

Temas de Actualidad

Inmunoterapia y Terapia Génica en Cáncer de Próstata Hormonorresistente

Dra. Carmen Mendoza Narea (1)
Dra. Karina Peláez (2)

Médico Oncólogo- clínico, Postgradista de radioterapia, Hospital Solca – Guayaquil (1)
Posgradista de medicina Interna, Hospital Solca - Guayaquil (2).

ABSTRACTO

El cáncer de próstata es una enfermedad heterogénea, con grado variable de comportamiento, agresividad, patrones metastáticos y respuesta a la terapéutica.

La hormonoterapia es el tratamiento paliativo más empleado en el mundo. Son limitadas las opciones terapéuticas y hasta la actualidad aún no ha surgido un tratamiento eficaz.

En el presente artículo se realiza una revisión bibliográfica actualizada sobre los nuevos avances en el manejo de los pacientes hormonorefractarios, que buscan aumentar la sensibilidad al tratamiento con Quimioterapia y, por otro lado, dar al sistema de defensas las herramientas para que reconozcan y destruyan las células cancerosas.

Palabra clave: Inmunoterapia – Terapia génica.

TRATAMIENTO HORMONAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de la próstata es una enfermedad heterogénea con grados variables de comportamiento agresividad, patrones metastáticos y respuesta a la terapéutica (1).

La Terapia génica e inmunoterapia son las dos vías a través de las cuales se está luchando contra el cáncer prostático (2)

La hormonoterapia consiste en actuar contra los andrógenos, éste es el tratamiento paliativo más empleado en el mundo.

Se ha observado que entre 1 y 2 años después de iniciado este tratamiento, la enfermedad entra en una fase hormono-resistente, y ocurre una recaída o progresión de la enfermedad, que habitualmente se acompaña de diseminación metastásica ósea. (3,4).

Correspondencias y Separatas:

Dra. Mariana Mendoza N.
Departamento de Radioterapia
ION Solca Guayaquil
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

ABSTRACT

Prostate cancer is a heterogeneous disease with a variable degree of aggressiveness, metastatic patterns and therapeutic response.

Hormonotherapy is most used in the world how palliative treatment. Therapeutic options are very limited and at present there is no curative treatment available.

We made an actualized bibliographical review in this article, about of new advances in treatment resistant hormone with patient that they are looking for increase sensibility to the treatment with Chemotherapy and, on the other hand, to give tools for those defense systems so could recognize and destroy cancerous cells.

Key Word: Immunotherapy – Gene therapy.

La sobrevida media de los pacientes en esta etapa es de 6 meses a 1 año.

Las opciones terapéuticas para el cáncer de próstata hormonoresistente (CPHR), son limitadas, y hasta el momento, no ha surgido un tratamiento eficaz, o que prolongue la sobrevida en esta etapa.

INMUNOTERAPIA EN CPHR

La utilidad de las citocinas y otros agentes inmunoterápicos ha sido demostrada en varios tipos de cánceres humanos. Las citocinas ejercen sus efectos frente las células tumorales de forma directa, vía acción antimitótica y citotóxica, e indirectamente, aumentando la inmunogenicidad del tejido neoplásico y activando la repuesta inmune tanto la mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) como la no mediada por éste (5).

En el cáncer de próstata destacan los trabajos *in Vitro* de Sokoloff y cols. (6) en los que se investiga qué propiedades intrínsecas de las células prostáticas, asociadas al desarrollo y progresión del tumor, pueden ser directamente alteradas con citocinas. Los autores encuentran que en las células hormono dependientes LNCaP tratadas con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) se reduce la



expresión de PSA mRNA 15 veces y la de AR mRNA 5 veces, no reduciéndose ésta y sí 5 veces la expresión del PSA mRNA si se tratan con interleukina-2 (IL-2). La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico mRNA y del factor de crecimiento fibroblástico desciende en las células hormono independientes PC-3 y DU-145 con TNF alfa e interferón alfa (IFN alfa), y sólo la del primero en las LNCaP. La expresión de c-myc mRNA se reduce en las células tratadas con TNF alfa e interferón gamma (IFN gamma). Todas, salvo las células tratadas con IL-2, tienen aumentada la expresión de los antígenos de histocompatibilidad HLA clase I, con el máximo efecto visto en las células LNCaP tratadas con TNF alfa (aumento de 3 veces). La expresión aumentada de HLA clase II sólo era observada en las células tratadas con IFN gamma.

