

## **Caracterización de pacientes sintomáticos con cáncer de próstata metastásico y resistencia a la castración**

Characterization of symptomatic patients  
with metastatic prostate cancer and hormonal castration resistance

Iraida Caballero Aguirrechu<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1044-6052>

Leslie Magdiel Varona Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3305-5871>

Mayte Robaina García<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0297-7758>

Tania Crombet Ramos<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3103-6925>

Adolfo García García<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2560-0235>

Ivis Mendoza Hernández<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4907-433X>

Ana Josefa Artiles Morales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9268-8778>

Irlis Sánchez Rojas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7082-4422>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Servicio de Oncología Clínica, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Coordinación de Ensayos Clínicos (CENCEC), La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Servicio de Urología, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [iraida.caballero@infomed.sld.cu](mailto:iraida.caballero@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** Entre el 15-25 % de los pacientes con cáncer de próstata desarrolla una resistencia a la castración hormonal en los primeros 5 años del diagnóstico; de estos, más del 80 % presenta enfermedad metastásica.

**Objetivo:** Caracterizar la evolución clínica, el tratamiento y la supervivencia global, la respuesta clínica y bioquímica de los pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistencia a la castración hormonal.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de una muestra de 137 pacientes sintomáticos, metastásicos y con resistencia a la castración hormonal, tratados en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, entre el 2006 y el 2015. Se estimó la supervivencia global y el tiempo de progresión clínica y bioquímica, según un IC asociado al 95 % mediante el estimador de Kaplan-Meier.

**Resultados:** La media de edad fue de 63 años y el 81,4 % tenía metástasis óseas. La media de tiempo de inicio de la quimioterapia fue 1,5 años menor en los pacientes con índice de Gleason  $\geq 8$  en la biopsia ( $p = 0,02$ ), y PSA inicial  $> 20$  ng/mL. La mediana de supervivencia global fue de 13,2 meses y fue superior en los que recibieron quimioterapia con docetaxel-prednisona-nimotuzumab (19,2 meses).

**Conclusiones:** Este estudio permitió evidenciar el beneficio de la quimioterapia en la supervivencia global, el control del dolor y el tiempo de recurrencia clínica y bioquímica. Los resultados obtenidos del llamado “mundo real” pueden contribuir a la identificación de biomarcadores e introducción de nuevos fármacos como el nimotuzumab en futuros estudios clínicos.

**Palabras clave:** Resistencia a la castración; respuesta bioquímica; sintomáticos; respuesta clínica y bioquímica.

## ABSTRACT

**Introduction:** 15-25% of patients with prostate cancer develop hormonal castration resistance within the first 5 years after the diagnosis; of these, more than 80% have metastatic disease.

**Objective:** To characterize the clinical evolution, treatment and overall survival, as well as the clinical and biochemical response of patients with metastatic prostate cancer and hormonal castration resistance.

**Methods:** A descriptive, longitudinal and retrospective study was carried out with a sample of 137 symptomatic, metastatic patients with hormonal castration resistance and treated at Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Hospital between 2006 and 2015. We estimated the overall survival and the clinical and biochemical progression time, according to an 95% CI associated with the Kaplan-Meier estimator.

**Results:** The mean age was 63 years and 81.4% had bone metastases. The mean time for starting chemotherapy was 1.5 years shorter in patients with Gleason index lower than 8 according to biopsy ( $p = 0.02$ ), and initial PSA higher than 20 ng/mL. The median overall survival was 13.2 months and was higher in those who received chemotherapy with docetaxel-prednisone-nimotuzumab (19.2 months).

**Conclusions:** This study permitted to realize the benefit of chemotherapy in overall survival, pain control, and clinical and biochemical recurrence time. The results obtained from the so-called "true world" may contribute to the identification of biomarkers and the introduction of new drugs, such as nimotuzumab, in future clinical studies.

