

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES
CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN, EN
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA CON TERAPIA HORMONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA, ENTRE LOS AÑOS 2007 A 2010**

FERNANDO CONTRERAS MEJÍA

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADOS
POSTGRADO EN ONCOLOGÍA CLÍNICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2014**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES
CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN, EN
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA CON TERAPIA HORMONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA, ENTRE LOS AÑOS 2007 A 2010**

FERNANDO CONTRERAS MEJÍA

**Trabajo de grado presentado
Para obtener el Título de Oncólogo Clínico**

**ASESOR TEMATICO:
Dr. Ricardo E. Bruges Maya**

**ASESOR METODOLOGICO:
Dr. Sergio E. Gascón G.**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADOS
POSTGRADO EN ONCOLOGÍA CLÍNICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2014**

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo se velará por el rigor científico, metodológico y ético en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Cancerología, a los Doctores Ricardo Bruges Maya, David Lopez Daza y Sergio E. Gascón G, cuya colaboración fue esencial en el desarrollo de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
1. JUSTIFICACION Y PROBLEMA	5
2. OBJETIVOS	8
2.1. <i>Objetivo general.</i>	8
2.2. <i>Objetivos específicos</i>	8
3. MARCO TEÓRICO	9
3.1. <i>Manejo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración</i>	9
4. MATERIALES Y METODOS	21
4.1 <i>Enfoque metodológico</i>	21
4.2. <i>Criterios de selección</i>	22
4.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	23
4.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	23
4.3. <i>Aspectos éticos</i>	23
4.4. <i>Variables:</i>	24
4.5. <i>Población y muestra</i>	24
4.6. <i>Instrumento de recolección de datos</i>	25
4.6.1. <i>Procedimiento</i>	25
4.6.2. <i>Plan de análisis.</i>	25
4.7. <i>Control de sesgos y errores</i>	25
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSION	37
7. CONCLUSIONES	42
8. RECOMENDACIONES	44
9. BIBLIOGRAFIA	46
10. ANEXOS	53
11. LISTA DE TABLAS Y GRAFICAS	61

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN, EN PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON TERAPIA HORMONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, ENTRE LOS AÑOS 2007 A 2010

Objetivo: Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) con progresión de la enfermedad después del tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010. **Métodos:** Análisis descriptivo del tiempo a eventos específicos (progresión de la enfermedad posterior al inicio de tratamiento y muerte posterior al inicio de tratamiento), para esto se estimó la supervivencia a la progresión y la supervivencia global. **Resultados:** Análisis realizado en 79 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, 50,6% recibieron quimioterapia en primera línea. Los esquemas de tratamiento más comunes fueron docetaxel más prednisolona cada 21 días (45%), estramustina (15%), ciclofosfamida (13%). La mortalidad en los pacientes incluidos en este estudio fue del 34%. La mediana de supervivencia de los pacientes teniendo en cuenta todos los tratamientos suministrados fue de 12,8 meses, con una tasa de incidencia de muerte de 26 por cada 100 personas/mes (IC95% 19 a 34). La mediana de supervivencia de los pacientes que recibieron quimioterapia fue de 27,8 meses con una tasa de incidencia de mortalidad de 19 por cada 100 personas/mes (IC95% 13–29) versus 36 por cada 100 personas/mes (IC95% 25 –53) de las demás intervenciones. **Conclusión:** Primer estudio realizado en Colombia que describe de una forma detallada las características de los pacientes con CRPC. La supervivencia global y a la progresión fue mayor en pacientes que recibieron quimioterapia como primera línea de tratamiento.

Palabras clave (DeCS): “Neoplasias de la Próstata Resistentes a la Castración”, “Quimioterapia”, “Antineoplásicos Hormonales”

Objective: To evaluate the epidemiological and clinical features of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with disease progression after first-line treatment with hormonal therapy at the National Cancer Institute, between 2007 to 2010. **Methods:** Analysis of time to specific events, progression free survival and overall survival was assessed. **Results:** Analysis of 79 patients with castration resistant prostate cancer, 50.6% received chemotherapy in first line. The most common treatment schemes were docetaxel plus prednisolone every 21 days (45%), estramustine (15%), cyclophosphamide (13%). The mortality in the patients included in this study was 34%. The median survival time of patients in all treatments provided was 12.8 months, with an incidence rate of 26 deaths per 100 person/month (95% CI 19-34). The median survival time of patients who received chemotherapy was 27.8 months with a mortality incidence rate of 19 per 100 persons / month (95% CI 13-29) versus 36 per 100 persons / month (95% CI 25 -53) of other treatments. **Conclusion:** First study in Colombia that describes the characteristics of patients with CRPC. Overall survival and progression free survival was higher in patients who received chemotherapy as first-line treatment.

Keywords (MeSH): “Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant”, “Chemotherapy”, “Antineoplastic Agents, Hormonal”

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración presentan un desafío terapéutico, las estrategias de tratamiento buscan un equilibrio entre mantener una calidad de vida aceptable y aumentar la supervivencia global y libre de progresión. Estas pueden verse limitadas por múltiples factores entre ellos el estado funcional del paciente y la toxicidad secundaria al uso de agentes de quimioterapia.

En nuestro medio el manejo de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración emplea terapia hormonal y quimioterapia, pero se desconoce el tiempo a la progresión posterior al inicio de cada una de las intervenciones.

Es necesario conocer las características de la población con cáncer de próstata resistente a la castración tratada en el Instituto Nacional de Cancerología, con el fin de verificar si los desenlaces en términos de mortalidad y supervivencia libre de progresión son similares a los descritos en la literatura mundial.

Una vez identificadas las intervenciones terapéuticas, además el tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia, la progresión de la enfermedad y muerte, se podrán establecer variables de desenlace que puedan ser objetivo de análisis en estudios prospectivos posteriores.

La identificación de los esquemas de quimioterapia utilizados, el número de ciclos y su grado de toxicidad y otras estrategias empleadas son de vital importancia para determinar posibles causas de abandono, mortalidad, morbilidad asociada al tratamiento de la enfermedad.

El cáncer de próstata resistente a la castración en la práctica clínica se detecta cuando hay un incremento del antígeno prostático específico, después de la castración (quirúrgica u hormonal), el diagnóstico puede estar precedido de dolor óseo metastásico ó hallazgos de imágenes.

Conocer la epidemiología de la enfermedad en nuestro medio, en términos de morbilidad, mortalidad, curso de tratamiento y características de los pacientes es esencial para adoptar estrategias que permitan optimizar el manejo integral de la población con esta patología. El análisis final permitirá establecer hipótesis, las cuales sentarán las bases para el desarrollo de estudios posteriores.

1. JUSTIFICACION Y PROBLEMA

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en hombres, en todo el mundo se estima un aproximado de 899.000 casos anuales, 13.6% del total; es el quinto cáncer más común de forma global. Tres cuartas partes de los casos registrados ocurren en los países desarrollados, 644.000 casos. Durante el año 2008 se presentaron 258.000 muertes en el mundo, el cáncer de próstata es la sexta causa de muerte en hombres, 6.1% del total¹. Las tasas de mortalidad son altas en poblaciones afro-descendientes (Región Caribe 26.3 por 100000, África Subsahariana 19 por 100000) y muy baja en Asia, 2.5 por 100000^{1,2}.

En Colombia el cáncer de próstata es el de mayor incidencia en hombres y la segunda causa de muertes por cáncer. El número de casos nuevos al año es de 6500 a 8000, con una tasa de 40.5 a 45.9 por cada 100000 hombres. Tiene una mayor incidencia en hombres mayores de 60 años, con un riesgo acumulado a los 75 años del 4.3%. Como segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres, después del cáncer de estómago, representa el 15% de las muertes en este grupo, cerca de 2.400 muertes cada año. En Colombia la aparición del cáncer de próstata muestra una tendencia al incremento, tal como lo muestra la información del Registro Poblacional de Cáncer de Cali que advierte un incremento de la tasa de incidencia ajustada por edad, de 22,3 por 100000 hombres en el periodo 1962 a 1966, a 64,8 por 100.000 hombres en 2001 a 2005, este comportamiento es explicado por el incremento en la expectativa de vida de la población y el cambio en sus condiciones de vida. En cuanto a la mortalidad, para el periodo 1985 a 2006, las tendencias para este

cáncer mostraron un incremento significativo a razón de 1,7% anual³.

El cáncer de próstata es un problema de salud pública, no solo por su alta incidencia y mortalidad, también por las morbilidades asociadas con el estado avanzado de la enfermedad. El tratamiento para la enfermedad localizada consiste en la intervención temprana con cirugía, radioterapia, supresión androgénica u observación⁴. El tratamiento para la enfermedad metastásica es con intención paliativa. La terapia de supresión androgénica es la de mayor aceptación en el mundo y es considerada la primera elección, con unas tasas de respuesta entre el 80% y 90%; sin embargo los tumores pueden presentar recaída con una mediana de 18 meses⁵.

Para evaluar la respuesta a la segunda y tercera líneas de tratamiento hormonal, el *Prostate-Specific Antigen Working Group* (PCWG 2) propuso clasificar a los tumores que progresan con niveles séricos de <50ng/dL, como resistentes a la castración⁶. Los mecanismos que median el desarrollo de resistencia hormonal corresponden a cambios moleculares del receptor de andrógenos, dependientes de amplificación génica y mutaciones⁴. El manejo para el cáncer de próstata avanzado se ha enfocado desde hace varios años en el control de síntomas, sin embargo en las últimas dos décadas las opciones de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración han evolucionado de forma notable^{4,5}.

El cáncer de próstata fue considerado resistente a la quimioterapia a mediados de los años 1990, posteriormente los estudios aleatorizados demostraron que la mitoxantrona en conjunto con la prednisona, tenían una respuesta mayor al 50% en lo que respecta a la

disminución del antígeno prostático específico, control del dolor y mejoría en la calidad de vida⁷. En el año 2004 dos estudios el TAX 327 y El SWOG 9916 fueron los primeros en medir el impacto en la supervivencia global de los pacientes tratados con docetaxel en comparación con mitoxantrona⁴.

En los años subsiguientes diferentes estrategias de manejo se han construido en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, que progresan a pesar del manejo con docetaxel. Se incluyen el uso del cabazitaxel, abiraterona, y la enzalutamida, además de radionucleótidos como el radio-223, todos con beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global⁸.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general.

Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con progresión de la enfermedad después del tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con progresión de la enfermedad después del tratamiento de primera línea con terapia hormonal, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2007 a 2010.

2.2.2. Identificar los esquemas de tratamiento posterior al diagnóstico de enfermedad metastásica (quimioterapia, radioterapia, radionucleótidos, bifosfonatos), de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con progresión de la enfermedad después del tratamiento de primera línea con terapia hormonal atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2007 a 2010.

