TRABAJO ORIGINAL

Cáncer de próstata avanzado: primer reporte de un programa especializado

Advanced Prostate Cancer: first report for a specialized program

Ignacio San Francisco[1,*], Pablo Rojas Ruz[1], Josefina Sartori[1], Gerardo Sáez[1], Javier Dominguez[1], Pablo Troncoso[1], Álvaro Zúñiga[1], Carolina Ibáñez[2]

1. Departamento de Urología, Unidad de Uro-oncología, Programa cáncer de próstata avanzado, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile 2. Departamento de Hemato-oncología, Facultad de Medicina, Pontifica Universidad Católica de Chile.

***AUTOR** para correspondencia: Ignacio San Francisco
isanfrancisco@med.puc.cl

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata avanzado (CaPA) corresponde a la última etapa y explica la totalidad de la mortalidad por CaP. Nuestro objetivo es presentar los primeros resultados de una cohorte prospectiva de pacientes en el contexto de nuevas terapias de tratamiento.

MÉTODOS: Se incluyeron pacientes con CaPA: hormono-sensible (HS) y resistente a la castración metastásico (CPRCm). Para los pacientes HS, con el fin de establecer predictores de progresión a CPRCm, se consideró como enfermedad metastásica de alto volumen a las viscerales o ≥4 metástasis óseas con al menos 1 en pelvis o columna (CHAARTED); y pacientes de alto riesgo con ≥2 de los siguientes 3 criterios: ≥3 metástasis óseas, presencia de metástasis viscerales o grupo de Gleason ≥4 (LATITUDE).

RESULTADOS: La cohorte incluye 111 pacientes con CaPA. De éstos, 75 (67.6 %) pacientes fueron HS y 36 (32.4 %) pacientes fueron CPRCm. La media de seguimiento de toda la serie fue 75 meses. En pacientes HS, la mediana de sobrevida fue de 4.5 años, sin haber diferencias en la sobrevida global a 5 años entre alto y bajo riesgo (p=0.08); sin embargo, se encontró diferencias en mortalidad global entre alto (31 %) y bajo volumen (6.8 %) (p=0.02). La media de tiempo para desarrollar CPRCm desde HS fue de 28 meses. Para CPRCm la mediana de sobrevida 11.2 meses y no hubo diferencias (p=0.53) en sobrevida de acuerdo al tipo de tratamiento iniciado al momento del diagnóstico (28 % inició tratamiento con docetaxel, 40 % con abiraterona y 32 % con enzalutamida). Los predictores de desarrollar CPRCm, de acuerdo al análisis univariado son: presentar metástasis óseas, viscerales, enfermedad de alto volumen (CHAARTED) y presentar enfermedad de alto riesgo (LATITUDE) (todos p<0.05). Sin embargo, el análisis multivariado no confirmó estas variables como predictores.

CONCLUSIONES: Los datos de esta cohorte prospectiva respecto a sobrevida son concordantes con la literatura. Variables alto volumen y alto riesgo se asocian con desarrollar CPRCm a partir de HS. Las alternativas terapéuticas para CPRCm no mostraron diferencias en sobrevida global.

KEYWORDS: cáncer de próstata avanzado, resistente a la castración, metástasis.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Advanced Prostate Cancer refers to the last stage and explains the totality of death by Advanced Prostate Cancer. Our goal is to present the first results of a prospective cohort of patients in the context of new treatment therapies.

METHODS: Advanced Prostate Cancer Patients were included: hormone-sensitive (HS) and metastatic castration. In order to establish progression predictors of CPRCm, high volume metastatic disease was considered to the viscera or ≥4 bone metastasis with at least one in the pelvis or spine (CHAARTED); and high-risk patients with ≥2 of the following three criteria: ≥3 bone metastasis, viscera metastatic presence or Gleason group ≥4 (LATITUDE).

