

Revista Cubana de Urología

El cáncer de próstata resistente a castración. Mecanismos de progresión y nuevos tratamientos

Alejandro Moro Soria, Celestino Laborí Cardá, Antonio Bouzó López, Jorge González Hernández

Servicio de Urología y Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El cáncer de próstata es un problema de salud en Cuba y otras partes del mundo occidental. La comprensión de la función esencial que los andrógenos tienen en la fisiología de la próstata guió al desarrollo del bloqueo hormonal como opción de tratamiento para la enfermedad avanzada, con una respuesta de aproximadamente el 80 % de los pacientes. Sin embargo, esta respuesta es limitada ya que se puede desarrollar resistencia entre los 12 y los 33 meses posteriores al inicio del mismo. Cáncer de próstata resistente a la castración de andrógenos (CPRC) es el término utilizado para esta etapa y está asociado con mal pronóstico ya que la supervivencia a partir de este

momento oscila entre los 18 y los 24 meses. Aún con niveles de castración, los tumores son dependientes del receptor de andrógenos (RA) funcional. En el presente trabajo se abordan algunos de los mecanismos moleculares que se proponen para explicar este fenómeno. Se incluyen: 1) la sobre-expresión/amplificación del RA; 2) mutaciones en el RA; 3) producción localmente aumentada del andrógeno por las células tumorales; 4) activación del RA por ligandos no esteroides; 5) expresión aberrante de co-activadores o co-represores, 6) el procesamiento proteolítico del RA para generar una isoforma que es andrógeno independiente y 7) el efecto de los microÁcidos Ribonucleicos (microARNs) Actualmente los

tratamientos aprobados para los pacientes con CPRC incluyen a la mitoxantrona, isótopos radioactivos, el ácido zoledrónico, el docetaxel y el sipuleucel T. Aquí describimos nuevos fármacos que pudieran ser de gran interés para nuestros urólogos.

Palabras clave: cáncer, próstata, castración, tratamientos, resistencia.

ABSTRACT

Prostate cancer is a major health problem in Cuba and other Western countries. Understanding of the key role that androgens play in the physiology of the prostate guided to development of androgens blockade as option for treatment of locally advanced disease with 80 % of responding patients. However, resistance to this therapy develops within 1233 months. This stage of prostate cancer is called castration-resistant prostate cancer (CRPC), and symptomatic CRPC is associated with

poor prognosis and a survival time between 18-24 months. Even in the presence of castration levels of circulating androgens, these tumors are still dependent on a functional androgen receptor (AR), and several molecular mechanisms have been proposed to explain this phenomenon. These include: 1) AR over-expression/amplification; 2) AR mutations; 3) Increased local production of androgen by prostate cells; 4) activation of AR by non steroid ligands; 5) Altered expression of AR co-activators or co-repressors; 6) Proteolytic processing of AR to generate an androgen independent isoform; 7) Effect of microRNAs. Treatments currently approved for patients with CRPC include mitoxantrone; radiopharmaceuticals, zoledronic acid, docetaxel and sipuleucel T. Here, we describe new drugs which could be interesting for our urologists.

Key words: cancer, prostate, castration, treatment, resistance.

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos constituyen la segunda causa de muerte en Cuba, detrás de las enfermedades del corazón con un estimado, en el 2009, de 21 316 defunciones y

una tasa de 189.7 por 100 000 habitantes. Dentro de estos tumores, el cáncer de próstata (CaP) ocupa el segundo lugar en mortalidad, detrás del cáncer de pulmón, con 2438 defunciones y una tasa de 43.3 fallecidos por cada 100 000 hombres.¹ Igualmente, esta neoplasia es un problema de salud en otras regiones del mundo como Estados Unidos, donde representa el 28 % de todas las neoplasias masculinas.²

Los tratamientos iniciales del CaP localizado, con un fin curativo al remover o destruir las células cancerosas, son la prostatectomía radical o la radiación. Sin embargo, estas opciones no se pueden aplicar a la mayoría de los casos que se presentan en consulta con la enfermedad localmente avanzada o incluso metastática. Estos pacientes requieren de la manipulación hormonal para la supresión del crecimiento tumoral, fundamentalmente mediante la castración química o quirúrgica.³ Aunque este tratamiento reduce los niveles de testosterona por debajo de los niveles de castración, 50 ng/dl (actualmente existe una propuesta de considerar el valor real de nivel de castración, 20 ng/dl), e inicialmente bloquea el crecimiento del tumor, posteriormente, entre los 12 y 33 meses falla y en el 80 % de los pacientes que recibieron la terapia de supresión hormonal aparece un estadio llamado cáncer de próstata resistente a la castración, CPRC.⁴ Hasta el momento, no existe un tratamiento efectivo para el mismo aunque, son considerables los avances logrados en los últimos años en relación con la dilucidación de los cambios moleculares que explicarían por qué los tumores de próstata crecen en estas condiciones. Esto conllevó un cambio de paradigma ya que la recurrencia no es debida a un efecto refractario al efecto de los andrógenos, sino a que los tumores se vuelven hipersensibles a concentraciones extremadamente bajas de los mismos. Las implicaciones para el tratamiento son enormes.