2.2.3. Determinar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con progresión de la enfermedad después del tratamiento con terapia hormonal atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2007 a 2010.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Manejo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

El adenocarcinoma de próstata es una enfermedad andrógeno sensible, su curso clínico depende de la interacción hormonal con el receptor de andrógenos presente en las células tumorales⁹. En la década de 1940 Huggins y Hodges¹⁰ describieron las primeras “terapias blanco” en el cáncer de próstata, la castración quirúrgica y la administración de estrógenos, las cuales inhiben la producción de testosterona llevando a una importante mejoría en los síntomas, induciendo regresión de las metástasis. La vía de señalización del receptor de andrógenos como objetivo del tratamiento en pacientes con enfermedad en progresión y niveles periféricos de testosterona en rango de castración, menores a 50ng/ml, ha tomado importancia en los últimos años¹¹.

En estados clínicos avanzados con frecuencia se utilizan los términos “hormono refractario” ó “andrógeno independiente”, aunque es más apropiado la denominación “resistente a la castración”, dado que enfatiza la falla del modelo de terapia, al mismo tiempo reconoce los mecanismos moleculares que median en la resistencia al tratamiento^{11,12}. El eje de señalización del receptor de andrógenos se reactiva de forma frecuente en la enfermedad resistente a la castración⁹, clínicamente evidente por un aumento en la producción de PSA (Antígeno Prostático Específico) y la hipersensibilidad a los bajos niveles de andrógenos residuales¹³.

La comprensión de la vía de señalización de los andrógenos es fundamental para entender el mecanismo por el cual se presenta la resistencia al tratamiento. En el adulto sano, los andrógenos son sintetizados en las células intersticiales de Leydig del testículo, en la zona reticularis y fasciculata de las glándulas suprarrenales, la última en menor grado⁹. La testosterona es el principal andrógeno circulante en el hombre adulto, más del 95% se origina en el testículo, el resto es producto del proceso de conversión periférica de precursores de origen adrenal, como son la dehidroepiandrosterona (DHEA), DHEA sulfato y androstenodiona¹⁴. Los andrógenos de origen suprarrenal no tienen un impacto importante en los hombres sanos, a diferencia de los tratados con terapia de supresión androgénica en cáncer de próstata, en quienes los residuos pueden estimular los receptores androgénicos, por sí mismos ó por la conversión periférica a testosterona y dehidrotestosterona (DHT)^{9, 15}.

El precursor de toda la esteroidogénesis es el colesterol, el primer paso es la translocación de colesterol libre al interior de la membrana mitocondrial, facilitado por la proteína esteroidogénica aguda regulatoria (StAR). El segundo paso involucra dos tipos de enzimas, el complejo multifuncional de la citocromo P450 (CYP11A1 y CYP17A1 encargadas de la hidroxilación y la escisión de cadenas laterales) y las hidroxisteroide deshidrogenasas (3β -HSDs y 17β -HSDs)¹⁴. Localizada sobre la matriz interna de la membrana mitocondrial, la CYP11A1 cataliza el primer paso de la esteroidogénesis, compuesto de tres reacciones químicas consecutivas, 20-hidroxilación, 22 hidroxilación y disrupción de la cadena de colesterol, este último paso genera la 21-carbonoesteroide pregnenolona, necesaria para la síntesis de andrógenos, mineralocorticoides y glucocorticoides. La inhibición de la vía

dependiente de la actividad de CYP11A1, en teoría constituye un blanco terapéutico ideal en el cáncer de próstata, pero al ser una enzima de la cual depende la biosíntesis de todas las hormona esteroides, su inhibición farmacológica causa una deficiencia severa de mineralocorticoides y glucocorticoides, mutaciones inactivadoras de CYP11A1 están presentes en la deficiencia gonadal y suprarrenal combinada¹⁶.

La pregnenolona pasa de la mitocondria al retículo endoplasmático liso, donde se localiza la CYP17A1 y la 3 β -HSD, continúa así una de las dos vías de síntesis¹⁵. La acción dual de la CYP17A1 (17-hidroxilasa/17-20 liasa) convierte la pregnenolona a 17 α -hidroxipregnenolona y luego a DHEA, un esteroide de 19 carbonos que puede ser convertido a androstenodiona por 3 β -HSD. De forma alterna 3 β -HSD convierte la pregnenolona en progesterona, luego por mediación de la CYP17 se produce la conversión a 17 α hidroxiprogesterona y posteriormente a androstenodiona¹⁴.

La inhibición terapéutica de la CYP17A1 que realiza la abiraterona puede causar deficiencia de glucocorticoides, requiriendo suplencia durante el tratamiento, en contraste un inhibidor selectivo de la 17, 20 liasa afectaría de forma selectiva y exclusiva la síntesis de andrógenos⁹.

En las glándulas suprarrenales (zona reticularis y fasciculata), DHEA y su forma sulfato, la androstenodiona, son el producto final de la síntesis de esteroides y tienen picos de actividad androgénica. La conversión al esteroide más potente, testosterona, requiere de la actividad reductora de la 17 β -HSD, las isoformas HSD17B3 y HSD17B5, juegan un papel

importante en la formación de testosterona en el testículo fetal y del adulto, además de otros tejidos incluida la próstata (células endoteliales epiteliales, estromales y en las células del adenocarcinoma)¹⁷.

La mayoría de la testosterona es oxidada en el hígado, riñón y otros tejidos (fase I, vía de las oxidasas dependiente de la familia citocromo P450 3A) seguido por conjugación a glucourónidos (Fase II, vía uridina difosfogluconosil transferasas UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17) que son excretados en la bilis. Estas enzimas inactivadoras están presentes en la próstata y modulan de forma negativa la señal activadora de la vía de los andrógenos, dependiente de la testosterona y DHT⁹. Los carcinomas de próstata tiene una expresión baja de estas enzimas inactivadoras de andrógenos, llevando a mantener niveles elevados de andrógenos activos en el microambiente local^{9, 18}.

Aproximadamente 4 a 7% de la testosterona es reducida a DHT, la cual tiene de 5 a 10 veces más afinidad por el receptor androgénico¹⁹, esta conversión es catalizada por 5 α reductasas de tipo 1 expresadas en el hígado, piel no genital, vesícula seminal y próstata, tipo 2 presente en la próstata, piel genital, epidídimo, vesícula seminal y folículo piloso, tipo 3 sobreexpresada en el cáncer de próstata resistente a la castración, estos procesos son mediados por al NADPH microsomal⁹.

La expresión de 5 α reductasa en el testículo es baja, la conversión de la testosterona a DHT ocurre en mayor proporción en los tejidos periféricos. Como resultado de la expresión local de 5 α reductasa, se presenta un mecanismo de amplificación in situ de la señal

androgénica, esto explica las diferentes respuestas celulares que se pueden presentar de acuerdo a si el estímulo es dependiente de la DHEA o la testosterona²⁰. Adicional a la amplificación de señal androgénica, la conversión a DHT es mediada por la activación transcripcional de la vía del receptor androgénico, pero a la vez la expresión tisular dependiente de la 5 α reductasa puede contribuir con la intensidad de la respuesta androgénica⁹.

En los tejidos que tienen una actividad significativa de la 5 α reductasa, los precursores pueden iniciar la conversión enzimática antes que se realice la síntesis de testosterona, generando una vía alternativa, conocida como la vía de “la puerta trasera”, que lidera la síntesis de la DHT, sin tener en cuenta el paso de la testosterona, esta vía explica la activación en el tejido prostático del receptor androgénico, en la clínica es evidente posterior a la castración donde los niveles periféricos de testosterona y DHT se reducen en más del 90%, pero en la próstata a penas lleva a una reducción del 60%^{21, 22}.

Los mecanismos que permiten una señal transcripcional persistente en la vía del receptor de andrógenos en el cáncer de próstata resistente a la castración, involucran la presencia de ligandos alternativos ó nativos en el microambiente tumoral^{23, 24}.

La SHBG (Globulina ligada a la hormona esteroidea), aumenta la acumulación de andrógenos circulantes. El mantenimiento de la testosterona intratumoral residual y concentraciones de DHT dependientes de la síntesis y metabolismo local. En pacientes con cáncer de próstata refractario a la castración se han documentado niveles periféricos de

testosterona en rango de castración y de forma residual a nivel tumoral, los cuales son suficientes para estimular la expresión de genes y síntesis de proteínas mediada por el receptor de andrógenos^{25, 26, 27}. Adicionalmente se encuentra actividad regulatoria de enzimas como la SRD5A1, AKR1C3, CYP17A1, HSD3B1, HSD3B2, HSD17B3 Y CYP19A1, en el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) hay expresión de al menos uno de estos genes^{9, 12}.

La expresión de CYP17A1 en los tejidos del CRPC es baja, esto confirma que la actividad de los andrógenos en el microambiente del tejido tumoral es dependiente de los precursores adrenales¹². De acuerdo a lo anterior, el tratamiento con el antifúngico ketoconazole⁹ ha demostrado actividad en el manejo de segunda línea, al igual que la abiratorona acetato^{28, 29, 30, 31, 32, 33} que inhibe la CYP17A1 y suprime los niveles séricos de DHEA y androstenodiona. Los pacientes con altos niveles de andrógenos al momento de inicio de la terapia de segunda línea tienen una respuesta significativa al tratamiento³⁴.

El pronóstico de los pacientes con CRPC ha cambiado durante la era del PSA, al comienzo, revisiones y serie de casos registraron que al momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica el incremento en los niveles de PSA precedía a la muerte en aproximadamente 12 meses³⁵. Actualmente pacientes que inician terapia hormonal sin evidencia en imágenes de enfermedad metastásica, la supervivencia posterior al incremento de los niveles de PSA es de 40 a 68 meses¹². Otro estudio retrospectivo indica que la supervivencia posterior al incremento del PSA en enfermedad no metastásica fue de 63 meses³⁶.

El cáncer de próstata tiene una alta incidencia de metástasis óseas, las lesiones osteoblásticas son predominantes respecto a las lesiones líticas, estas son documentadas en aproximadamente de un a 85 a 90% durante los estudios de gammagrafía ósea³⁷. El 20 a 40% de compromiso metastásico corresponde a ganglios intraabdominales y pélvicos, 5 a 10% pulmonar, cerebral en menos del 0.1%¹².

Los estudios clínicos en pacientes con CRPC, evalúan sus objetivos con base a tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión, niveles de PSA, enfermedad medible por criterios RECIST y calidad de vida^{9, 12}. Las opciones de tratamiento se encuentran en la tabla 1 y 2.

Tabla 1. Opciones de tratamiento en cáncer de próstata metastásico.

<i>Terapia hormonal secundaria</i>
<i>Antiandrógenos y otras intervenciones (acetato de megestrol)</i>
<i>Administración de antiandrógenos (flutamida, bicalutamida, nilutamida, enzalutamida)</i>
<i>Supresores adrenales (ketoconazole, aminoglutamida, abiraterona)</i>
<i>Glucocorticoides (Dexametasona, prednisona)</i>
<i>Estrógenos (Dietilestilbestrol, fosfestrol, estramustina)</i>
<i>Bifosfonatos (Zoledronato)</i>
<i>Radioterapia</i>
<i>Radiofármacos (samarium-153-EDTMP, Estroncio-89, Radio 223)</i>
<i>Quimioterapia (Mitoxantrone, docetaxel, cabazitaxel)</i>
<i>Inmunoterapia (Sipuleucel-T)</i>

Adaptado de Michael J. Zelefsky, James A. Eastham, A. Oliver Sartor. Chapter 97: Cancer of the Prostate. En: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer. 2011¹²

Tabla 2. Tratamientos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) en cáncer de próstata resistente a la castración.