RESULTS: The cohort includes 111 patients with CaPA. Of these, 75 (67.6 %) patients were HS and 36 (32.4 %) were CPRCm. The average follow up time was 75 months. In HS patients, the average survival rate was 4.5 years, without any difference in the global 5-year survival rate between high and low risk (p=0.08); nevertheless, differences were fund in global mortality between high (31 %) and low volume (6.8 %) (p=0.02). The average time to develop CPRCm from HS was 28 months. In the case of CPRCm the average survival rate was 11.2 months and there was no difference (p=0.53) in the average survival rate per type of treatment initiated at time of diagnosis (28 % initiated treatment with docetaxel, 40 % with abiraterone and 32 % with enzalutamide). The predictors to develop CPRCm, according to univariate analysis are: presence of bone metastasis, viscera, high volume disease (CHAARTED) and high risk disease (LATITUDE) (tall p<0.05). However, the multivariate analysis did not confirm these variables as predictors.

CONCLUSIONS: The data in this prospective cohort regarding survival rate comply with existent literature. The variables high volume and high risk are associated with developing CPRCm deriving from HS. Therapeutical alternatives for CPRCm did not show differences in the global survival rate.

KEYWORDS: advanced prostate cancer, castrate-resistant, metastasis.

INTRODUCCIÓN

En Chile, el Cáncer de Próstata (CaP) es el cáncer más frecuente en hombres, con una incidencia de 79 por 100 mil hombres en el año 2011 (1). Por su parte, la mortalidad por CaP ha aumentado progresivamente, principalmente a causa del cáncer de próstata avanzado (CaPA), convirtiendo al CaP en la segunda causa de muerte en Chile por cáncer en hombres, con 2045 muertes en el 2012, siendo sólo superada por el cáncer de estómago (2,3).

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes es diagnosticado en etapa avanzada. Un 85 % de los pacientes con diagnóstico de CaP metastásico responderá a una primera línea de Terapia de Deprivación de Andrógenos (TDA), y por lo tanto son considerados hormono-sensible (HS). Posteriormente, en un determinado momento, todos los casos se transformarán a Cáncer de Próstata Resistentes a la Castración (CPRCm) produciendo la muerte inevitablemente, con un período de sobrevida de 12 a 21 meses desde el diagnóstico de resistencia a la castración (4). Sin embargo, actualmente se dispone de diversas drogas aprobadas por la FDA, que mejorarían calidad de vida y sobrevida en pacientes CPRCm (5), entre los que destacan agentes quimioterapéuticos como docetaxel y cabzitaxel, inmunoterapia como sipuleucel-T y nuevos inhibidores de acción del receptor de andrógeno como la enzalutamida y la abiraterona (6) El objetivo del presente trabajo es presentar los primeros resultados de sobrevida de una cohorte de pacientes reclutados de manera prospectiva en nuestro centro y establecer si existen variables predictoras de progresión de HS a CPRCm.

MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes reclutados de manera prospectiva en el centro CaPA de nuestra red de salud. Se incluyeron pacientes con CaPA, definido como CaP que debuta con metástasis pero es sensible a TDA (HS) o pacientes que aun encontrándose en TDA y con niveles de castración (Testosterona <50 ng/dL) presentan elevación de los niveles de Antígeno Prostático Específico (APE) o progresión clínica y/o radiológica de la enfermedad metastásica (CPRCm). Se establecieron variables clínicas como edad, APE y Gleason al diagnóstico (categorizado de 1 al 5 según la nueva clasificación de Epstein), presencia de metástasis ganglionares, óseas o viscerales. Se consideró metástasis de alto volumen si el paciente presenta metástasis viscerales o ≥4 metástasis óseas con al menos 1 en pelvis o columna, según

la definición de ChemoHormonal Therapy vs. Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer: CHAARTED (7). Se clasificaron los pacientes según riesgo de LATITUDE (8), siendo de alto riesgo pacientes con 2 de los siguientes 3 criterios: ≥3 metástasis óseas, presencia de metástasis viscerales o grupo de Gleason ≥4. Se establecieron curvas de Kaplan-meier para sobrevida global en pacientes HS y además sobrevida libre de conversión a CPRCm. Además, se establecieron curvas de Kaplan-meier con test log Rank para sobrevida global de pacientes CPRCm y sobrevida de acuerdo a la terapia de inicio luego del diagnóstico de resistencia a la castración. Se realizó análisis univariado con t testd e Student o x2, según las características de la variable para comparar pacientes HS y CPRCm con el fin de establecer predictores de progresión. Análisis multivariado (MVA) mediante regresión logística.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, se incluyeron 111 pacientes con CaPA, de los cuales 75 (67.6 %) pacientes fueron HS y 36 fueron CPRCm (32.4 %). La media de seguimiento para la cohorte fue de 75 meses. En la Tabla 1 se presentan las características de los pacientes incluidos.