Teniendo en consideración el gran impacto que tiene el cáncer de próstata en la población cubana, así como los desafíos que el manejo del mismo plantea para la comunidad uro-oncológica nacional, nos proponemos, en el presente trabajo, abordar los mecanismos descritos que conducen a la aparición del cáncer de próstata resistente a la castración, así como las opciones de tratamiento más recientemente evaluadas y que ya forman parte del arsenal terapéutico del urólogo.

METODOS

Se realizó una búsqueda en bases de datos especializadas en temas médicos como MEDLIN, PubMed, ScieLo, Lilac y LIS. Los términos de búsqueda introducidos fueron

cáncer de próstata, resistencia hermanal, cáncer de próstata resistente a castración. Se utilizaron los homólogos en idioma inglés para los descriptores antes mencionados. Se evaluó la información recuperada siendo celosos en la confiabilidad de la fuente y en el año de publicación en aras de obtener una revisión actualizada. Se procedió a redactar el documento a tenor de la información recuperada.

DESARROLLO

El Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)

Es imprescindible utilizar una terminología común para definir las diferentes etapas por las que atraviesa el CaP para facilitar un manejo óptimo de la enfermedad a partir del diagnóstico. La enfermedad evoluciona desde un estado hormono-sensible hasta uno metastático resistente a castración. En el intermedio se encuentran las etapas de hormono-independencia (AIPC), donde las células tumorales no dependen del andrógeno para su supervivencia y proliferación y luego la que hasta hace muy poco tiempo se consideró la etapa de hormona-refractariedad (HRPC), donde las células tumorales no responden a ningún tipo de terapia hormonal.⁵ Sin embargo, las dos designaciones, AIPC y HRPC son erróneas debido a que aún en esas etapas los tumores realmente dependen de la acción del receptor de andrógenos. Por tanto, el CPRC se define por el aumento progresivo del antígeno prostático específico, por sus siglas en inglés (PSA) conjuntamente con lesiones ganglionares o viscerales o por un aumento medible de la enfermedad a pesar de tener valores de testosterona por debajo de los niveles de castración.⁵ De acuerdo a las guías publicadas por el grupo de trabajo de ensayos clínicos en cáncer de próstata (PCWG2), varios criterios son utilizados para definir progresión de la enfermedad: 1) 2 o más lesiones óseas, 2) reaparición del tumor primario en la fosa prostática después de la cirugía y 3) nuevas metástasis.⁶ Si se intentó suprimir la producción de testosterona mediante la orquiectomía o la terapia de supresión con un agonista de la hormona LHRH con o sin anti-andrógeno y los niveles de testosterona están por debajo de 50 ng/mL, entonces se puede afirmar que el paciente tiene cáncer prostático resistente a castración. El espectro de tumores de próstata que progresan en esta etapa y que llevan al paciente a la muerte incluye aquellos con diversidad tanto de la duración de la respuesta al tratamiento hormonal primario como de manifestaciones clínicas y actualmente, se proponen varios mecanismos utilizados por las células tumorales que

permiten la reactivación de la señalización a partir del receptor de andrógenos, aún con concentraciones sub-fisiológicas de los mismos o en presencia de moléculas que funcionan como antagonistas.

Mecanismos de progresión del CPRC

Para comprender los diferentes mecanismos por los que las células prostáticas cancerígenas pueden sobrevivir a las terapias de supresión hormonal es preciso mencionar primero el efecto general que tienen las hormonas masculinas en la próstata. El principal andrógeno masculino, la testosterona (T) estimula la proliferación e inhibe la muerte por apoptosis de las células prostáticas. Al penetrar en la célula prostática la testosterona es convertida por acción de la enzima 5 α reductasa en un metabolito más potente, la dihidrotestosterona (DHT). Los dos, la testosterona y la dihidrotestosterona se pueden unir al receptor de andrógenos (RA), -aunque la DHT lo hace con mayor afinidad, e inducir su disociación de la proteína chaperona HSP90 y su fosforilación. Como homodímero, el RA es capaz de unirse a secuencias específicas en la región promotora del ADN y reclutar proteínas co-reguladoras, que pueden ser co-activadoras o co-represoras, formando el complejo activo que interactúa con la maquinaria transcripcional de la célula, estimulando o inhibiendo la transcripción de los genes blanco como el del PSA y otros relacionados con la proliferación y la supervivencia⁷ ([figura 1](#)). Varios estudios han demostrado que la mayoría de los tumores prostáticos continúan expresando el receptor de andrógenos, sugiriendo que la vía de señalización se mantiene intacta y su regulación es lo que se altera.⁸