Año	Tratamiento	Objetivo primario
1981	Estramustina	“Respuesta objetiva”
1993	Estroncio-89	Reducción de dolor por metástasis óseas después de radioterapia + isótopo vs radioterapia
1996	Mitoxantrone + prednisona	Reducción del dolor comparado con prednisona
1997	Samario 153-EDTMP	Reducción del dolor comparado con placebo
2002	Ácido zoledrónico	Reducción de eventos a nivel óseo comparado con placebo
2004	Docetaxel + Prednisona	Aumento en la supervivencia global comparado con mitoxantrone + prednisona
2010	Spileucel-T	Aumento en la supervivencia global comparado con la no activación de las células presentadoras de antígeno
2010	Cabazitaxel + prednisona	Aumento en la supervivencia global comparado con mitoxantrone + prednisona en pacientes previamente tratados con docetaxel.
2011	Denosumab	Reducción de eventos a nivel óseo comparado con ácido zoledrónico.
2011	Abiraterona + prednisona	Aumentar supervivencia global comparado con placebo + prednisona, en pacientes previamente tratados con docetaxel
2012	Enzalutamida	Aumentar supervivencia global comparado con placebo, en pacientes previamente tratados con docetaxel
2013	Radio 223	Aumentar supervivencia global comparado con placebo, en pacientes con metástasis óseas sintomáticas.

Adaptado de Michael J. Zelefsky, James A. Eastham, A. Oliver Sartor. Chapter 97: Cancer of the Prostate. En: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer. 2011¹²

Los pacientes con niveles en rango de castración de testosterona y progesterona, responden a terapia hormonal de segunda línea, ketoconazole, glucocorticoides o estrógenos, los estudios demuestran una reducción en los niveles de PSA con una mediana de duración de 3 a 5 meses⁹. Nuevos agentes como la abiraterona y la enzalutamida (MDV3100) han demostrado ser efectivos en el manejo de pacientes con CRPC metastásico³⁸. Un reciente estudio fase III que incluyó 1195 pacientes tratados previamente con docetaxel, evidenció un aumento en la supervivencia global posterior a recibir prednisona 5mg dos veces al día

más abiraterona acetato 1000mg, comparado con placebo más prednisona. Posterior a una mediana de seguimiento de 12.8 meses, la supervivencia en el brazo de la abiraterona fue de 14.8 meses vs 10.9 meses (HR 0.65; $P<0.001$). Objetivos secundarios incluyeron tiempo a la progresión con ascenso de PSA (10.2 meses vs 6.6 meses, $P<0.001$) y tasas de respuesta de la PSA (29 vs 6%, $P<0.001$)³⁹.

En lo que respecta al uso de la enzalutamida, un inhibidor de la cascada de señalización del receptor de andrógenos, interfiere con la translocación nuclear del receptor, la unión al ADN y su coactivación. La gran afinidad por el receptor induce disminución del volumen tumoral. En el estudio AFFIRM, estudio fase III de Scher y cols., un total de 1199 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración posterior a quimioterapia, fueron aleatorizados para recibir enzalutamida 160mg/día (800 pacientes) ó placebo (399 pacientes), el desenlace primario fue la supervivencia global. El estudio fue interrumpido tras alcanzar 520 muertes, la mediana de supervivencia global fue de 18.4 meses en el grupo de la enzalutamida versus 13.6 meses del grupo placebo, con una HR de 0.63 (IC 0.53-0.75, $P<0.001$), la superioridad respecto al placebo también tuvo impacto en la reducción de los niveles de PSA, 54% versus 2% ($p<0.001$); tasas de respuesta en tejidos blandos, 29% versus 4% ($p<0.001$); calidad de vida 43% versus 18% ($P<0.001$); tiempo a la progresión de PSA, 8.3 meses versus 3 meses ($P<0.001$); supervivencia libre de progresión radiológica, 8.3 meses versus 2.9 meses (HR 0.40, $p<0.001$); y tiempo a primer evento óseo, 16.7 meses versus 13.3 meses (HR 0.69, $p<0.001$). En cuanto a los efectos secundarios como fatiga, diarrea y oleadas de calor fueron más altas en el grupo de enzalutamida⁴⁰.

Los glucocorticoides son agentes activos en el CRPC, proveen un importante recurso paliativo, además de descenso en los niveles de PSA. Tannock y cols.⁴¹ mostraron mejoría en los síntomas en un 33% de los casos tratados con dosis bajas de prednisona (10mg/día). La dexametasona puede disminuir el PSA en un 50% en el 59% de los pacientes⁴².

Los estrógenos tienen efectos paliativos sobre los pacientes con enfermedad refractaria al manejo hormonal, aunque su mayor limitación es la predisposición a efectos tromboembólicos¹². El dietilestilbestrol a dosis oral de 1 a 3mg día, está asociado con una disminución en el nivel de PSA hasta en un 42% de los pacientes^{12,43}. La estramustina tiene acción antiestrogénica, probablemente asociada con la interferencia a nivel de función microtubular^{9, 12}.

En la primera línea de quimioterapia el docetaxel es el único medicamento que ha tenido diferencias significativas en la supervivencia global. Dos estudios fase tres evaluaron la efectividad del docetaxel en CRPC^{45, 46}. En el estudio de Tannock y cols.⁴⁵ comparó tres grupos: docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas seguido de 10 ciclos (grupo 1), docetaxel 30mg/m² semanal por 5 ciclos (grupo 2), o mitoxantrone 12mg/m² cada tres semanas por 10 ciclos (grupo 3). Prednisona 10mg día se agregó a todos los grupos. La supervivencia global fue el objetivo primario, los secundarios correspondieron a dolor, niveles de PSA y calidad de vida. Los resultados del TAX327 demostraron aumento en la supervivencia global en el grupo 1 comparado con el grupo 3 (HR 0.76) con una mediana de supervivencia de 18.9 meses vs 16.5 meses. En el estudio de Petrylak y cols⁴⁶ (SWOG 9916), se aleatorizaron 770 pacientes con CRPC en progresión, un grupo recibió estramustine 280mg oral, tres veces al día, días 1 a 5 más docetaxel 60mg/m² cada tres

semanas, versus mitoxantrone 12mg/m² cada tres semanas más prednisona 5mg dos veces al día. El tratamiento se planeó hasta obtener enfermedad en progresión o toxicidad limitante. Este estudio mostró reducción de la mortalidad en un 20% (HR 0.8), con una mediana de supervivencia de 17.5 meses vs 15.6 meses, la mediana de tiempo a la progresión fue de 6.3 vs 3.2 meses, La reducción de los niveles de PSA fue de 50% vs 27% a favor del grupo de docetaxel⁴⁶.

En un estudio llevado a cabo por Beekman y cols. el tiempo estimado de supervivencia para pacientes que tienen progresión de la enfermedad posterior al manejo con docetaxel, que reciben segunda y tercera línea de quimioterapia es de 13 meses y 12 meses respectivamente⁴⁷.

En cuanto a la quimioterapia de segunda línea, 2 estudios fase III. El primero con 950 pacientes compara el uso de satraplatino más prednisona versus prednisona, no hubo diferencias en la supervivencia global, 14.1 meses en cada brazo⁴⁸. El segundo corresponde al estudio TROPIC, el cual comparó un nuevo taxano, cabazitaxel, versus mitoxantrone en pacientes con CRPC metastásico tratados previamente con docetaxel, administrados en régimen cada 3 semanas. La supervivencia global a favor del grupo de cabazitaxel fue de 15.1 meses versus 12.7 meses (HR 0.70, P<0.001), La supervivencia libre de progresión aumentó de 1.4 a 2.8 meses (P<0.0001)⁴⁹. La aprobación de la FDA se obtuvo en junio de 2010¹².

En Colombia no hay estudios publicados en revistas indexadas que describan las características de la población con cáncer de próstata resistente a la castración, ni los

desenlaces en términos de mortalidad y elección de tratamiento. En el ámbito regional existe un estudio del grupo de Oncología Clínica del Hospital Albert Einstein de Sao Paulo en Brasil con 12 pacientes, Kaliks et al evalúa la eficacia y toxicidad del tratamiento con mitoxantrone y etopósido en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario. La mediana de seguimiento fue de 11 meses; dos pacientes presentaron respuesta parcial asociado con control de dolor por un tiempo de 7 y 4 meses respectivamente, la mediana de supervivencia alcanzó 17 meses, cinco pacientes continuaron manejo con regímenes a base de docetaxel, de estos tres registraron respuesta parcial. Cuatro pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3 y 4; toxicidad cardíaca grado 2, un paciente; y dos pacientes toxicidad renal grado 3. No se registró mortalidad asociada a la quimioterapia⁵⁰.

El mismo grupo de Kaliks et al, evaluó en un estudio retrospectivo (revisión de historias clínicas del año 2005 a 2008) la eficacia del bloqueo androgénico completo en 54 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión posterior a primera línea de tratamiento con bloqueo hormonal, la intervención incluía orquidectomía en combinación con flutamida 250mg cada 8 horas. Evaluaron como factores pronósticos la edad, el Gleason, niveles de PSA al momento del diagnóstico y el tiempo que se logró control de la enfermedad con la castración, estos no tuvieron efecto sobre la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión; concluyen que en ausencia de predictores de beneficio, el bloqueo androgénico completo puede ser considerado una alternativa de manejo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración⁵¹.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. Enfoque metodológico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos utilizando diferentes herramientas de la epidemiología descriptiva. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (promedios o medianas) y medidas de dispersión (desviaciones estándar o rangos) dependiendo de la distribución de los datos (normal o no), la cual fue analizada utilizando la prueba de Shapiro-Wilks y la evaluación de la kurtosis. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias relativas y absolutas. Se realizó análisis estratificado de las siguientes variables para describir la frecuencia por subgrupos:

- La variable *régimen de quimioterapia* por los subgrupos de la variable *toxicidad*.
- Las variables *tiempo a la progresión posterior a inicio de quimioterapia* y *muerte posterior a inicio de quimioterapia* por los subgrupos de la variable *régimen de quimioterapia*
- La variable *muerte posterior a inicio de quimioterapia* por los subgrupos de la variable *estado funcional al momento de inicio de quimioterapia*.
- Las variables *tiempo a la progresión posterior a inicio de tratamiento* y *muerte posterior a inicio de tratamiento* por los subgrupos de la variable *tipo de tratamiento*.
- Las variables *tiempo a la progresión posterior a inicio de quimioterapia* y *muerte posterior a inicio de quimioterapia* por los subgrupos de la variable *niveles de*

antígeno prostático específico (PSA) previo al inicio del primer régimen de quimioterapia utilizado.