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

ENSAYOS CLÍNICOS EN CPHR

a) Terapia con Interferón alfa

Destacamos 3 trabajos publicados:

- IFN- alfa 2 (5 a 10 millones U/m administrados tres veces a la semana) en 9 pacientes: 1 paciente tuvo reducción del dolor pero el estudio se suspendió por alta toxicidad (7).
- IFN-alfa (10 millones U/m 2 IM tres veces por semana) en 40 pacientes con CPHR: toxicidad alta siendo preciso reducir dosis al menos del 50% en casi todos los pacientes. No se obtuvo ninguna respuesta ósea, sólo 2 respuestas parciales en enfermedad ganglionar (5% respuesta global), concluyendo que el IFN alfa a las dosis y régimen estudiados no puede recomendarse en CPHR (8).
- Combinación de IFN-alfa con ácido 13-cis-retinoico en 30 pacientes con cáncer de próstata recurrente tras cirugía o radioterapia: se observó descenso transitorio de PSA e incremento de los niveles plasmáticos de TGF-beta 1 en 26% de los pacientes (9).

b) Terapia con Interferón beta

A dosis de 6 millones unidades tres veces por semana durante 12 semanas, no se observan respuestas en 16 pacientes con CPHR (10).

c) Terapia con Cumarina

La cumarina (1,2-benzopirona) posee actividad inmunomoduladora y efectos antitumorales directos. Actúa como inmunomodulador por mecanismo no claro, *in Vitro* estimula la producción de interleukina por las células mononucleares de la sangre periférica. En pacientes con CPHR ha mostrado baja eficacia con sólo 8% de respuestas parciales (11), que no mejora en combinación con la cimetidina (12). Aunque los resultados no son muy alentadores, estos primeros ensayos clínicos inmunoterápicos en CPHR muestran que esta enfermedad puede responder a terapias inmunológicas, siendo preciso ampliar las investigaciones en esta área.

d) Vacunas con agentes inmunoterápicos

Micobacterias:

La BCG, estimulador de la inmunidad mediada por células, es el único agente inmunoterápico que ha mostrado un aumento significativo de la supervivencia en un ensayo randomizado controlado en pacientes con cáncer de próstata avanzado: una sola dosis de BCG dada en adición a la convencional hormonoterapia resultó en un beneficio medio de la supervivencia de 10 semanas, comparado con los que recibieron sólo hormonoterapia (13). Sin embargo, estos protocolos requieren repetidas dosis de BCG con sus consiguientes efectos adversos. Para disminuir éstos se ha ensayado con otra micobacteria, *Mycobacterium vaccae*, reportándose que su administración en forma de vacuna intradérmica en 10 pacientes con CPHR no produce efectos adversos, pero sólo 2 pacientes tienen descenso de PSA, precisando de investigaciones futuras con estos agentes (14).

e) Células dendríticas

Los avances más recientes en vacunas cancerosas incluyen el uso de las células autólogas presentadoras de antígenos (APC), las cuales presentan los antígenos cancerosos a las células T del paciente (15). La razón del uso de estas células especializadas es debido a que proporcionan todos los factores necesarios para la iniciación de la respuesta inmune (15,16). Las células dendríticas son consideradas las APC más potentes del sistema inmune (16).

Un estudio preliminar (fase I-II) realizado por el equipo de la Universidad de California, San Francisco, mostró que una vacuna consistente en células dendríticas autólogas – expuestas *en vivo* a una proteína recombinante de fusión entre la fosfatasa ácida prostática y el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago – puede obtener respuestas en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario.

Se denominó **Provenge** al producto inmunoterápico así obtenido. Los estudios en cáncer de próstata todavía son preliminares, destacando las aportaciones de Salgaller, Tjoa, Murphy y cols. (17,18), Salgaller y cols. (17) demuestran, en un ensayo fase I, que las infusiones de células dendríticas con 2 péptidos PSMA (antígeno de membrana prostato-específico) HLA-A2 específicos (PSM-P1 y -P2) eran bien toleradas en 51 pacientes con CPHR, observando que en 7 pacientes que consiguen respuesta parcial se produce una respuesta celular inmune favorable y un significativo descenso de los niveles de PSA. Estos hallazgos se confirman en un ensayo fase II (18) en el que tratan a 33 pacientes con CPHR utilizando igualmente células dendríticas autólogas con péptidos HLA-A0201-PSMA, con respuesta en 8 pacientes (2 completa), con una duración entre 196 y 225 días. Concluyen los autores que las vacunas cancerosas basadas en las CD pueden proporcionar una terapia alternativa en el CPHR.

TERAPIA GÉNICA EN CPHR

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

Este objetivo puede lograrse mediante varios mecanismos:



Sustitución génica

Busca reemplazar el material genético de los genes supresores tumorales inhabilitados o inhibir el procesamiento de los oncogenes expresados de forma aberrante. Los cambios genéticos que han sido observados en el cáncer de próstata, como la sobre expresión de las oncoproteínas antiapoptoicas bcl-2, H-ras y c-myc, y las mutaciones de p53 y p21, son pues el objeto de estudio de los tratamientos génicos.

