in duration.

**Keywords:** Prostate cancer. Hormonal treatment.

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor maligno más frecuente que afecta al varón, siendo la segunda causa de muerte por cáncer después del pulmonar en Estados Unidos<sup>1</sup>. En España se produjeron 5.511 muertes por este tumor en el año 2005 (25,3 fallecimientos por 100.000 habitantes)<sup>2</sup>. En nuestro ámbito (área sanitaria 10 de la Comunidad de Madrid) la incidencia ajustada a la pirámide de población española fue de 76,2 nuevos casos/100.000 varones durante el año 2005, siendo cierta proporción de ellos diagnosticados en un estadio clínico avanzado (13% de pacientes con metástasis al diagnóstico).

El tratamiento más comúnmente usado para el CaP avanzado es el bloqueo hormonal. Aunque se consigue inicialmente una respuesta superior al 80% de los casos<sup>3</sup>, la duración de la misma es limitada ya que prácticamente todos los pacientes en estadio metastático evolucionan a un estado de hormonorresistencia, situación en que la supervivencia está limitada a 18 y 24 meses<sup>4,5</sup>.

Aunque pueden llevarse a cabo manipulaciones hormonales de segunda línea en estos pacientes, con resultados muy limitados<sup>6,7,8</sup>, el panorama de la hormonorresistencia puede tener un futuro prometedor con los nuevos regímenes quimioterápicos basados en los taxanos y otras moléculas que se hallan en estudio (satraplatino, antagonistas del receptor de endotelina, calcitriol...)<sup>9,10</sup>.

Este estudio pretende analizar la evolución de los pacientes con CP metastático sometidos a bloqueo androgénico hasta la progresión de la enfermedad, así como la eficacia de los tratamientos hormonales de segunda línea aplicados en este contexto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron retrospectivamente los registros de 985 pacientes con CaP incluidos en nuestra base de datos, de los cuales 455 fueron sometidos a alguna modalidad de ablación hormonal: bloqueo hormonal simple (BHS), bloqueo hormonal completo (BHC) u orquiectomía subalbugínea (OS), en algún momento de su evolución. De ellos se seleccionaron para el análisis 192 con estadio clínico metastático en el momento de la instauración del tratamiento. Definimos la progresión de PSA como el registro de dos elevaciones consecuti-

vas de PSA (separadas como mínimo 2 semanas)<sup>11</sup>, en un paciente sometido a ablación hormonal (quirúrgica o farmacológica). Se analizó el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de PSA, estratificándose a los pacientes en función del grado de diferenciación histológica. Para ello se empleó un análisis Kaplan-Meier, y la comparación entre grupos se estableció mediante los tests de log-rank y Breslow. Para este análisis fueron excluidos los pacientes perdidos en el seguimiento, definiendo éstos como aquellos que no acudieron a Consulta durante el último año previo al cierre de esta base de datos (31 de diciembre de 2006).

Por último, se realizó un análisis de los tratamientos de segunda línea aplicados a algunos pacientes en los que fracasó el bloqueo hormonal. Las manipulaciones realizadas fueron la retirada del antiandrógeno (RA) -en los casos con BHC previo-, bloqueo hormonal completo (BHC) -en los casos con BHS previo-, y la adición de corticosteroides (CC) (habitualmente prednisona 30 mg diarios por vía oral). Se observó su respuesta en términos de eficacia, definiendo ésta como el descenso de PSA en la visita siguiente a su instauración. Además se calculó la duración de la respuesta a dichos tratamientos.

Para el almacenamiento y procesamiento de los datos se empleó el programa Microsoft Access. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 13.

## RESULTADOS

De 455 pacientes sometidos a bloqueo hormonal, 192 pacientes partían de un estadio metastático al inicio del bloqueo. De ellos, 132 (68,8%) fueron sometidos a BHS, 44 (22,9%) recibieron BHC y 16 OS (8,3%). La edad media al inicio del tratamiento hormonal fue de 73,1 años (error estándar de la media-EEM-0,73), mediana 74,4 años.