Adicional a esto, se plantea el análisis descriptivo del tiempo a eventos específicos (progresión de la enfermedad posterior al inicio de tratamiento y muerte posterior al inicio de tratamiento), para esto se estimó la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

La supervivencia libre de progresión se define como el tiempo desde el inicio del tratamiento para la progresión luego de la hormonoterapia (radioterapia, radionucleótidos, quimioterapia, bifosfonatos) hasta el momento en que se registró una nueva progresión (definida como la suspensión o cambio del tratamiento independiente de toxicidad). La supervivencia global se definió como el tiempo entre el inicio del tratamiento para la progresión luego de la hormonoterapia y la muerte; los pacientes que no presentaron el evento a la fecha de la recolección de la información fueron censurados a la fecha del último control. La estimación de la supervivencia se realizó por el método de Kaplan Meier y se reportó la mediana de supervivencia correspondiente.

4.2. Criterios de selección.

4.2.1. Criterios de inclusión:

- Hombres mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata.
- Diagnóstico de enfermedad metastásica posterior a la administración del tratamiento hormonal de primera línea. Dada la heterogeneidad de los criterios clínicos, imagenológicos y bioquímicos, para definir enfermedad metastásica una vez

administrada hormonoterapia, los investigadores del presente estudio definen ésta como la suspensión o cambio del tratamiento con terapia hormonal o quimioterapia, independiente de toxicidad.

4.2.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con tratamiento parcial de la enfermedad en progresión en otra institución.

4.3. Aspectos éticos.

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio está considerado como investigación sin riesgo, por tratarse de revisión de datos retrospectivos. No obstante, todos los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico, recayendo la responsabilidad del estudio en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente.

Para garantizar desarrollar la investigación dentro de los parámetros éticos nacionales e internacionales, se plantearon además las siguientes acciones:

- El proyecto de investigación se presentó al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología, consideraron que no era necesario un consentimiento informado.
- Se respetarán los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana.

- Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

El Comité de ética Institucional de Instituto de Nacional de Cancerología, revisó y aprobó el esta investigación.

4.4. Variables:

Se incluyen dentro del análisis del estudio variables sociodemográficas como edad, lugar de procedencia, tipo de afiliación y comorbilidades. Las variables clínicas de los pacientes, escala de Gleason, estadio TNM, además de los tratamientos recibidos, toxicidad, tiempo a la progresión y fecha de muerte (Ver anexo 10.1).

Para establecer el estado vital de los pacientes cuyo último control clínico tenga un tiempo mayor de tres meses en el momento de recolección de los datos, se contactará telefónicamente a ellos o a sus familiares; la fecha de la llamada será informada como la fecha del último control.

4.5. Población y muestra

Hombres con cáncer de próstata resistente a la castración, en progresión luego de tratamiento hormonal, tratados en el INC entre el 01 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2010. Según el Registro Institucional de Cáncer, durante los años 2007 a 2010 se presentaron 1534 casos de cáncer de próstata; los casos a incluir en el estudio se

identificarán en la revisión de historias clínicas la cual se realizará una vez obtenida el acta de inicio, puesto que este documento se obtiene posterior a la aprobación del protocolo por parte del Comité de Ética, no se anexa el listado de números de historia clínica. Teniendo en cuenta datos de la consulta de oncología clínica y los estudios a nivel internacional donde la prevalencia del cáncer de próstata resistente a la castración es de un 10 a 20%⁶ del total de casos de cáncer de próstata, se estimó un número aproximado de 150 casos.

4.6. Instrumento de recolección de datos.

4.6.1. Procedimiento.

El formato de recolección de datos se construyó a partir de un archivo plano en Word, posteriormente las variables fueron incluidas en una base de datos protegida del programa Access 2013 (Ver anexo 10.2).

4.6.2. Plan de análisis.

Los análisis fueron realizados utilizando el paquete estadístico STATA versión 11.0.

4.7. Control de sesgos y errores.

Se realizaron reuniones mensuales con el equipo de monitoria de trabajos de investigación clínica del Instituto Nacional de Cancerología. Bajo supervisión se dio inicio a prueba piloto de revisión de historias clínicas. Una vez se completó la base de datos con las variables propuestas el archivo fue revisado y comparado nuevamente con cada una de las historias clínicas, al verificarse la veracidad de la información se guarda en modo protegido el archivo de *Microsoft Access 2013*. El análisis solo se inicio cuando el grupo de monitoria dio su aval mediante expedición de un acta institucional.

5. RESULTADOS

Durante el periodo de 2007 a 2010, se detectaron 79 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, posterior al tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología. La mediana de edad fue de 79 años (rango 46 a 84 años). En la tabla 3 se resumen las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

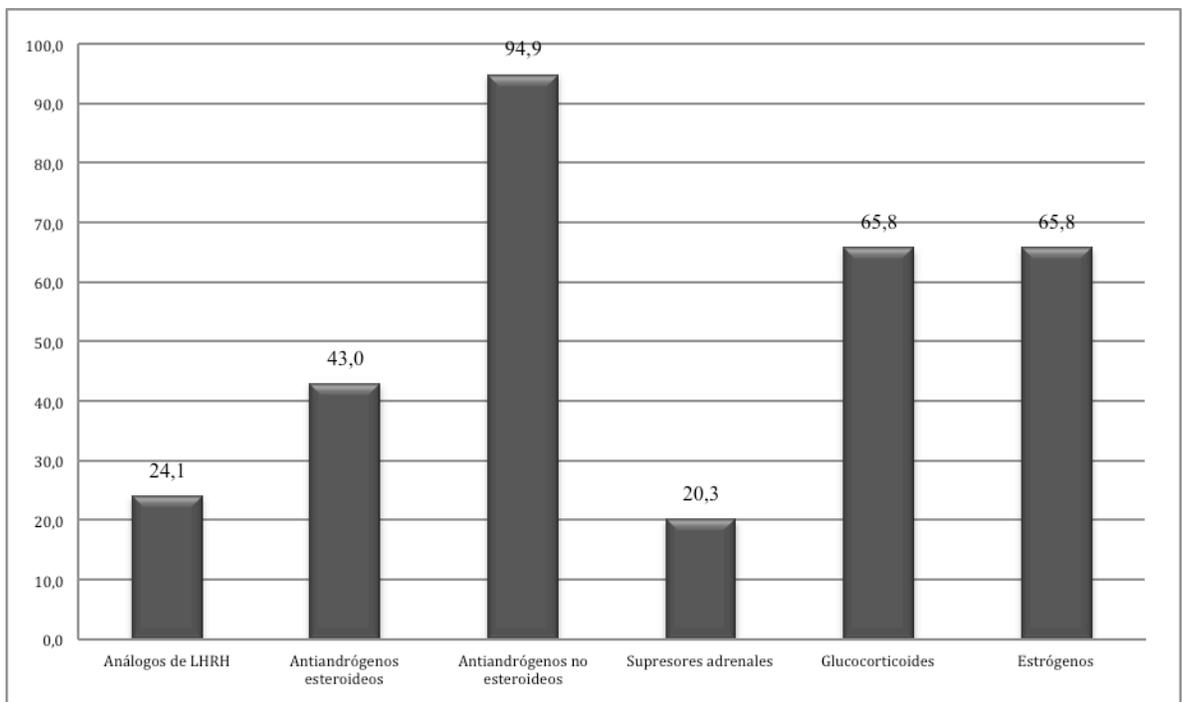
Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, posterior al tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010.

	<i>Mediana (Rango)</i>
Edad en años	79 (46 – 84)
	n (%)
Procedencia (Bogotá)	61 (77,2)
Tipo de afiliación	
Contributivo	59 (64,5)
Subsidiado	27 (34,2)
Vinculado	1 (1,3)
Presencia de comorbilidades	51 (64,6)*
Diabetes mellitus	9 (11,4)
Hipertensión arterial	25 (31,7)
Insuficiencia renal	9 (11,4)
Otras patologías	41 (51,9)
Escala de Gleason	
5	1 (1,3)
6	8 (10,1)
7	18 (22,8)
8	15 (18,9)
9	10 (12,7)
10	1 (1,3)
Sin información	26 (32,9)
Estadio del tumor primario	
T2	5 (6,3)
T3	15 (18,9)
T4	8 (10,1)
Tx	51 (64,6)
Estadio nodal	
N0	3 (3,8)
N1	7 (8,9)
Nx	69 (87,3)
Metástasis	
Ósea	78 (98,7)
Ganglionar regional	10 (12,7)
Ganglionar a distancia	12 (15,2)
Pulmón	4 (5,1)
Hígado	7 (8,9)
Otros órganos	15 (18,9)

*No corresponde a la suma total de las comorbilidades descritas.

En la mayoría de los pacientes se utilizó el criterio clínico para definir progresión (96,2%), PSA (98,7%) e imágenes (92,4%). La gammagrafía ósea fue el principal medio imagenológico para el diagnóstico de la progresión, seguido de la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética. De los 79 pacientes, 37 tenían registro de los niveles séricos de testosterona, todos en rango de castración. La manipulación hormonal recibida por la población objetivo se muestra en la figura 1.

Figura 1. Tratamiento hormonal utilizado previo al diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración.



*Expresado en porcentaje de un total de 79 pacientes.

Los tratamientos de carácter no hormonal que recibieron los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: el 72,2% de los pacientes recibió radioterapia, 58,2% tratamiento con

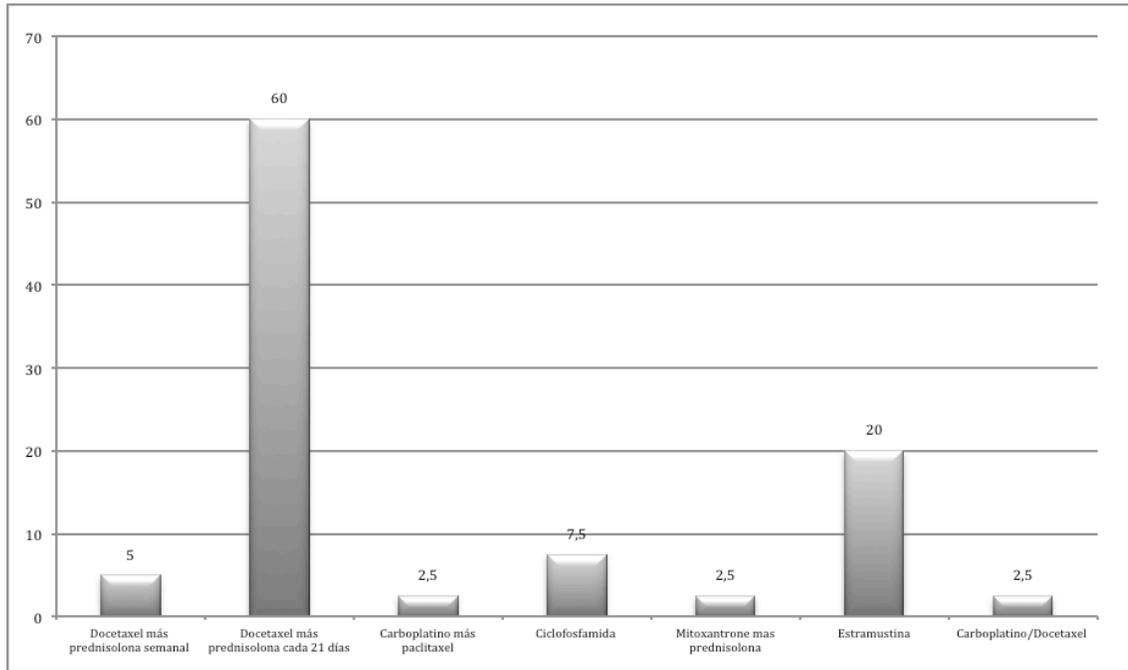
bifosfonato, 79,8% mejor cuidado de soporte, radionucleótidos 13,9% y el 50,6% de los pacientes recibieron algún esquema de quimioterapia. La mayoría de los pacientes recibió manejo de dolor con opioides (96,2%).