**Keywords:** Castration resistance; biochemical response; symptomatic patients; clinical and biochemical response.

Recibido: 08/10/2019

Aceptado: 08/01/2020

## Introducción

El cáncer de próstata (Cap) es el tumor maligno más común entre la población masculina occidental —si se excluye el cáncer de piel—, y es la segunda causa de muerte por cáncer, solo superado por el de pulmón.<sup>(1,2,3)</sup>

En Cuba, según datos del *Anuario estadístico de salud* del 2016, en el año 2012 se diagnosticaron un total de 4 263 pacientes con Cap, lo que representó una tasa bruta de 75,7 por 100 000 habitantes y una tasa ajustada de 41,9 por 100 000 habitantes. Con un discreto incremento en la mortalidad en los últimos 4 años, 2 932 fue el número de defunciones por esta causa en el año 2015.<sup>(4)</sup>

En el momento del diagnóstico, la tercera parte de los casos se presentan con enfermedad avanzada. De los pacientes con la enfermedad confinada al órgano que son sometidos a tratamiento local, entre un 20-40 % experimentará una recaída bioquímica (incremento del PSA) y, de ellos, entre el 30-70 % desarrollará metástasis en los 10 años siguientes al tratamiento (80-85 % óseas; 15-20 % en los tejidos blandos como ganglios linfáticos, hígado y pulmón). Tras la progresión o cuando se diagnostica en etapas avanzadas, se hace más difícil la posibilidad de curación.<sup>(5,6)</sup>

Durante la progresión resistente al bloqueo androgénico, las células tumorales desarrollan diferentes mecanismos que les permiten sobrevivir y replicarse, como mutaciones del gen receptor de andrógeno (RA) y silenciamiento de genes promotores por metilación anómala o activación independiente de ligandos del receptor de andrógenos (RA). El resultado es el desarrollo de una enfermedad totalmente refractaria a la privación de andrógenos, lo que hoy se denomina *cáncer de próstata resistente a la castración* (CPRC) y que afecta entre el 10-20 % de los pacientes; de estos, más del 80 % presenta enfermedad metastásica (CPRCm) y, del resto, el 33 % la desarrollará en los próximos 24 meses, cuya mediana de supervivencia se estima en menos de 14 meses.<sup>(7,8)</sup>

Antes de la década de los 90, el paciente con CPRCm tenía muy pocas opciones terapéuticas, con un pobre beneficio probado en este escenario. No es hasta 1996 que la Food and Drug Administration (FDA) aprueba el uso de mitoxantrone/prednisona, medicamento que aliviaba el dolor, y en el año 2004 según los resultados del estudio TAX 327 se aprueba la superioridad del docetaxel en primera línea.<sup>(9,10,11,12,13)</sup>

En la actualidad se ha aprobado un grupo de nuevos fármacos, con lo cual se consigue una mayor tasa de respuesta y un mejor control bioquímico al reducir los niveles de PSA, y, sobre todo, un beneficio en la supervivencia de estos pacientes.<sup>(14,15,16,17)</sup>

De ahí el propósito de este trabajo: caracterizar la enfermedad en una muestra institucional de pacientes sintomáticos con CPRCm, e identificar en ellos variables de pronóstico de respuesta clínica, histopatológica, de laboratorio y tratamiento.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. El universo agrupó a todos los pacientes sintomáticos con cáncer de próstata metastásico atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Una muestra de 137 pacientes cumplía con los criterios de inclusión: diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de próstata, presencia de metástasis y síntomas asociados. Se excluyeron a los que no cumplieran con estos criterios y que no tuviesen al menos dos valores elevados consecutivos de PSA sérico con determinación de testosterona en nivel de castración ( $\leq 1,72$  nmol/L), a pesar del bloqueo hormonal.