Un total de 60 pacientes (31,2%) se consideraron perdidos en el seguimiento y fueron por tanto excluidos del análisis de progresión, que se realizó con los 132 pacientes evaluables restantes. Un total de 74 pacientes (56,1%) presentaron progresión de PSA durante el bloqueo hormonal en algún momento de su enfermedad. El tiempo medio hasta la aparición de progresión de PSA

fue de 2,6 años (IC95%:2,0-3,1), mediana de 1,7 años (IC95%:1,2-2,3). La probabilidad de permanecer libre de progresión al año y a los 3 años fue de 77,4% y 28,7%, respectivamente (Fig. 1).

Cuando estratificamos a los pacientes según grado de diferenciación, no se observaron diferencias en cuanto a progresión de PSA (test de Breslow,  $p= 0,238$ , Fig. 2).

Se administró tratamiento hormonal de segunda línea a 41 pacientes. La eficacia global del mismo fue de 34,1%, similar en las tres modalidades estudiadas (Tabla I), sin encontrar diferencia entre ellas en este aspecto.

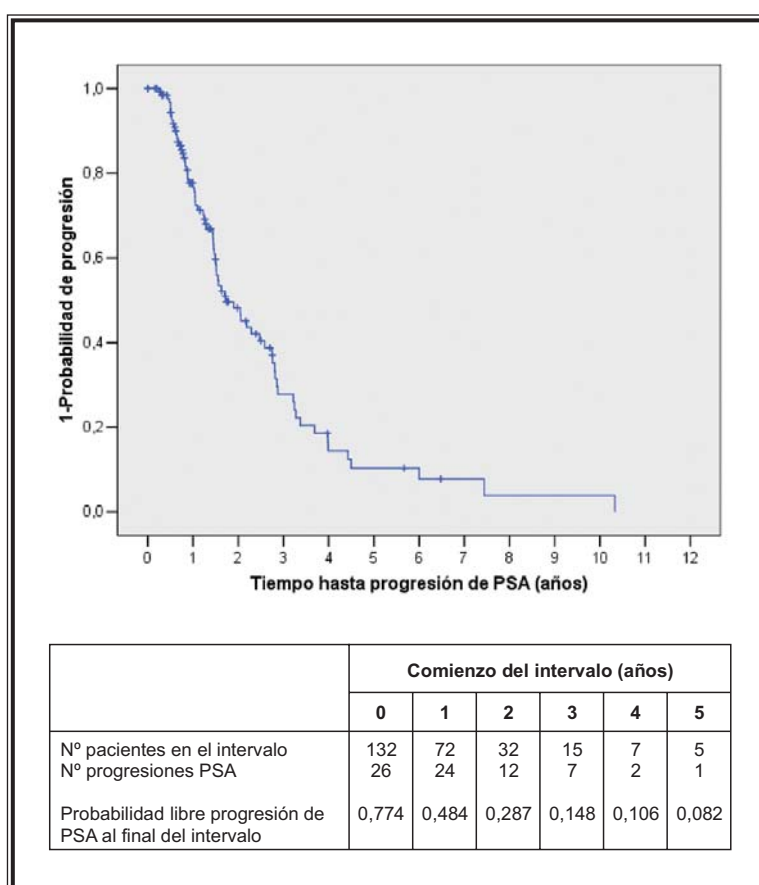
La mediana de tiempo de duración de la respuesta al tratamiento hormonal de segunda línea fue de 6,8 meses, no hallándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,220$ ) entre las tres modalidades empleadas.