Con respecto al tratamiento quimioterapéutico, los pacientes presentaban en su mayoría un estado funcional evaluado por ECOG entre 1 y 2 (62,5%), dos pacientes tenían un ECOG de 0, en el 32,5% no fue posible establecer el estado funcional. De los 40 pacientes que recibieron quimioterapia, 28 pacientes solo recibió un esquema de quimioterapia. Solo un paciente fue sometido a 6 diferentes líneas de tratamiento quimioterapéutico.

Los esquemas de tratamiento más comunes fueron docetaxel más prednisolona cada 21 días (45%), estramustina (15%), ciclofosfamida (13%), mitoxantrone más prednisolona (10%) y docetaxel mas prednisolona semanal (5%). La principal causa de suspensión del régimen de tratamiento fue la progresión seguido de la toxicidad, principalmente cuando se utilizó docetaxel más prednisolona cada 21 días (figuras 2 y 3).

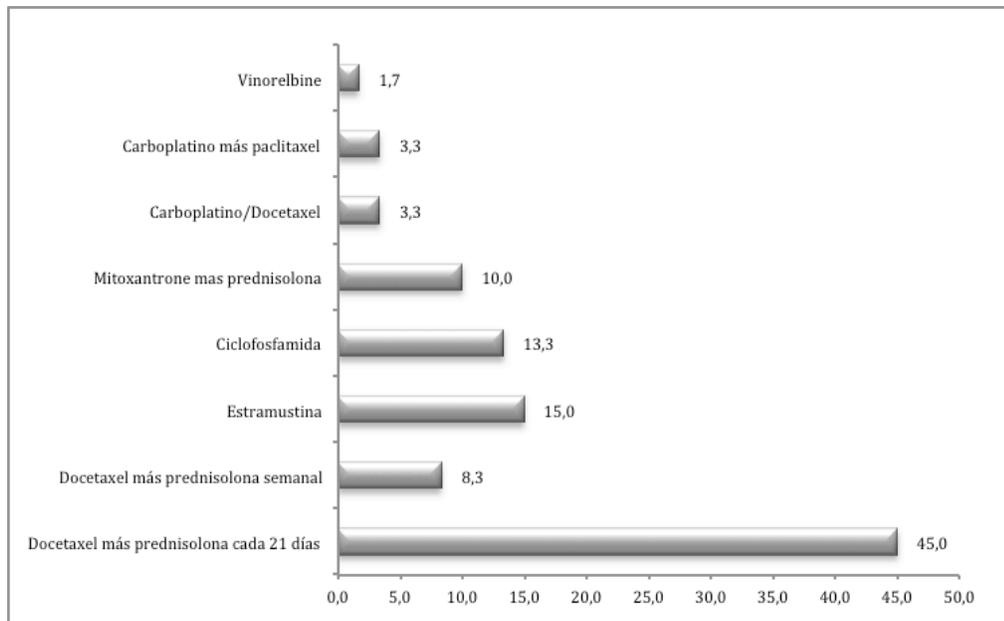
En relación al tratamiento con bifosfonatos, la frecuencia de uso del ácido zoledrónico fue de 39,2% y ácido ibandrónico fue de 18,9% (figura 4). El número de ciclos de bifosfostatos fue bastante amplio (rango entre 1 a 20 ciclos), siendo más común 1 y 2 ciclos. La frecuencia de administración de este tipo de tratamiento fue principalmente mensual con un 43% (figura 5 y 6).

Figura 2. Régimen de quimioterapia utilizado en primera línea en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.



*Expresado en porcentaje de un total de 40 pacientes.

Figura 3. Frecuencia de uso de la totalidad de regímenes de quimioterapia en cáncer de próstata resistente a la castración.



*Expresado en porcentaje de un total de 60 tratamientos iniciados independiente de la línea de quimioterapia.

Figura 4. Proporción de bifosfonatos utilizados en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

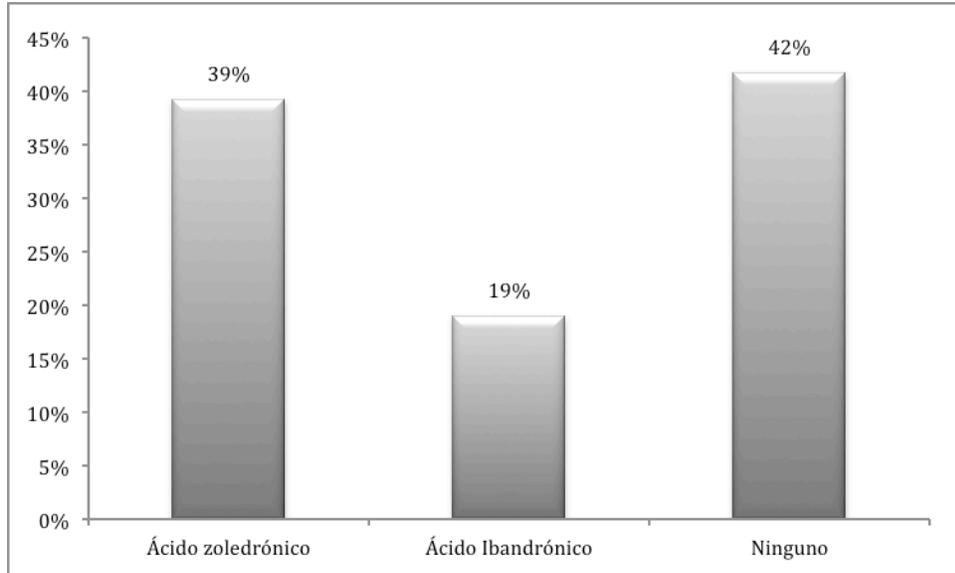


Figura 5. Frecuencia de administración de bifosfonatos utilizados en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

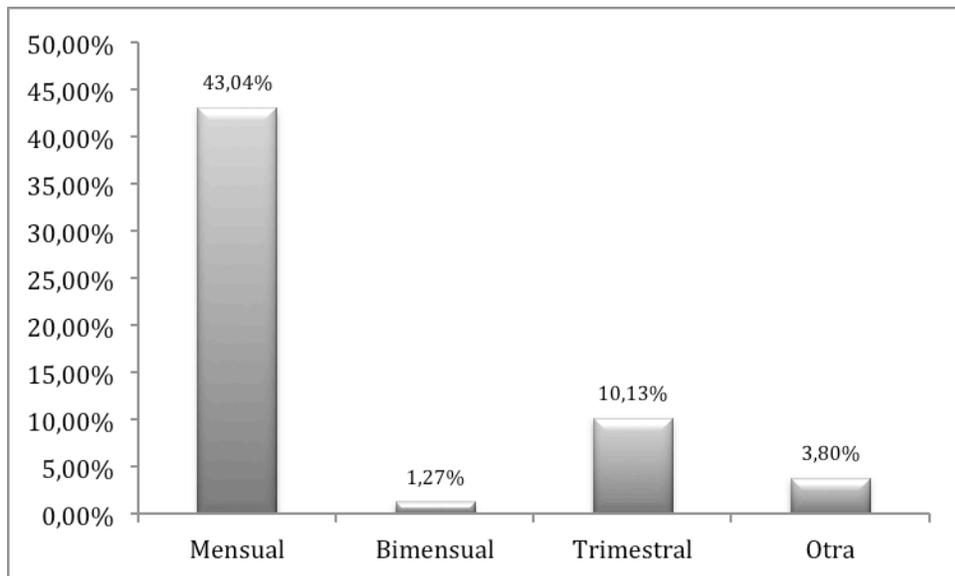
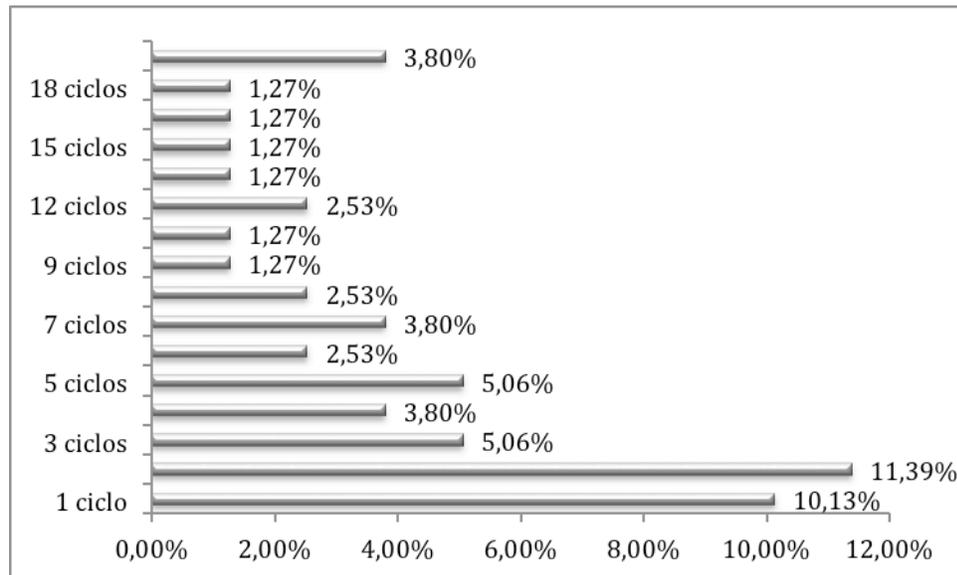


Figura 6. Número de ciclos de bifosfonatos utilizados en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.



La mortalidad en los pacientes incluidos en este estudio fue del 34% (Figura 12). La mediana de supervivencia de los pacientes teniendo en cuenta todos los tratamientos suministrados fue de 12,8 meses, con una tasa de incidencia de muerte de 26 por cada 100 personas/mes (IC95% 19 a 34) (figura 7). Cuando se evaluó la supervivencia de los pacientes que recibieron quimioterapia en comparación de aquellos no la recibieron, la mediana de supervivencia fue de 27,8 meses con una tasa de incidencia de mortalidad más baja (19 por cada 100 personas/mes, IC95% 13 – 29) versus los demás tratamientos (36 por cada 100 personas/mes, IC95% 25 – 53) (figura 8).