En pacientes HS, la mediana de sobrevida fue de 4.6 años (55 meses) (Figura 1a). La media de tiempo para desarrollar CPRCm desde HS fue de 28 meses (Figura 1b). Un 20 % (15/75) de los pacientes HS presentó enfermedad de alto riesgo según la definición LATITUDE, sin haber diferencias en la sobrevida global a 5 años entre alto y bajo riesgo (p=0.08). Del mismo modo, un 21 % (16/75) de los pacientes HS presentaba metástasis de alto volumen según la definición CHAARTED, observándose diferencias en mortalidad global entre alto (31 %) y bajo volumen (6.8 %) (p=0.02). Para CPRCm la mediana de sobrevida fue 11.2 meses y no hubo diferencias en sobrevida (p=0.53, figura 2a), de acuerdo al tipo de tratamiento iniciado al momento del diagnóstico (28 % inició tratamiento con docetaxel, 40 % con abiraterona y 32 % con enzalutamida, figura 2b). Los pacientes CPRC tiene mayor mortalidad general acumulada que los HS (33 % vs 12 % , p<0.05). Al comparar pacientes HS con pacientes CPRCm, no se observaron diferencias en edad, APE al momento del diagnóstico, ni en la proporción de Gleason según la nueva clasificación de Epstein. Además, no hubo diferencias en las metástasis ganglionares entre los grupos (19/36 CPRC y 27/75 HS, p=0.1), pero si en óseas (30/36 CPRC, 21 HS, p<0.05), viscerales (10/36 CPRC y 6/75 HS, p=0.009) y metástasis alto volumen (30/36 CPRC y 16/75 HS, p<0.05). Además los CPRC presentan mayor número de enfermedad de alto riesgo que los HS (22/36 vs 15/75, respectivamente, p<0.05). Sin embargo, el análisis multivariado no confirmó estas variables como predictores (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

El CaPA corresponde a la a la última etapa de la historia natural del CaP y explica el total de la mortalidad específica. Debido a factores inherentes a la enfermedad o producidos por efectos secundarios de la terapia de deprivación androgénica y/o metástatsis es que la calidad de vida de estos pacientes disminuye drásticamente. Respecto a los síntomas propios de la enfermedad ésta puede generar síntoma como disuria, disminución del chorro de orina, tenesmo, hematuria, nicturia, incontinencia de orina por rebalse e incluso obstrucción urinaria completa. Cuando el paciente además presenta metástasis óseas se suma a esta sintomatología, dolor, debilidad, alteración de la capacidad funcional, pudiendo llegar a fracturas óseas o compresión de la médula espinal. Los síntomas descritos derivados de la enfermedad y del tratamiento médico disminuyen la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata avanzado, afectando el área social, emocional y física principalmente, generando impacto negativo además en la dinámica familiar, de pareja y/o cuidadores (9). Es en este contexto en el que se desarrollan nuevas alternativas terapéuticas que mejoran calidad de vida y, en menor medida, mejorarían sobrevida. Del mismo modo, y considerando la complejidad de este tipo de pacientes, es que el manejo debería realizarse de manera multidisciplinaria (urólogos, oncólogos, radioterapeutas, kinesiólogos, psicólogos, paliativos, entre otros), por lo que cobra mayor importancia el desarrollo de centros de derivación especializados.

Los resultados presentados en este manuscrito fueron obtenidos de una cohorte de reclutamiento prospectiva de pacientes atendidos en el centro CaPA de nuestra re de salud y corresponden, de acuerdo a nuestro conocimiento, a una de las primeras series publicadas en nuestro país.
Destaca en nuestros resultados que la mediana de sobrevida de los pacientes HS fue de 4.6 años, lo que se enmarca en las cifras descritas correspondientes a 30 % de sobrevida a 5 años. Por su parte, la mediana de sobrevida de los pacientes CPRCm fue de 11.2 meses, cifra que se compara con la literatura previa, en que la mortalidad alcanza el 100 % a los 21 meses aproximadamente (4).
Otro hallazgo es la media de tiempo en que pacientes HS se convierten en CPRCm, que en nuestra serie fue de 28 meses, mayor a lo descrito, que es cercano a 1 año de evolución (8). Una de las innovaciones más importantes de nuestro trabajo