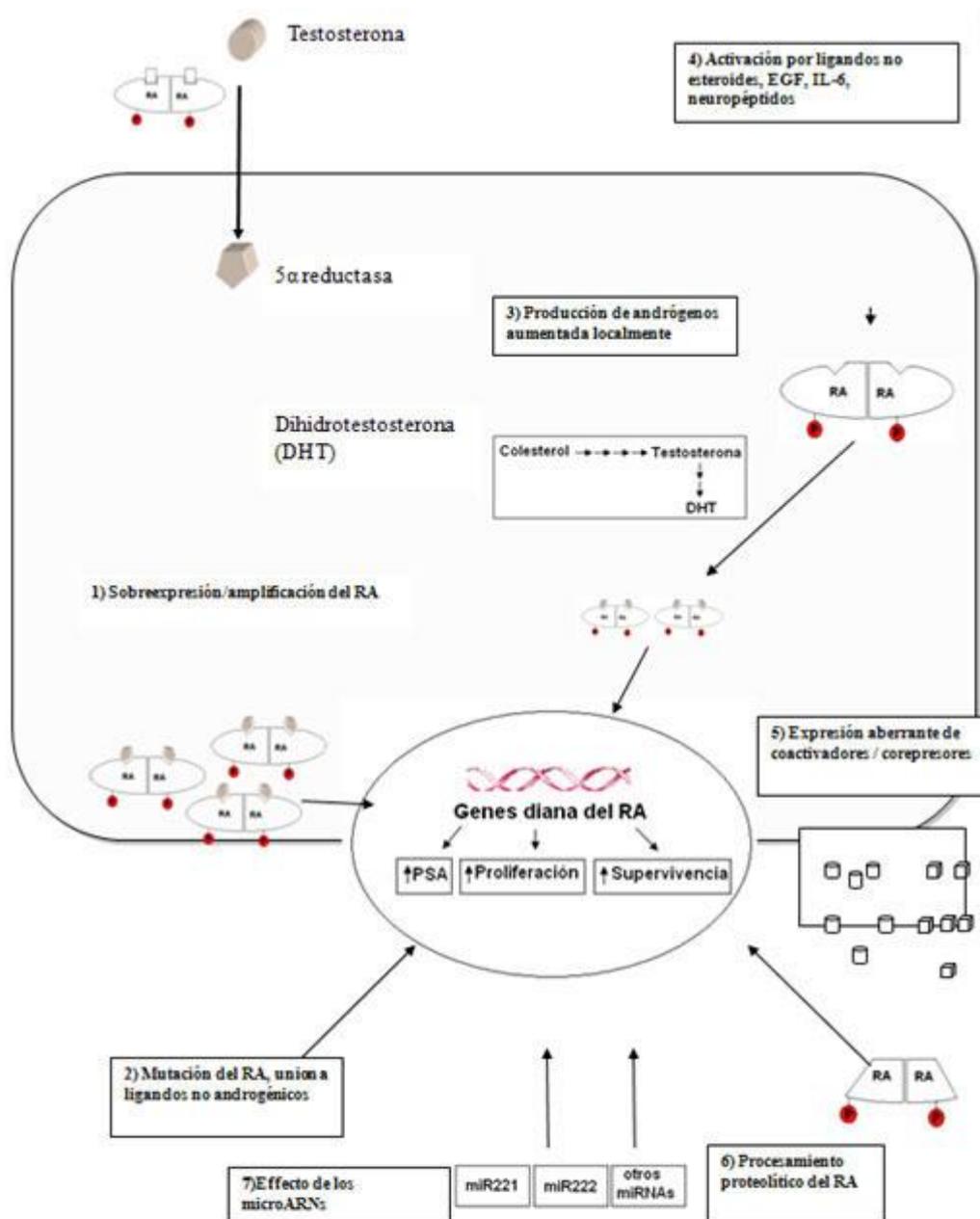


Fig1. Mecanismos involucrados en el desarrollo del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). 1) El aumento en los niveles del RA puede ser por amplificación génica, aumento de su transcripción, estabilidad o traducción; 2) las frecuentes mutaciones provocan que al RA se enlacen otras moléculas como la progestina e incluso anti-andrógenos como la flutamida; 3) la demostración de la producción intratumoral de andrógenos representó un cambio de paradigma en el manejo del cáncer de próstata; 4) determinados ligandos activan receptores de membrana con actividad tirosina quinasa que posteriormente fosforilan y activan al RA; 5) cambios en la relación coactivadores/corepresores promueven la activación del RA aún cuando haya bajas concentraciones de DHT; 6) las variantes runcadas del RA permanecen activas de manera constitutiva; 7) la sobreexpresión de algunos microRNAs, sobre todo miR221 y miR22, promueve la proliferación y supervivencia de las células tumorales prostáticas en condiciones de castración. RA: receptor de andrógenos; DHT: dihidrotestosterona.