En este sentido son interesantes las aportaciones de Steiner y cols.(19) que observan que la infección de células prostáticas con un vector retroviral antic-myc no altera la proliferación celular *in Vitro*, mientras que una simple inyección del mismo *in vivo* dentro de tumores en ratones produce una reducción del tamaño del tumor del 94,5%, comparado con controles no tratados, en 70 días. Estudio histopatológico demuestra que aumenta la diferenciación y la apoptosis y disminuye la invasión. Su efecto antitumoral parece mediado por supresión del c-myc, lo cual va asociado a un descenso de la proteína bcl-2. Consecuentemente este retrovirus puede ser útil como terapia génica frente a cáncer de próstata hormonorrefractario.

Por su parte Doria y cols. (20) sintetizaron un agente terapéutico anti gen bcl-2 y testaron su efectividad frente al mRNA bcl-2 *in Vitro e in vivo*. El agente terapéutico era capaz de degradar rápidamente el mRNA bcl-2 *in Vitro*. Cuando se transfiere directamente a cultivos de células prostáticas (LNCaP), se reduce significativamente el mRNA bcl-2 dentro de las 18 horas del tratamiento. Esta actividad es suficiente para inducir la apoptosis en variantes de LNCaP con baja expresión de bcl-2, pero no en las líneas con alta expresión de la misma. En este caso suelen responder a un segundo agente apoptoico asociado.

Este estudio demuestra la potencial utilidad de un agente anti bcl-2 para reducir o eliminar la expresión bcl-2 de las células cancerosas hormonoresistentes, conllevando la muerte de las células cancerosas prostáticas con baja expresión de bcl-2. En algunos casos que no es capaz de matar las células (aquellas con alta expresión de bcl-2), puede sin embargo hacer sinergia terapéutica con otros agentes que inducen la apoptosis.

vacunas génicas

El objetivo es inducir la respuesta inmune específica del tumor. La mayor experiencia hasta ahora ha sido la modificación genética *en vivo o in vitro* de células de pacientes con cáncer de próstata usando

genes de citocinas (interleucina-2, factor alfa de necrosis tumoral, factor estimulante de las colonias de granulocitos-monocitos, interferón gamma) introducidos mediante un vector retroviral en las células tumorales para sensibilizar el sistema inmune del huésped frente a antígenos tumorales específicos.

Este proceso tiene el efecto de aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales, actuando así como vacunas tumorales.

La transferencia del gen IL-2 y del gen GM-CSF en líneas celulares andrógeno independientes han sido eficaces para suprimir el crecimiento tumoral e inducir la memoria inmune en tumores implantados subcutáneamente en ratas Dunning, aunque eran menos efectivos para el tratamiento de tumores implantados ortotópicamente en la próstata (21).

Genes suicidas

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

Genes suicidas como la fosforilasa nucleósido purina (PNP) se han estudiado experimentalmente en cultivos de células cancerosas prostáticas que tienen mutada la p53, consiguiendo la muerte de las mismas (22). Ensayos clínicos recientes con el sistema del gen suicida de la timidina cinasa del herpes simple muestran resultados alentadores. La administración intratumoral de este gen suicida en 18 pacientes se tradujo en un índice de respuesta del 20-25% (23).

CONCLUSIONES

Es hora que los profesionales de la salud vayamos aprendiendo los conceptos inmunológicos. Una realidad diferente golpea a las puertas. Artículos como éstos muestran que nos hallamos ante “el fin del comienzo” – la etapa del balbuceo va quedando atrás para la inmunoterapia del cáncer. No por ello debemos perder de vista que éstas son etapas precoces, y que lo mejor está aún por venir. Pero es razonable mantener una esperanza de nuevos enfoques terapéuticos, de progreso tecnológico real.

Es necesario un gran número de investigaciones adicionales para identificar otras vacunas activas, seleccionar las dosis y esquemas óptimos.

Comparar las mejores terapias Inmunológicas con los tratamientos estándar.