fue utilizar los conceptos de enfermedad de alto riesgo y metástasis de alto volumen. La enfermedad de alto riesgo se refiere a pacientes con al menos 2 de los siguientes 3 criterios: ≥3 metástasis óseas, presencia de metástasis viscerales o grupo de Gleason ≥4 (8), todos marcadores de mal pronóstico (8). Por su parte, las metástasis de alto volumen corresponden a metástasis viscerales o ≥4 metástasis óseas con al menos 1 en pelvis o columna (7). De acuerdo a nuestros resultados, ambas variables se asocian con CPRCm, sin embargo en el análisis multivariado no pudieron validarse como predictores de progresión de CPRCm desde HS. Esta tendencia parece una base suficiente como para utilizar los conceptos de enfermedad de alto riesgo y metástasis de alto volumen en futuros estudios y confirmar este hallazgo.

La progresión a CPRCm es aún en tema en estudio, sin embargo, se cree que podría relacionarse con persistencia de producción de andrógenos, sobreexpresión y sobreactivación de variantes del receptor de andrógenos, entre otros (10,11). Por esta razón es que el desarrollo de nuevas drogas se ha enfocado en nuevos bloqueadores de la vía androgénica, como abiraterona y enzalutamida. En nuestro cohorte, un 28 % de los pacientes CPRCm inició tratamiento con docetaxel, 40 % con abiraterona y 32 % con enzalutamida, sin embargo, no se observan diferencias en la sobrevida entre uno y otro tratamiento (Fig 2b). Distintos reportes demuestran que Docetaxel ha demostrado una disminución significativa en el riesgo de muerte (27 % a 50 meses aproximadamente de seguimiento) (7), mientras que abiraterona ha disminuido un 38 % el riesgo de muerte en pacientes que no han recibido ningún tratamiento para enfermedad metastásica (8). Probablemente con un mayor seguimiento y un mayor número de pacientes en tratamiento con estas nuevas alternativas terapéuticas obtendremos beneficios en sobrevida de nuestros pacientes.

Finalmente, nuestro trabajo tiene algunas debilidades. Este es el primer reporte de una cohorte prospectiva que esperamos aumente su número progresivamente, lo que aumentará la validez de nuestros resultados y permitirá equipararlos con la literatura existente.

A modo de conclusión, podemos decir que los datos de esta cohorte prospectiva respecto a sobrevida son concordantes con la literatura. Por su parte, las variables alto volumen y alto riesgo se asocian con desarrollar CPRCm a partir de HS. Las alternativas terapéuticas para CPRCm no mostraron diferencias en sobrevida global.

REFERENCIAS

1. Guía Clínica Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más. Ministerios de Salud, Chile. 2015.
2. Corti D, Fonerón A, Troncoso L y cols. Epidemiología del cáncer de próstata. Provincia de Valdivia, 1990-2000. Rev Chil Urol 2002; 67: 211-4.
3. MINSAL. Unidad De Vigilancia De Enfermedades No Trasmisibles y Estudios Departamento de Epidemiología. Primer Informe De Registros Poblacionales De Cáncer De Chile, Quinquenio 2003-2007. Incidencia, Mortalidad y Estimación País: 1-178.
4. Rabow MW, Lee MX. Palliative care in castrate-resistant prostate cancer. Urol Clin North Am 2012; 39 (4): 491-503.
5. Crawford ED, Higano CS, Shore ND y cols. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. J Urol 2015; 194 (6): 1537-47.
6. Chopra A, Georgieva M, Lopes G y cols. Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison. Prostate 2017; 77 (6): 639-646.
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M y cols. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015; 373 (8): 737-46.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N y cols. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017; 377 (4): 352-360.
9. Wootten AC, Abbott JM, Farrell A y cols. Psychosocial interventions to support partners of men with prostate cancer: a systematic and critical review of the literature. J Cancer Surviv 2014; 8 (3): 472-84.
10. Kapoor A, Wu C, Shayegan B, Rybak AP. Contemporary agents in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. Can Urol Assoc J 2016; 10 (11-12): E414-E423.
11. Galletti G, Leach BI, Lam L, Tagawa ST. Mechanisms of resistance to systemic therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev 2017; 57: 16-27.