Existen varios mecanismos que podrían explicar la proliferación de las células tumorales a pesar de que haya concentraciones muy bajas de testosterona circulante. Están relacionados con: 1) la sobre-expresión/amplificación del RA; 2) mutaciones en el RA; 3) producción localmente aumentada del andrógeno por las células tumorales; 4) activación del RA por ligandos no esteroides tales como factores de crecimiento y citocinas; 5) expresión aberrante de co-activadores o co-represores, 6) el procesamiento proteolítico del RA para generar una isoforma que es andrógeno independiente y 7) el efecto de los microARNs. Los tumores de próstata que desarrollan estos mecanismos no son estrictamente independientes de andrógenos, ya que su respuesta aún depende del RA o del andrógeno-, pero tienen un umbral muy bajo para los mismos.

1. La sobre-expresión/amplificación del RA

Varios estudios demostraron la amplificación del gen RA en aproximadamente el 30 % de los pacientes con cáncer de próstata recurrente tratados con terapia de supresión hormonal.⁹⁻¹¹ Sin embargo, en un trabajo diferente fue interesante la observación de que en un grupo de pacientes que desarrollaron CPRC, aquellos que tenían amplificación del RA tuvieron una sobrevida mayor que aquellos pacientes que no tenían el gen RA amplificado¹². La explicación a este hallazgo podría ser que quizás estos tumores eran más diferenciados y por lo tanto menos agresivos. Los mayores niveles de RA pueden estar dados, no sólo por la amplificación de su gen, sino también por el aumento de su transcripción o de la estabilidad del ARNm o de la proteína y por una mayor localización nuclear.¹³

2. Mutaciones en el RA

El gen del RA es el que más muta de entre los receptores de esteroides reportándose hasta ahora más de 600 mutaciones.¹⁴ Las mutaciones en el RA pueden generar: 1) un receptor hiper-sensible, 2) con una especificidad ampliada a otros ligandos no androgénicos y 3) polimorfismos que modifiquen la respuesta al andrógeno, por ejemplo, las repeticiones de poli-glutaminas, poli-CAG. Actualmente no se conocen exactamente los mecanismos moleculares relacionados con estas repeticiones pero, probablemente modulan de manera inversa la potencia transcripcional del RA, mientras más repeticiones menos actividad transcripcional¹⁵. Estas mutaciones son raras en las etapas iniciales de la carcinogénesis pero aumentan en los tumores avanzados o en los recurrentes.¹⁶ La mutación más conocida de este tipo en el RA ocurre en el dominio de unión al ligando y consiste en la sustitución del aminoácido treonina en la posición 877 por la alanina (T877A). Como consecuencia el RA adquiere

una ganancia de función y puede responder a otras hormonas como la progesterona, los estrógenos e incluso a los anti-andrógenos como la flutamida.¹⁷⁻¹⁹ Esta mutación podría explicar algo que observamos frecuentemente en el tratamiento de nuestros pacientes, «el síndrome de retirada de la flutamida». La medición de los valores del PSA a lo largo del tratamiento de estos pacientes con flutamida muestra, que a partir de cierto momento los valores de PSA aumentan y algunos síntomas clínicos empeoran, pero si se descontinúa el tratamiento, los valores de PSA disminuyen y los pacientes mejoran, por lo tanto, la flutamida actúa como agonista en lugar de antagonista.²⁰ Es de resaltar que los pacientes con estas mutaciones sí responden a otros antiandrógenos como la bicalutamida.⁷

3. Producción localmente aumentada del andrógeno por las células tumorales

Durante mucho tiempo existieron dudas sobre si las concentraciones locales de testosterona y DHT en el tumor de próstata recurrente eran iguales o diferían de las encontradas en la hiperplasia benigna de próstata o en el cáncer de próstata virgen de tratamiento. Hace 18 años se propuso que había una conversión intra-prostática de precursores suprarrenales en andrógenos.²¹ Ya se conocía que la castración no afecta la síntesis de estos precursores y que los andrógenos producidos de esta manera podían unirse al RA generando una señal que es independiente de los niveles de castración de los andrógenos circulantes. Posteriormente en el 2004, se hizo un trabajo que generó la primera evidencia de que el CPRC tenía niveles de testosterona y DHT similares a los encontrados en la hiperplasia y más bajos que en cáncer de próstata sin tratamiento. Los niveles más bajos de DHT fueron suficientes para la transactivación del RA.²² La cuestión entonces fue saber de donde provenían estas cantidades de DHT en el tejido si los niveles de testosterona circulantes estaban por debajo del valor de castración. La respuesta surgió al realizar estudios de la expresión de ARN comparando las muestras de tumores prostáticos estimulados con andrógenos con tumores resistentes a castración. La expresión de la mayoría de las enzimas de la vía metabólica androgénica adrenal a la testicular estaba aumentada, sugiriendo que los andrógenos adrenales androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA), pudieran ser utilizados como sustratos por las enzimas presentes en las células de los tumores resistentes a castración para producir testosterona y DHT en los propios tejidos.²³ Igualmente, se demostró que los valores medios de testosterona en las metástasis de pacientes castrados eran 3 veces superiores que los niveles en los tumores de próstata primarios. Los autores mostraron de manera convincente que se inducían los niveles de enzimas esteroideogénicas incluyendo a FASN, CYP17A1, HSD3B1, HSD17B3, CYP19A1 y UGT2B17.²⁴ Poco tiempo después, se