Bibliografía:

1. Carter HB, Coffey DS. The prostate: an increasing medical problem. *Prostate* 1990;16:39-48.
2. Johansson JE, Adami MD, Anderson SO. Natural history of localised prostate cancer: a population-based study in 233 untreated patients. *Lancet* 1989;1:799-801.
3. Esposti PL. Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5:199-209.
4. O'Malley FP, Grignon DJ, Keeney M et al. DNA heterogeneity in prostatic adenocarcinoma. A DNA flow cytometric mapping study with whole organ section of prostate. *Cancer* 1993;71(9):2797.
5. Hillman G, Triest J, Cher M et al. Prospects of immunotherapy for the treatment of prostate carcinoma. A review. *Cancer Det. Prev.* 1999 23 (4): 333-342.
6. Sokoloff M, Tso C, Kaboo O R et al. In vitro modulation of tumor progression-associated properties of hormone refractory prostate carcinoma cell lines by cytokines. *Cáncer* 1996, 77: 1862-1872.



7. Van Moorselaar RJ, Hendriks B, Van Stratum P et al. Synergistic antitumor effects of rat gamma-interferon and human tumor necrosis factor alfa against androgen-dependent and independent rat prostatic tumors. *Cancer Res* 1991, 51: 2329-2334.
8. Chang A, Fisher H, Spiers A et al. Toxicities of human recombinant interferon alfa 2 in patients with advanced prostate carcinoma. *J Interferon Res* 1986, 6: 713-715.
9. Van Haelst-Pisani C, Richardson R, SU J et al. A phase II study of recombinant human alpha-interferon in advanced hormo-nerefractory prostate cancer. *Cancer* 1992, 70: 2310-2312.
10. Bulbul M, Huben R, Murphy G et al. Interferon- beta treatment of metastatic prostate cáncer. *J Surg Oncol* 1986, 33: 231-233.
11. Mohler J, Gomella L, Crawford D et al. Phase II evaluation of coumarin (1,2- Benzopyrone) in metastatic prostatic carcinoma. *Prostate* 1992, 20: 123-131.
12. Marshall E, Butler K, Hermansen D. Treatment of hormone-refractory stage D carcinoma of prostate with coumarin (1,2-Benzopyrone) and cimetidine: a pilot study. *Prostate* 1990, 17: 95-99
13. Guinnan P, Toronchi E, Shaw M et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) adjuvant therapy in stage D prostate cancer. *Urology* 1982, 20: 401-403.
14. Hrouda D, Baban B, Dunsmuir D et al. Inmunotherapy of advanced prostate cancer: a phase I/II trial using Mycobacterium vaccae (SRL 172). *Br. J. Urol.* 1998, 82: 568-573.
15. Melman I, Turley SJ, Steinman R et al. Antigen processing for amateurs and professionals. *Trends Cell Biol* 1998, 8: 231-235.
16. Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991, 9: 271-296.
17. Salgaller M, Tjoa B, Lodge P et al. Dendritic cell-based immunotherapy of prostate cancer. *Critical Rev. Immunol.* 1998, 18: 109-119.
18. Murphy G, Tjoa B, Simmons S et al. Infusion of dendritic cells pulsed with HLA-A2-specific prostate-specific membrane antigen peptides: a phase II prostate cancer vaccine trial involving patients with hormone-refractory metastatis disease. *Prostate* 1999, 38: 73-78.
19. Steiner M, Anthony C, Lu Y, Holt J. Antisense c-myc retroviral vector suppresses established human prostate cancer. *Human Gene Therapy* 1998, 9: 747-755.
20. Dorai T, Olsson C, Katza, Buttyan R. Development of a hammerhead ribozyme against bcl-2. Preliminary evaluation of a potential gene therapeutic agent for hormone-refractory human prostate cancer. *Prostate* 1997, 32: 246-258.
21. Vieweg J, Rosenthal FM, Bannerji R et al. Immunotherapy of prostate cancer in the Dunning rat model: Use of citokine gene modified tumors vaccines. *Cancer Res* 1994, 54: 1760-1765.
22. Da Costa LT, Jen J, Hetc et al. Converting cancer gene into killer genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 4192.
23. Scardino PT, Adler H, Herman Jr et al. Herpes simplex virus thimidine kinase (HSV-tk) mediated gene therapy is safe and active against locally recurrent prostate cancer after irradiation therapy. *Proc Am Soc Oncol* 1998, 17: 308a.

FUME Y VIVIRÁ POCO

El cigarrillo contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son: **ACETONA**, capa de disolver pintura de uñas y pegamento; **AMONÍACO**, como el de limpiar baños; **ARSÉNICO**, que es veneno; **BENCENO**, que es un dislovente químico; **BUTANO**, como el de los fósforos; **CIANURO**, que es otro veneno; **POLONIO**, que es un componente de desperdicio ácido nuclear; **CADMIO**, que es usado en pilas racargables; **MONÓXIDO DE CARBONO**, como el de los autos; **ÁCIDO CLORHÍDRICO**, usado en cámaras de gas para ejecuciones.... **NO FUME**

No Consuma Tabaco y Respete al No Fumador