La mediana de supervivencia global por cada uno de los esquemas de tratamientos quimioterapéuticos fueron docetaxel más prednisolona cada 21 días (15,9 meses), seguida de estramustina (8,6 meses) y docetaxel mas prednisolona semanal (2,1 meses). En otros esquemas no fue posible el cálculo debido a la escasa cantidad de pacientes.

Figura 7. Supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, posterior al tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010, todos los tratamientos. Método de Kaplan Meier.

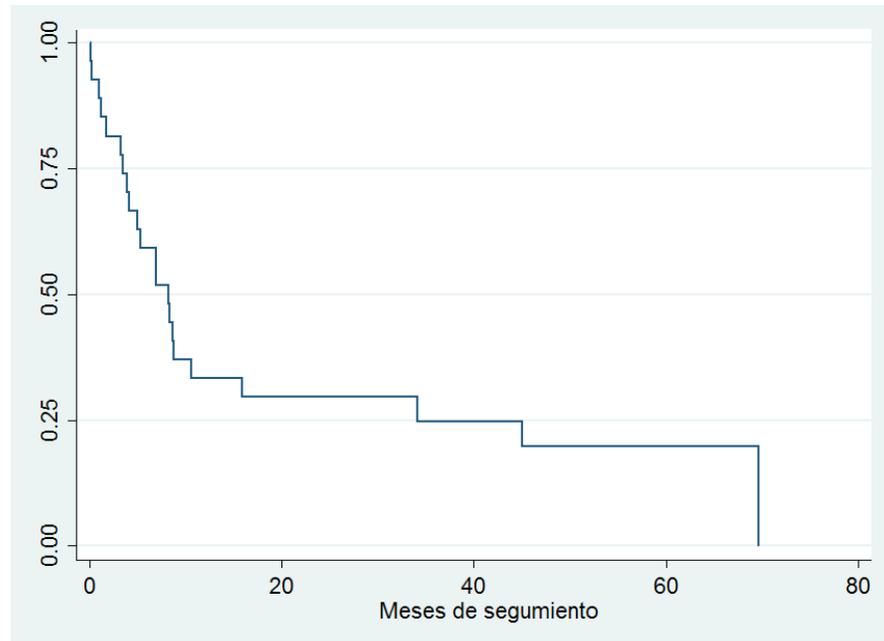
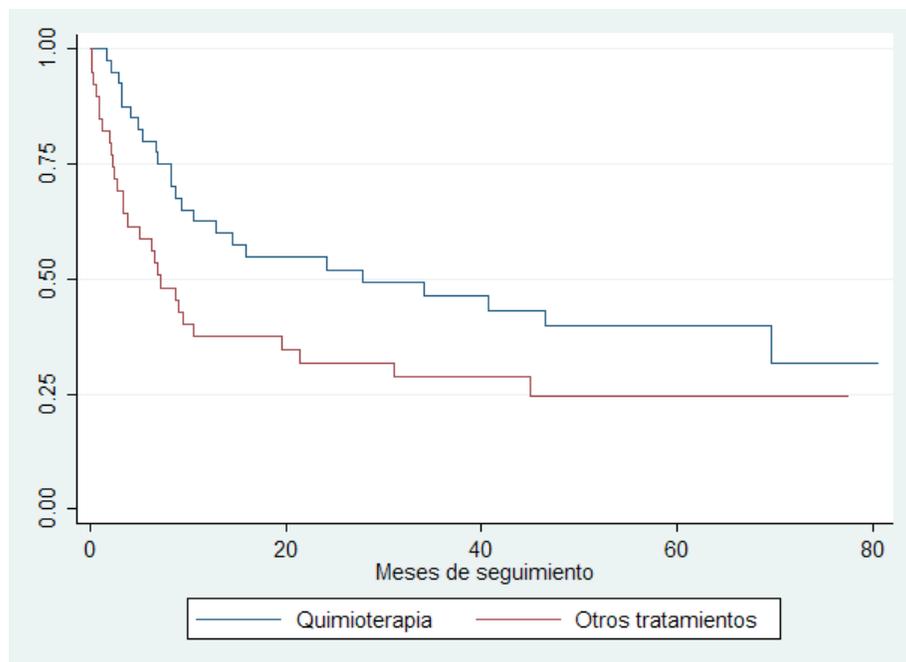
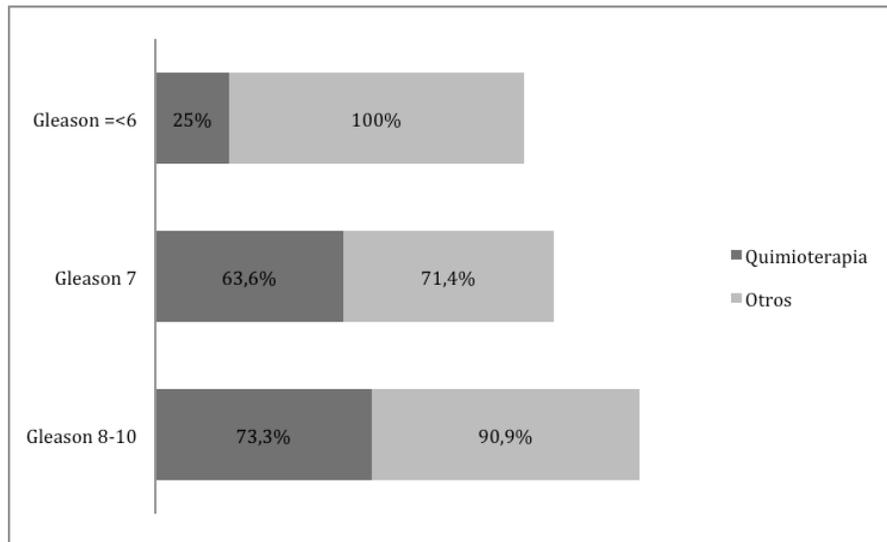


Figura 8. Supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, posterior al tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010, que recibieron tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia versus otros esquemas. Método de Kaplan Meier.



La mediana de PSA previo al inicio del primer ciclo de quimioterapia en los pacientes que fallecieron fue de 286ng/ml, para los sobrevivientes se obtuvo una mediana de 658ng/ml. La mortalidad de acuerdo a la distribución por escala de Gleason fue de 66,6% en pacientes con valores ≤ 6 , para aquellos con Gleason de 7 fue de 66,6%, y para los pacientes con Gleason entre 8-10 la mortalidad alcanzó un 80,7%. Al estimarse la mortalidad por intervención quimioterapia vs otros tratamientos, los datos fueron 25% vs 100%, 63,6% vs 71,4%, y 73,3% vs 90,9%, para pacientes con Gleason ≤ 6 , 7 y 8-10 respectivamente (figura 9).

Figura 9. Mortalidad de acuerdo a la escala de Gleason y el tratamiento recibido en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, posterior al tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010



*Estimado para un total de 53 pacientes.

La tasa de supervivencia a la progresión en todos los tratamientos fue 6 por cada 100 pacientes/mes (IC95% 4 a 7) con una mediana de supervivencia a la progresión fue de 6,5 meses (figura 10). Cuando se evaluó la supervivencia de los pacientes que recibieron

quimioterapia en comparación de aquellos no la recibieron, la mediana de supervivencia a la progresión fue de 6,6 meses con una tasa de 7 por cada 100 personas/mes, IC95% 5 – 10, versus los demás tratamientos (5 por cada 100 personas/mes, IC95% 3 – 7) (figura 11). Los esquemas de tratamientos quimioterapéuticos con mejor mediana de supervivencia a la progresión fueron docetaxel/prednisolona cada 21 días (6,6 meses), seguida de estramustina (3,7 meses) y finalmente docetaxel mas prednisolona semanal (2,1 meses).

Figura 10. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, posterior al tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010, todos los tratamientos. Método de Kaplan Meier.

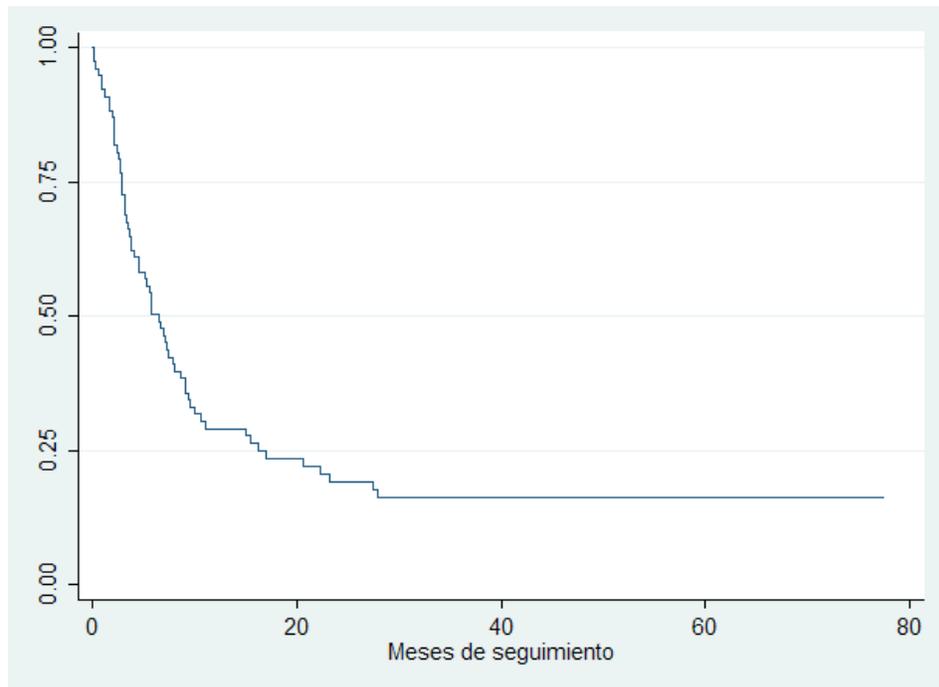
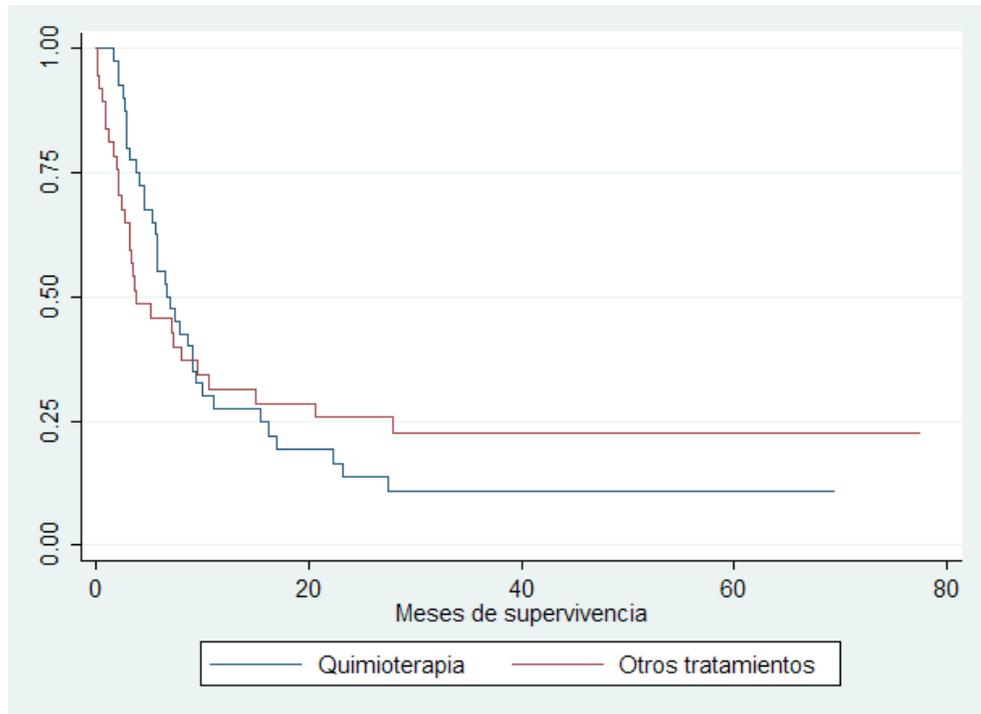