encontró que tanto en la línea celular LNCaP, dependiente de andrógenos como en xenotransplantes, se podía producir testosterona utilizando colesterol como sustrato.²⁵ De esta manera surge el concepto de que, siendo el cáncer de próstata tan dependiente de la testosterona y la DHT para la sobrevivencia y la proliferación, si se le suprime la testosterona circulante al cáncer de próstata recurrente, entonces estas células modificarán su maquinaria metabólica para crear andrógenos a partir de cualquier sustrato disponible, ya sean andrógenos adrenales como primera opción o incluso el colesterol si fuera necesario. Como se discutirá más adelante en el acápite de tratamientos, este cambio de paradigma generó nuevas opciones muy interesantes para ser aplicadas en el paciente con tumor resistente a la castración.

4. Activación del RA por ligandos no esteroides

La activación de diferentes vías de transducción de señales en el CPRC puede aumentar la actividad del RA en presencia de bajos niveles o incluso en ausencia de andrógenos. Ejemplos son las vías activadas por factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I); por citocinas como la IL-6 y la IL-8; por neuropéptidos como el liberador de gastrina (GRP) y neurotensina; y también otras vías como la inducida por Wnt/B-catenina o la N-cadherina.²⁶⁻³⁰ Igualmente, se reportó la inducción de la señalización independiente de andrógenos iniciada por los neuropéptidos derivados de las células neuroendocrinas que aumentan como consecuencia de la terapia de supresión hormonal.³¹ Además, se sabe que al haber receptores para neurotensina e IL-6 en las células tumorales prostáticas, estas moléculas pueden funcionar como factores paracrinos que estimulen la proliferación tumoral independientemente de los andrógenos.³² Por otra parte, las citocinas IL-6 e IL-8 son mediadoras de la respuesta inflamatoria lo que hace pensar en la posibilidad de que el sistema inmune tenga participación en la proliferación del tumor. Este último aspecto resalta la importancia que tiene la interacción tumor-microambiente en la progresión del tumor a la etapa de resistencia a la castración. En este sentido, recientemente se publicaron resultados mostrando que la respuesta adaptativa de las células tumorales prostáticas expuestas a condiciones adversas dentro del microambiente, específicamente la castración hormonal, protege a las mismas y promueve el desarrollo de un fenotipo resistente. Esta respuesta está asociada a la inducción de la expresión de la proteína GRP78 (glucose-related protein, en inglés), proteína con función de chaperona en el retículo endoplásmico y con propiedades anti-apoptóticas y que por lo tanto desempeña un rol esencial como factor de supervivencia en el desarrollo de la célula tumoral.³³ Esta sobre-expresión se asoció con inducción de los receptores HER2, HER3 y RA y la proteína quinasa AKT.³⁴ Los efectos descritos de la

sobre-expresión de HER2 en líneas celulares son muy interesantes y se corresponden con los observados en el CPRC donde las células pueden proliferar en presencia del RA pero no del ligando. Estos efectos son: 1) estabilización del RA, 2) aumento de la activación de genes dependientes del mismo y 3) conversión de las células dependientes en andrógeno independientes.^{35,36} Ya se sabía que, en ausencia de andrógenos, el RA es una proteína con una vida media corta que se degrada por el sistema de la ubiquitina-proteosoma.³⁷ Lo interesante es que recientemente se demostró -utilizando inhibidores de HER2 como AG825 y el anticuerpo monoclonal Herceptin en una línea celular de cáncer prostático que es independiente de andrógenos- que la señalización a partir de HER2 promueve la fosforilación y estabilización del RA, así como, incrementa su interacción con las regiones promotoras en el ADN³⁶. Adicionalmente, las fosforilaciones en algunos residuos de tirosina en el RA se correlacionaron con un grado Gleason elevado y con el paso a la etapa de resistencia a la castración.³⁸

5. expresión aberrante de co-activadores o co-represores

Se conocen más de 130 proteínas que potencialmente son co-reguladoras del RA y que pueden ser agrupadas en: 1) chaperonas, 2) histonas y modificadoras de la cromatina y 3) proteínas que facilitan la unión entre el RA y la maquinaria transcripcional.³⁹ Alteraciones en ellas contribuyen al desarrollo de los tumores resistentes a la castración. Por ejemplo, un análisis de muestras de pacientes en esta etapa mostró que la sobre-expresión de las proteínas co-activadoras SRC-1, TIF2 y Hic-5/ARA55 fue mayor en tejido tumoral que en tejido no tumoral y está asociada con menor tiempo de supervivencia.⁴⁰ Por otra parte, el RA unido a antagonistas como la bicalutamida recluta a moléculas co-represoras como NCoR o SMRT que se unen con las desacetilasas de las histonas (HDAC) y reprimen la expresión génica.⁴¹ Adicionalmente, el papel de las HDAC fue evaluado en modelos animales con CPRC donde el uso de tricostatina A, un inhibidor de HDAC, afecta el ensamblaje del complejo transcripcional activo formado por RNA polimerasaII/co-activador después de que el RA se une al promotor de los genes blanco e inhibiendo de manera significativa la actividad transcripcional y por lo tanto, la progresión tumoral dependiente de RA.⁴²