### DISCUSIÓN

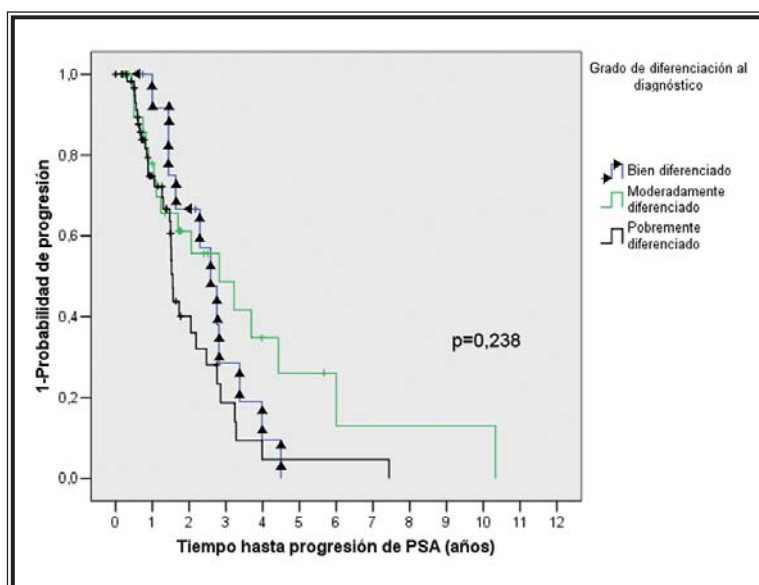
La deprivación androgénica es un tratamiento que inicialmente consigue una elevada tasa de respuestas objetivas y subjetivas. A pesar de ello, prácticamente todos los pacientes evolucionan hacia un estado de hormonorresistencia en algún momento de su evolución<sup>4,5</sup>.

Dependiendo de factores pronósticos y de la extensión de la enfermedad, el tiempo libre de progresión en los pacientes sometidos a bloqueo hormonal fluctúa, según la literatura revisada, entre 18 y 24 meses<sup>4,12</sup>. En el presente trabajo hemos calculado el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad metastásica sometidos a bloqueo hormonal. Nuestros resultados son bastante similares, con una mediana de tiempo hasta la progresión de PSA de 1,7 años.

El manejo habitual de los pacientes con CaP hormonorresistente incluye manipulaciones hormonales secunda-



**FIGURA 1.** Curva Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de progresión de PSA a lo largo del tiempo en el grupo de pacientes metastáticos sometidos a bloqueo hormonal.



**FIGURA 2.** Curva Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de progresión de PSA a lo largo del tiempo en el grupo de pacientes seleccionado, en función del grado de diferenciación al diagnóstico.

**Tabla 1.** Eficacia global y específica para las tres modalidades de tratamiento hormonal de segunda línea.

	<b>n</b>	<b>Eficacia n (%)</b>	<b>Valor de p</b>
Retirada del antiandrógeno	8	3 (37,5)	
Bloqueo hormonal completo	9	3 (33,3)	0,498
Corticosteroides	24	8 (33,3)	
Total	41	14 (34,1)	

rias como la retirada del antiandrógeno, administración de bloqueo hormonal completo, corticosteroides y otros menos usados como el ketoconazol, la aminoglutetimida y los estrógenos<sup>13</sup>. Aunque dichas manipulaciones pueden conseguir respuestas subjetivas entre un 20-30% de los pacientes, suelen tener una duración en torno a los 4-5 meses<sup>14, 15</sup>. En nuestra experiencia, se han utilizado RA, BHC y CC con eficacia similar a la recogida por la literatura (aproximadamente un tercio de los casos). La duración de dicha eficacia (mediana de 6,8 meses) fue discretamente superior a la registrada en estudios previos. Lamentablemente, al ser un estudio retrospectivo no disponemos de otros índices que podrían establecer de modo más contundente la eficacia de estos tratamientos (en términos de calidad de vida, mejoría clínica o radiológica, disminución del dolor óseo, etc).

Históricamente se consideró al cáncer de próstata como una enfermedad resistente a la quimioterapia. En los años 80-90 se usaron la mitoxantrona (sola o con prednisona) y la estramustina para el tratamiento del CaP hormono-resistente, siendo útiles en la paliación de síntomas pero sin demostrar beneficio en cuanto a la supervivencia<sup>17</sup>. El desarrollo de la biología molecular ha permitido el descubrimiento de eventos genéticos implicados en el fenómeno de la hormono-resistencia, como la amplificación del oncogén bcl-2, que se ha traducido en la aplicación de nuevos citostáticos, como los taxanos. Recientemente se han llevado a cabo dos estudios multicéntricos randomizados fase III (TAX 327 y SWOG 9916) que han demostrado la eficacia de docetaxel en pacientes con CPHR metastático en términos de supervivencia y calidad de vida<sup>18,19</sup>. No obstante, este beneficio es muy limitado: 2

meses de incremento en supervivencia para el brazo con docetaxel, con posibilidad de efectos adversos añadidos.