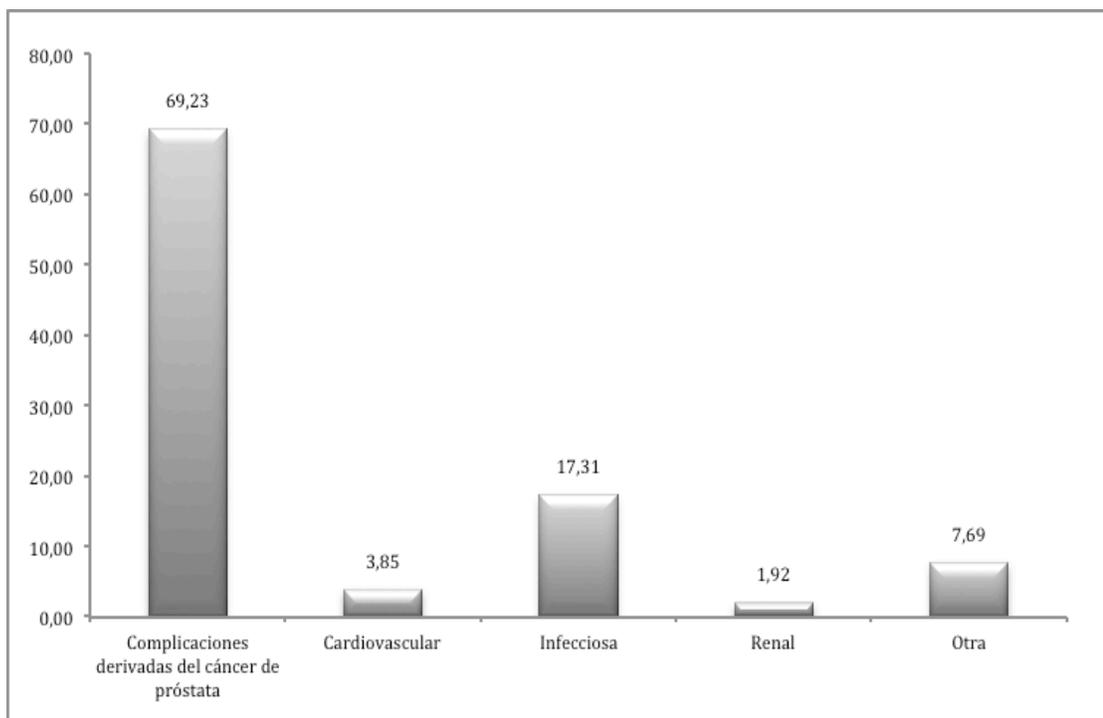
Figura 11. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, posterior al tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010, que recibieron tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia versus otros esquemas. Método de Kaplan Meier.



La toxicidad fue evaluada en los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia. Se presentó un caso de neutropenia grado 3 con ciclofosfamida y dos casos en grado 4, estos dos últimos recibieron carboplatino más paclitaxel ó carboplatino más docetaxel. La leucopenia se presentó en igual cantidad de casos, grados y tratamientos. No hubo toxicidad renal, hepática o cardíaca en los pacientes incluidos. Se presentaron dos casos con grado 4 de trombocitopenia en pacientes que recibieron estramustina o carboplatino más docetaxel.

La anemia se presentó en pacientes que recibieron docetaxel más prednisolona semanalmente o mitoxantrone más prednisolona, ambos casos con un grado 4. Hubo seis casos de toxicidad gastrointestinal, dos casos en cada uno de los grados (grado 1, 2 y 3, respectivamente).

Figura 12. Causas de muerte en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, posterior al tratamiento de primera línea con terapia hormonal en el Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2007 a 2010.



6. DISCUSION

En Colombia el cáncer de próstata es el de mayor incidencia en hombres y la segunda causa de muerte por cáncer, sin embargo no existen datos nacionales acerca del número de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración. La prevalencia mundial oscila entre 9,5% a 53%. Hirst et al en un estudio de cohorte retrospectivo con población del Reino Unido estimó que el 28% de los pacientes desarrollan cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC)⁶. Durante el año 2007 a 2010 se valoraron 152 pacientes en la consulta externa de Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico, de estos el 51,97% cumplieron con los criterios de CRPC, la elevada cifra en comparación con el estudio de Hirst et al⁶ está condicionada por el grado de especialización de la consulta y el bajo número de pacientes incluidos, la cohorte retrospectiva mencionada se realizó con una población de 11600 casos. Otros estudios pequeños como el elaborado por el grupo italiano de Berruti et al (211 pacientes), encontró una prevalencia de 53%⁵². Los datos obtenidos resaltan la importancia de obtener un registro nacional en Colombia con un mayor número de casos que permita una estimación precisa del número de pacientes con CRPC.

El 64,6% de la población presentaba algún tipo de comorbilidad asociada, las más frecuentes fueron hipertensión arterial (31,7%) y diabetes mellitus (11,4%), similar a otros estudios^{6, 52}, enfermedades crónicas propias del grupo poblacional objetivo del estudio con una mediana de edad de 79 años. El 11,4% de los pacientes presentó insuficiencia renal, probablemente condicionada por múltiples factores como la presencia de uropatía

obstructiva en riñones previamente enfermos teniendo en cuenta la alta frecuencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus.

La clasificación del tumor primario (T) y estadio nodal (N), se identificó en 35% y 12,7% de los pacientes respectivamente, se explica por que la mayoría de pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica al inicio, este hecho posiblemente condiciona al clínico a incluir en la historia clínica únicamente el valor consolidado (estadio IV) y no los datos completos del TNM. El lugar de metástasis no fue diferente a lo descrito en otros estudios¹², la metástasis ósea fue la más frecuente, presente en el 98,7% de los casos, seguido del compromiso ganglionar a distancia (15,2%), ganglionar regional (12,7%), hepático (8,9%) y pulmonar (5,1%).

La combinación de métodos para el diagnóstico de la progresión de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración se utilizó en más del 95% de los casos, en menos del 4% se utilizó de forma exclusiva un solo criterio, este hallazgo concuerda con las recomendaciones de expertos y la importancia que tiene la adecuada selección de pacientes candidatos a una siguiente línea de tratamiento³. En contraste existe un bajo registro de los niveles séricos de testosterona, únicamente el 46% de los pacientes tienen incluido el dato en la historia clínica, de estos el 100% estaba en rango de castración.

La mitad de los pacientes incluidos en el estudio recibió tratamiento con quimioterapia (50,6%), esta situación puede estar condicionada por la extensión del compromiso metastásico, el estado funcional y las comorbilidades de los pacientes al momento de tomar la decisión de iniciar manejo sistémico, es más evidente si tenemos en cuenta que otras

alternativas de manejo con intención paliativa menos mórbidas como la radioterapia, presentan una proporción de uso mayor al 70%. El manejo sintomático exclusivo y el mantenimiento de una adecuada calidad de vida llevan a pensar en la importancia del abordaje multidisciplinario de los pacientes en este punto de la enfermedad, el apoyo del grupo de cuidado paliativo es fundamental teniendo en cuenta que el mejor cuidado de soporte fue incluido en el manejo del 79,8% de los pacientes.

El régimen de quimioterapia docetaxel más prednisolona administrado en un esquema cada 21 días, fue el que se utilizó con mayor frecuencia en primera línea (60%), teniendo en cuenta que el único agente de quimioterapia que ha mostrado beneficio en supervivencia global es el docetaxel de acuerdo a los estudios TAX 327⁴⁵ y SWOG 9916⁴⁶, hacen de este régimen el estándar de manejo en el Instituto Nacional de Cancerología, los regímenes objetivo de comparación de los estudios como el mitoxantrone y la estramustina fueron utilizados en primera línea en el 2,5% y 20% de los casos respectivamente.

La mortalidad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 34%, con una mediana de supervivencia independiente de la intervención de 12,8 meses. El análisis para los pacientes que recibieron quimioterapia evidenció una mediana de supervivencia de 27,8 meses, superior a lo descrito en otros estudios donde la mediana de supervivencia para pacientes llevados a manejo citotóxico se encuentra entre 16,4 a 24,5 meses⁵³.

La mediana de supervivencia global del esquema docetaxel más prednisolona administrado cada 21 días para los pacientes incluidos en el estudio fue de 15,9 meses, este hallazgo contrasta con la mediana de supervivencia global de 18,9 meses y 17,5 meses de los

estudios TAX 327⁴⁵ y el SWOG 9916⁴⁶, respectivamente. La población objetivo de esta intervención fue de 24 pacientes en el estudio actual, el bajo número puede explicar la diferencia respecto al estudio SWOG 9916 el cual aleatorizó un total de 770 pacientes, además de ser un estudio retrospectivo en el cual no se pueden controlar variables que condicionen una menor supervivencia (edad, comorbilidades, medicamentos concomitantes, frecuencia de dosis, toxicidad y estado funcional).

La reducción de los niveles de PSA con el primer ciclo de tratamiento en el presente estudio fue en promedio de 32% para el grupo expuesto a quimioterapia de primera línea con docetaxel más prednisolona cada 21 días, en cambio cuando se utilizó la estramustina como primera línea de tratamiento (8 pacientes), se obtuvo reducción en los niveles de PSA al término del primer ciclo en solo 2 pacientes (promedio de disminución 36%), manteniendo la tendencia a obtener una mayor respuesta serológica con el uso de docetaxel descrita en estudios fase III^{45, 46}. La mediana de supervivencia a la progresión fue mayor para el grupo de docetaxel más prednisolona cada 21 días (6,6 meses), los pacientes que recibieron estramustina presentaron una mediana de 3,7 meses, ambos datos concuerdan con lo descrito en el estudio de Petrylak y cols⁴⁶.