6. el procesamiento proteolítico del RA para generar una isoforma que es andrógeno independiente

Existen evidencias de que el ARN del RA puede ser procesado de manera aberrante en el CPRC, generando variantes del RA truncadas en el extremo carboxilo que

carecen de la zona de unión al ligando pero que permanecen activas de forma constitutiva. Por ejemplo, mediante estudios *in silico*, se descubrieron 7 variantes del transcripto del RA que carecen del dominio de unión al ligando, de ellas 2 están sobreexpresadas más de 20 veces en el CPRC con respecto al CaP virgen de tratamiento. Estas variantes mantienen la capacidad de activar constitutivamente la transcripción de los genes blanco y por lo tanto la progresión tumoral con niveles de castración de andrógenos.^{43,44} El descubrimiento de estas variantes truncadas añade otro elemento a los mecanismos moleculares de desarrollo del CPRC y abren el camino para nuevas opciones de tratamiento.

7. el efecto de los microARNs

Los microARNs (miR) son pequeños ARNs no codificantes que tienen funciones importantes en el desarrollo, la diferenciación celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Además, pueden tener propiedades como oncogenes (denominados oncomirs) o como genes supresores de tumores. Estudios recientes demostraron que la sobreexpresión de miR221/miR222 en células prostáticas tumorales estimula su proliferación y genera una señal de sobrevivencia al acelerar la transición de la fase G1 del ciclo celular a la S, y esto permite el desarrollo y mantenimiento del CPRC. También se encontró que se expresaron diferencialmente otros miRs, miR-15a, -16-1, -203, -23b y -27b, pero hasta ahora no se sabe el efecto que provocan los mismos.⁴⁵ Al mismo tiempo, otro grupo demostró que la sobre-expresión de miR-21 es suficiente para que los tumores prostáticos dependientes de andrógenos sobrevivan en condiciones de castración. Un detalle interesante de estos resultados es que miR-21 es inducido por el propio RA de forma independiente a la presencia del andrógeno, probablemente por el efecto de la IL-6.⁴⁶

Nuevos tratamientos

Aunque los avances logrados en los últimos años han permitido una mayor y mejor comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo del CPRC, etapa en la que mueren prácticamente todos los pacientes con cáncer de próstata, las opciones actuales de tratamiento son limitadas y por lo tanto, existe la necesidad de encontrar y aplicar nuevos fármacos. A continuación abordaremos sólo algunos de los fármacos que han sido recientemente aprobados para su uso en pacientes con CPRCm o están a punto de aprobarse. Una revisión más amplia y excelente sobre otros agentes en estudio se puede encontrar en otro trabajo.⁴⁷

Quimioterapia: Dos ensayos clínicos aleatorizados Fase 3, TAX 327 y SWOG 9916, donde se compararon esquemas de quimioterapia basados en docetaxel vs mitoxantrone, demostraron una diferencia significativa en cuanto a calidad de vida, control de los síntomas y un modesto aumento de la supervivencia en 2.4 meses para uno de los grupos tratados con docetaxel.^{48,49} Sobre esta evidencia la agencia de control de los medicamentos de los Estados Unidos (FDA), aprobó al docetaxel como tratamiento estándar de primera línea para el CPRC metastático. Posteriormente, en el 2010, se obtuvieron los resultados del ensayo clínico fase 3, TROPIC, donde se evaluó otro taxano, el cabazitaxel y se comparó con la mitoxantrona. La mediana de la supervivencia en el grupo del cabazitaxel fue de 15.1 meses en comparación con los 12.7 del grupo con la mitoxantrona. También el grupo con cabazitaxel tuvo mayor tiempo de supervivencia sin progresar la enfermedad, 2.8 meses vs 1.4.⁵⁰ Con estos resultados como aval, la agencia para el control de los medicamentos de los estados Unidos, FDA, aprobó el uso del cabazitaxel como terapia de segunda línea para pacientes con CPRC refractarios al tratamiento con docetaxel.

Inmunoterapia: Recientemente, 2010, se aprobó por la FDA el uso en pacientes con CPRC metastático de sipuleucel-T (Provenge), que es un tipo de inmunoterapia activa basada en las propias células presentadoras de antígenos del paciente expresando la proteína fosfatasa ácida prostática. En el ensayo clínico Fase 3, IMPACT, aleatorizado, a doble ciegas y controlado, se demostró que los pacientes que recibieron sipuleucel-T tuvieron una mayor supervivencia general, 4.1 meses, que el grupo placebo (25.8 vs 21.7 meses). También el 31,7 % de los pacientes con la vacuna estaba vivo a los 3 años en comparación con el 23 % del grupo placebo.⁵¹ Teniendo en cuenta que el tratamiento dura 1 mes, y que las evidencias obtenidas hasta ahora en los diferentes estudios demuestran que la inmunoterapia puede aumentar la supervivencia en pacientes con CPRCm que no han recibido todavía quimioterapia, el uso del sipuleucel-T en este escenario tiene mucho interés.