Salvando estas limitaciones, el tratamiento del CPHR presenta un futuro prometedor a raíz de los resultados de dichos estudios y actualmente se están llevando a cabo numerosos ensayos con agentes (calcitriol, talidomida, atrasentan, bevacizumab...) que se asocien eficazmente a los taxanos, así como otras moléculas (satraplatino, epitelonas...) que puedan constituir la segunda línea en el CPHR<sup>10</sup>. Lamentablemente, en nuestro centro carecemos de experiencia tanto con la quimioterapia con taxanos, como con estos nuevos regímenes terapéuticos, por lo que no podemos ofrecer resultados en este sentido. No obstante, en un futuro no muy lejano el papel de estas nuevas alternativas podrá ser evaluado.

## CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, la eficacia del bloqueo hormonal utilizado en pacientes con cáncer de próstata metastático tiene una duración limitada, con una mediana inferior a los dos años. Aproximadamente un tercio de estos pacientes responde a manipulación hormonal de segunda línea, aunque la duración de dicha respuesta es aún más limitada (en torno a los seis meses).

## REFERENCIAS

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- <http://www.ine.es> (último acceso 15/03/2007).
- Srinivas S. Second-line hormonal therapy. *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology. Prostate Cancer*. pp 298-303. Carroll PR, Grossfeld GD (Ed). 2002. American Cancer Society. BC Decker Inc. Hamilton, London, UK
- Debruyne FMJ, Alkaza H, Fitzpatrick JM, Mahler C. and cols: Secondary hormonal therapy in prostate cancer. 2<sup>nd</sup> International consultation on Prostate Cancer, p395-405. G. Murphy, S. Koury., L. Denis (Ed). 1999. United Kingdom: Health Publication.
- Adolfsson J. The natural history of early prostate cancer and the impact of endocrine treatment. *Eur urol* 1999;36 Suppl 2:3-8.
- Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995;154(2 pt1): 448-453.
- Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected advanced prostate cancer patients. *Cancer* 1995;76(8): 1428-1434.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler M, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomized study with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-1764.

9. Clarke NW, Wylie JP. Chemotherapy in hormon refractory prostate cancer. Where do we stand? *Eurol Urol* 2004;46(6):709-711.
10. Petrylak DP. Future directions in the treatment of androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2005;65(suppl 6): 8-12A
11. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Antigen Working Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17(11):3461-3467.
12. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT0036). *Semin Oncol* 1994; 21(5):613-619.
13. Huguet Pérez J, Maroto Rey P, Palou Redorta J, Villavicencio Mavrich H.: Cáncer de próstata hormonorresistente. Cambios en las estrategias terapéuticas desde la demostración de la utilidad de la quimioterapia. *Actas Urol Esp* 2006; Vol 30: 2. 123-133.
14. Gleave ME and Small EJ: Androgen deprivation therapy for prostate cancer. In: Report to the Nation on Prostate Cancer 2004. Edited by PR Carroll and W G Nelson. Elmwood Park: Medscape, pp. 27-36, 2004.
15. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995;154(2pt 1):448-453.
16. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected advanced prostate cancer patients. *Cancer* 1995;76(8): 1428-34.
17. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormonoresistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996; 14(6):1756-1764.
18. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S., et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 502-1512.
19. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain Mh et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Wngl J Med* 2004; 351(15):1513-1520.

---

Correspondencia autor: Dra. Nuria Rodríguez García  
Servicio de Urología. Hospital Universitario de Getafe.  
Ctra. Toledo km 12,500 - 28901. Getafe (Madrid). Tel.: 916 835 101  
E-mail autor: nuriaroga8@yahoo.es  
Información artículo: Original – Cáncer de próstata  
Trabajo recibido: marzo 2007  
Trabajo aceptado: mayo 2007