En cuanto a los factores pronósticos descritos en la literatura como la escala de Gleason, existe una correlación en aquellos pacientes considerados de alto riesgo (Gleason 8-10), cuya mortalidad fue de un 80,7% en este estudio. Además del impacto de las intervenciones como la quimioterapia, con evidencia de reducción en la mortalidad respecto al no inicio de quimioterapia 25% vs 100%, 63,6% vs 71,4%, y 73,3% vs 90,9%, para pacientes con Gleason ≤ 6 , 7 y 8-10 respectivamente.

La toxicidad hematológica grado 3 y 4 son las más frecuentes, pero el bajo registro de esta complicación en la historia clínica lamentablemente derivó en la identificación de pocos casos, más aún si se tiene en cuenta que la incidencia de este tipo de toxicidad es mayor al 20% con los regímenes utilizados⁴⁵⁻⁴⁷.

7. CONCLUSIONES

Este es el primer estudio realizado en Colombia que describe de una forma detallada las características de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con progresión de la enfermedad después del tratamiento de primera línea con terapia hormonal.

Los criterios utilizados para definir resistencia a la castración en la gran mayoría de pacientes se basó en el número de líneas de manipulación hormonal utilizadas (incluida la orquidectomía ó uso de análogos de LHRH) al momento de documentarse progresión, en presencia de niveles de testosterona menores a 50ng/dL. Este diagnóstico derivó en el inicio de otro tipo de tratamientos ó medidas de soporte diferentes a la manipulación hormonal como es el caso del uso de quimioterapia, bifosfonatos, radionucleótidos y radioterapia.

Los esquemas de tratamiento utilizados con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con progresión de la enfermedad después del tratamiento de primera línea con terapia hormonal atendidos en el INC entre los años 2007 a 2010 fueron en su orden mejor cuidado de soporte, radioterapia, bifosfonatos, quimioterapia y radionucleótidos.

Las comorbilidades identificadas de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración como la hipertensión arterial y diabetes mellitus son las esperables para el grupo etáreo objetivo del estudio (mediana de 79 años de edad).

Se identificó un bajo número de casos de toxicidad derivada del uso de la quimioterapia, inferior a lo esperado de acuerdo a lo descrito en la literatura mundial. Consecuencia de un posible bajo registro de este tipo de complicaciones en la historia clínica.

Las opciones de manejo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con diagnóstico de nueva progresión luego de recibir primera línea de tratamiento con quimioterapia fueron el mejor cuidado de soporte, radioterapia y una segunda línea de quimioterapia, esta última en una menor proporción (30% de los pacientes).

La supervivencia global y libre de progresión fue similar a lo publicado en la literatura mundial, con una mayor supervivencia en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia como primera línea de tratamiento.

8. RECOMENDACIONES

Al ser el primer estudio de este tipo realizado en Colombia debe ser considerado como punto de partida para obtener bases de datos más grandes y confiables que permitan una identificación precisa de las características de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, tratamientos recibidos y eficacia de los mismos. Esto facilitará la inclusión de pacientes en estudios clínicos aleatorizados, así como el uso de nuevas terapias para el manejo de la enfermedad.

Si bien este estudio permite tener una idea más clara de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, se necesita de la elaboración de nuevos estudios de carácter prospectivo cabeza a cabeza de las diferentes estrategias de manejo utilizadas para el tratamiento de la enfermedad metastásica. El objetivo principal de estos ensayos clínicos es medir eficacia, confirmar si los resultados de estudios internacionales son similares y aplicables en nuestra población, además de mantener un rigor epidemiológico que permita minimizar las variables de confusión que puedan impactar en los desenlaces fuertes como supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Uno de los principales problemas en los estudios retrospectivos es el subregistro y pérdida de información de los documentos fuente como la historia clínica, para el caso específico del estudio actual las variables toxicidad de los regímenes de quimioterapia utilizados y niveles séricos de testosterona, los datos completos se encontraron en menos del 50% de los pacientes, disminuyendo así la confiabilidad de los datos finales y limitando el análisis

comparativo con poblaciones de otros estudios de similares características. Este hecho sin duda permitirá establecer estrategias de mejoramiento en el diligenciamiento claro y constante de este tipo de información en la historia clínica.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. <http://globocan.iarc.fr>.
- 2) Mark T. Fleminga, Guru Sonpavdea, G. Varuni Kondagunta, et al. Systemic therapy and novel agents for metastatic castration resistant prostate cancer. update on cancer therapeutics. 2009; 3: 133–145.
- 3) Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Colombia 2012.
- 4) Meulenbeld HJ, Hamberg P, de Wit R. Chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2009 Sep; 45Suppl 1:161-71. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70029-2. Review.
- 5) Petrylak DP. Current clinical trials in castrate-resistant prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2011 Jun;12(3):173-9. doi: 10.1007/s11934-011-0187-z. Review. PubMed PMID: 21533748.
- 6) Hirst CJ, Cabrera C, Kirby, M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiology* 36 (2012) e349–e353
- 7) Scher HI, Halabi S, Tannock IF, 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; 26:1148–59.

- 8) Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756–64.
- 9) Pal SK, Lewis B, Sartor O. Management of docetaxel failures in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2012 Nov;39(4):583-91. doi: 10.1016/j.ucl.2012.07.013. Epub 2012 Aug 29. Review. PubMed PMID: 23084533.
- 10) Peter T. Scardino, W. Marston Linehan, Michael J. Zelefsky, Nicholas J. Vogelzang. Chapter 14: Advanced Prostate Cancer. EN: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, 4ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
- 11) Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1:293–297.
- 12) Cheng HH, Lin DW, Yu EY. *Urol Clin North Am*. 2012 Nov; 39(4): 561-71. Doi: 10.1016/j.ucl.2012.07.011. Epub 2012 Sep 12. Review. Pub Med PMID: 23084531.
- 13) Michael J. Zelefsky, James A. Eastham, A. Oliver Sartor. Chapter 97: Cancer of the Prostate. En: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer. 2011.
- 14) Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2004; 171(4): 1525. PMID: 15017212.
- 15) Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 2004;25:947–970.
- 16) Luu-The V, Belanger A, Labrie F. Androgen biosynthetic pathways in the human prostate. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:207–221.

- 17) Kim CJ, Lin L, Huang N, et al. Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:696–702.
- 18) Penning TM, Byrns MC. Steroid hormone transforming Aldo-ketoreductases and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1155:33–42.
- 19) Mitsiades N, Schultz N, Taylor BS, et al. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: targets for novel personalized therapies. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27:5002
- 20) Wilbert DM, Griffin JE, Wilson JD. Characterization of the cytosol androgen receptor of the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:113–120.
- 21) Zhu YS, Cai LQ, You X, et al. Androgen-induced prostate-specific antigen gene expression is mediated via dihydrotestosterone in LNCaP cells. *J Androl* 2003; 24:681–687.
- 22) Labrie F, Luu-The V, Belanger A, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol* 2005;187:169–196
- 23) Belanger A, Brochu M, Cliche J. Levels of plasma steroid glucuronides in intact and castrated men with prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:812–815.
- 24) Chen Y, Sawyers CL, Scher HI. Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:440–448.
- 25) Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005; 23:8253–8261.

- 26) Geller J, Albert JD, Nachtsheim DA, et al. Comparison of prostatic cancer tissue dihydrotestosterone levels at the time of relapse following orchiectomy or estrogen therapy. *J Urol* 1984; 132:693–696.
- 27) Mohler JL, Gregory CW, Ford OH III, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440–448.
- 28) Gregory CW, Johnson RT Jr, Mohler JL, et al. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res* 2001; 61:2892–2898.
- 29) Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008; 26:4563–4571.
- 30) Ryan CJ, Halabi S, Ou SS, et al. Adrenal androgen levels as predictors of outcome in prostate cancer patients treated with ketoconazole plus antiandrogen withdrawal: results from a cancer and leukemia group B study. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2030–2037.
- 31) Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3742–3748.
- 32) Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol*
- 33) Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010; 28:1489–1495.

- 34) Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496–1501.
- 35) Mostaghel EA, Nelson PS. Intracrine androgen metabolism in prostate cancer progression: mechanisms of castration resistance and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:243–258.
- 36) Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2004;171(4):1525.
- 37) Smith MR, Kabbinnar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2918.
- 38) Tremont-Lukats IW, Bobustuc G, Lagos GK, Lolas K, Kyritsis AP, Puduvalli VK. Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2003;98(2):363.
- 39) A large randomized phase 3 trial with abiraterone/prednisone as compared to placebo/prednisone now validates abiraterone as an effective treatment in metastatic CRPC (vide infra). (de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- 40) De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.
- 41) Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. AFFIRM Investigators. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.

- 42) Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7(5):590.
- 43) Morioka M, Kobayashi T, Furukawa Y, et al. Prostate-specific antigen levels and prognosis in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with low-dose dexamethasone. *UrolInt* 2002;68(1):10.
- 44) Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbesterol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52(2):257.
- 45) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502.
- 46) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513.
- 47) Kathleen W. Beekman, Mark T. Fleming, Howard I. Scher, et al. Second-Line Chemotherapy for Prostate Cancer: Patient Characteristics and Survival Clinical Prostate Cancer, Volume 4, Issue 2, September 2005, Pages 86–90.
- 48) Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5431.
- 49) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer

- progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
- 50) Kaliks RA, Guerra C, Del Giglio A. Efficacy and toxicity of mitoxantrone and oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: pilot study. *einstein*. 2010; 8(3 Pt 1):336-8
- 51) Kaliks RA, Santi P, Cardoso A, et al. Complete androgen blockade safely allows for delay of cytotoxic chemotherapy in castration refractory prostate cancer, *IntBraz J Urol*. 2010; 36: 300-7.
- 52) Berruti A, Mosca A, Porpiglia F, Bollito E, Tucci M, Vana F, et al. Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease. *J Urol* 2007;178(3 (Pt 1)):838–43.
- 53) Serpa A, Tobias-Machado M, et al. Ten Years of Docetaxel-Based Therapies in Prostate Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of 2244 Patients in 12 Randomized Clinical Trials. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2011. Vol. 9, No. 2, 115-23.

11. LISTA DE TABLAS Y GRAFICAS

TABLAS

Tabla 1. Opciones de tratamiento en cáncer de próstata metastásico.....	15
Tabla 2. Tratamientos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) en cáncer de próstata resistente a la castración.	16
Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas	26

GRAFICAS

Figura 1. Tratamiento hormonal previo al diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración.....	27
Figura 2. Régimen de quimioterapia primera línea en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.	29
Figura 3. Frecuencia de uso de la totalidad de regímenes de quimioterapia en cáncer de próstata resistente a la castración.	29
Figura 4. Proporción de bifosfonatos utilizados en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.	30
Figura 5. Frecuencia de administración de bifosfonatos utilizados en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.....	30
Figura 6. Número de ciclos de bifosfonatos utilizados en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.....	31
Figura 7. Supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, todos los tratamientos.	32
Figura 8. Supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, quimioterapia	32

Figura 9. Mortalidad de acuerdo a la escala de Gleason	33
Figura 10. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, todos los tratamientos.	34
Figura 11. Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión, quimioterapia.....	35
Figura 12. Causas de muerte en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en progresión.....	36