Anti-andrógenos: El MVD 3100 es un anti-andrógeno oral que inhibe la traslocación del RA al núcleo. Tiene mayor potencia que la bicalutamida y a diferencia de esta no tiene actividad agonista. En un ensayo clínico Fase 1/2, se obtuvo que a las 12 semanas, el 57 % de los pacientes vírgenes de tratamiento con quimioterapia y el 45 % de los pre-tratados tuvieron 50 % o más de reducción en el valor del PSA.⁵² Actualmente se encuentra en curso el ensayo clínico Fase 3, AFFIRM, donde se compara el MDV3100 con el docetaxel en pacientes con CPRC metastático y refractarios al tratamiento con docetaxel. La comunidad urológica espera con gran interés los resultados de este ensayo.

Inhibidores de la producción intratumoral de andrógenos: El acetato de abiraterona es un compuesto oral, inhibidor irreversible de la enzima CYP17A1, enzima con actividad dual de 17 α hidroxilasa y C17,20 liasa, esencial para la biosíntesis adrenal e intra-tumoral de andrógenos. La abiraterona es 10-30 veces más potente como inhibidor de la CYP17 que el ketoconazol y es efectiva en los pacientes con CPRCm antes o después de la quimioterapia. Los resultados de un ensayo clínico fase 3 con 1195 pacientes refractarios al docetaxel, COU-AA-301, fueron presentados en octubre del 2010 y mostraron que el tratamiento con la abiraterona aumentó la supervivencia de 10.4 a 14.8 meses con respecto al placebo.⁵³

Comentarios Finales

En nuestra opinión, la terapia de supresión hormonal en el cáncer de próstata crea una presión selectiva sobre los tumores dependientes de andrógenos, estos tumores se adaptan a ella y logran «escapar» de la misma a través de uno o más de los mecanismos descritos en este trabajo u otros que aún no se hayan descrito. Por tanto, es imprescindible el estudio molecular del tumor prostático en cada paciente, de manera tal que permita identificar en cada momento los mecanismos responsables de la progresión en condiciones de castración hormonal y en consonancia, la selección de pacientes que recibirían tratamientos personalizados a dichos mecanismos. Finalmente, teniendo en cuenta los múltiples agentes que se encuentran en estudio, consideramos que en un futuro muy cercano existirán mayores opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y se logrará que vivan más y con mejor calidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anuario Estadístico de Salud, 2009, MINSAP, Cuba.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J. Clin. 2010;60:277-300.
3. Devlin HL, Mudryj M. Progression of prostate cancer: multiple pathways to androgen independence. Cancer Letters. 2009; 274(2);1771-86.
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. 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;24:3984-3990.

5. Scher HI, Sawyers C.J. Biology of Progressive, Castration-Resistant Prostate Cancer: Directed Therapies Targeting the Androgen-Receptor Signaling Axis. J Clin Oncol. 2005;23:8253-8261.

6. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg C.N, Carducci M.A 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. 2008;26:1148-1159.

7. Feldmann B.J, Feldmann D. The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer. 2001;1(1):34-45.

8. Steinkamp MP, O'Mahony OA, Brogley M, Rehman H, Lapensee EW, Dhanasekaran S et al. Treatment-dependent androgen receptor mutations in prostate cancer exploit multiple mechanisms to evade therapy. Cancer Res. 2009;69(10):4434-4442.

9. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, Palotie A, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. Nature Genetics 1995;9(4):401-406.

10. Ford OH III, Gregory CW, Kim D, Smitherman AB, Mohler JL. Androgen receptor gene amplification and protein expression in recurrent prostate cancer. J. Urol. 2003;170:1817-21.

11. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TLJ, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res. 2001;61(9):3550-3555.

12. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, Tammela T, Hyytinen E, Isola J et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. Cancer Res. 1997;57(2):314-319.

13. Donkena KV, Yuan H, Young CY. Recent advances in understanding hormonal therapy resistant prostate cancer. Curr Cancer Drug Targets. 2010;10(4):402-10.

14. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. Hum Mutat. 2004;23:527-33.

15. Heinlein CA, Chan C. Androgen receptor in prostate cancer. Endocr Rev, 2004;25:276-308.

16. Linja MJ, Visakorpi T. Alterations in AR and prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;92:255-264.

17. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Cato AC, Hittmair A. Mutant androgen receptor detected in an advanced-stage prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone. Mol Endocrinol. 1993;7:1541-1550.

18. Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, Jenster G, Berrevoets C, Claassen E. et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990;173:534-540.
19. Yoshida T, Kinoshita H, Segawa T. Antiandrogen bicalutamide promotes tumor growth in a novel androgen-dependent prostate cancer xenograft model derived from a bicalutamide-treated patient. *Cancer Res*, 2005; 65(21):9611-9616.
20. Taplin ME, Bubley GJ, Ko YJ, Small EJ, Upton M, Rajeshkumar B, Balk SP. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Res.* 1999; 59(11):2511-2515.
21. Labrie F, Bélanger A, Dupont A, Luu-The V, Simard J, Labrie C. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med.* 1993;16(6):475-492.
22. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, Wilson EM, French FS. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(2):440-448.
23. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:2815.
24. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008;68(11):4447-4454.
25. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:6407.
26. Culig, Z. Cytokine disbalance in common human cancers. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(2):308-314.
27. Tanaka H, Kono E, Tran CP, Miyazaki H, Yamashiro J, Shimomura T. Monoclonal antibody targeting of N-cadherin inhibits prostate cancer growth, metastasis and castration resistance. *Nat Med.* 2010;16(12):1414-1420.
28. Hernes E, Fossa SD, Berner A, Otnes B, Nesland JM. Expression of the EGFR family in prostate carcinoma before and during androgen-independence. *Br J Cancer* 2004; 90:449-54.
29. Bartlett JM, Brawley D, Grigor K, Munro AF, Dunne B, Edwards J. Type I receptor tyrosine kinases are associated with hormone escape in prostate cancer. *J Pathol* 2005; 205:522-529.
30. Schweizer L, Rizzo CA, Spires TE, Platero JS, Wu Q, Lin TA. et al. The androgen receptor can signal through Wnt/ β -Catenin in prostate cancer cells as an adaptation mechanism to castration levels of androgens. *BMC Cell Biol* 2008;9:4.

31. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy, *European Urology*. 2004;45:586-592.
32. Amorino GP y Parsons SJ. Neuroendocrine cells in prostate cancer. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2004;14:287-300.
33. Bennett HL, Fleming JT, O'Prey J, Ryan KM, Leung HY. Androgens modulate autophagy and cell death via regulation of the endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 78/BiP in prostate cancer cells. *Cell Death Dis*. 2010;1(9):e72.
34. Tan SS, Ahmad I, Bennett HL, Singh L, Nixon C, Seywright M et al. GRP78 up-regulation is associated with androgen receptor status, Hsp70-Hsp90 client proteins and castrate-resistant prostate cancer. *J Pathol*. 2011;223(1):81-87.
35. Craft, N., Shostak, Y., Carey, M. & Sawyers, C. L. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nature Med*. 1999;5:280-285.
36. Hsu FN, Yang MS, Lin E, Tseng CF, Lin H. The significance of Her2 on androgen receptor protein stability in the transition of androgen requirement in prostate cancer cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2011;300(5):E902-E908.
37. Mellinghoff IK, Vivanco I, Kwon A, Tran C, Wongvipat J, and Sawyers CL. HER2/neu kinase-dependent modulation of androgen receptor function through effects on DNA binding and stability. *Cancer Cell*. 2004;6:517-527.
38. Guo Z, Dai B, Jiang T, Xu K, Xie Y, Kim O. Regulation of androgen receptor activity by tyrosine phosphorylation. *Cancer Cell*. 2006;10(4):309-319
39. Chmelar R, Buchanan G, Need EF, Tilley W, Greenberg NM. Androgen receptor coregulators and their involvement in the development and progression of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2007;120(4):719-33.
40. Yuan X, Balk SP. Mechanisms mediating androgen receptor reactivation after castration. *Urol Oncol*. 2009;27(1):36-41.
41. Rosenfeld MG, Lunyak VV, Glass CK. Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response. *Genes Dev* 2006;20(11):1405-28.
42. Welsbie DS, Xu J, Chen Y, Borsu L, Scher HI, Rosen N, Sawyers CL. Histone deacetylases are required for androgen receptor function in hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2009;69(3):958-966.
43. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res*. 2008;68(13):5469-77.
44. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2009;69(1):16-22.

45. Sun T, Wang Q, Balk S, Brown M, Gwo-Shu ML, Kantoff P. Sun T, Wang Q, Balk S, Brown M, Gwo-Shu ML, Kantoff P. The role of microRNA-221 and -222 in Androgen-independent Prostate Cancer Cell lines. *Cancer Res.* 2009;69(8):3356-3363.

46. Ribas J, Ni X, Haffner M, Wentzel EA, Hassanzadeh Salmasi A, Chowdhury WH. miR-21: An Androgen Receptor Regulated MicroRNA that Promotes Hormone-Dependent and Hormone-Independent Prostate Cancer Growth. *Cancer Res.* 2009;69(18):7165-7169.

47. Vishnu P, Tan WW. Update on options for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onco Targets Ther.* 2010;3:39-51.

48. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-1512.

49. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.

50. Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.

51. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.

52. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet.* 2010;375(9724):1437-1446.

53. Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas.* 2011;68(2):103-105.

Recibido: 06-abr-11

Aprobado: 12-may-11

Correspondencia: *Alejandro Moro Soria* Servicio de Urología y Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba. **Correo:** alexmoro@infomed.sld.cu