Se realizó la caracterización clínica, imagenológica y bioquímica de los 137 pacientes incluidos; 49 de ellos solo recibieron tratamiento de soporte por diversas razones relacionadas al deterioro del estado general y funcional; los 88 restantes recibieron quimioterapia (docetaxel o mitoxantrone más prednisona) cada 21 días, asociado o no a nimotuzumab (anticuerpo monoclonal antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFr]). Todos los pacientes fueron atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, durante el periodo comprendido entre enero del 2006 a diciembre del 2015. Se reagruparon los pacientes para su caracterización por tratamiento recibido: docetaxel / prednisona / nimotuzumab (dpn), mitoxantrone / / prednisona / nimotuzumab (MPN) y tratamiento de soporte.

Se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas de las variables clínicas, histopatológicas y de tratamiento. Se calculó la media, desviación estándar (DS), mediana y el rango intercuartil, mínimo y máximo. Se reagruparon las categorías en dos: no progresión de la enfermedad y progresión. Se calculó el IC 95 % asociado a la respuesta (no progresión) para cada grupo de tratamiento. La supervivencia global se evaluó con la estimación puntual y el cálculo del IC asociado al 95 % y se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Para evaluar el alivio del dolor y la progresión clínica, se analizó el cambio al final respecto al inicio de las variables correspondientes.

El presente estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética para la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de los procedimientos éticos. En esta investigación se realizaron abordajes terapéuticos en algunos pacientes de la institución incluidos en dos ensayos clínicos Fase II-III, donde se empleó el AcM Nimotuzumab (CIM anti-rEGF) asociado a la quimioterapia. El resto de los pacientes se seleccionaron de la data de tratamientos del registro del Servicio de Oncología para conformar un estudio de carácter retrospectivo. Se tuvo en cuenta la confidencialidad de toda la información obtenida para cada uno de los pacientes. Los exámenes y tratamientos realizados forman parte de los protocolos de actuación del centro.

## Resultados

En la caracterización de la población incluida, se observó que la media de edad fue de 63 años, con predominio de los menores de 65 años (52,9 %) y pacientes con piel blanca (55,7 %). El 92,9 % de los enfermos presentaba dolor al inicio del tratamiento, y el 45,7 % de las muestras histopatológicas revisadas correspondía a una escala de Gleason  $\geq 8$ . De forma general, la media de las cifras del primer PSA al inicio del tratamiento fue de 79,4 ng/mL, que corresponde con el 92,9 % de los pacientes con cifras mayores de 20 ng/mL. El 90,0 % de los pacientes recibieron tratamiento al diagnóstico con deprivación androgénica hormonal con análogos de la LHRH y solo al 10,0 % se le realizó cirugía (orquiectomía bilateral) (Tabla 1).

Al estimar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento por resistencia hormonal y progresión (tiempo de progresión clínica y bioquímica), la media fue de 3,5 años. Este tiempo se relacionó con las características basales de los pacientes (edad, escala de Gleason, color de la piel e índice de PSA), y se observó que en los que tenían una cifra de Gleason  $\geq 8$  la media fue de 1,5 años menor (2,7 vs. 4,2) respecto a los pacientes con cifras de Gleason  $< 8$  ( $p = 0,012$ ), también fue 2,6 años menor en los pacientes con PSA al diagnóstico  $>20$  ng/mL (5,4 vs. 2,8), respecto a los pacientes con PSA al inicio  $\leq 20$  ( $p = 0,000$ ). No se observó diferencias en cuanto al tiempo con respecto al color de la piel y la edad de los pacientes (Tabla 2).

**Tabla 1** - Distribución según las características clínicas de los pacientes con enfermedad metastásica

ECOG, n (%)		PSA al inicio del tratamiento (ng/mL)				
0	8 (5,7)	Media (±DS)	79,4 (34,5)			
1	51 (37,1)	Mediana, mínimo-máximo	90; 5,5-176			
2	78 (57,1)					
Sitio de metástasis, n (%)		PSA inicial > 20 ng/mL, n (%)		127 (92,9)		
Ósea (solo)	111 (81,4)	Deprivación androgénica, n (%)	Hormonal	123 (90,0)		
Hepática (solo)	2 (1,4)				Quirúrgico	14 (10,0)
Ósea/ganglios	12 (8,6)					
Ósea/hígado	4 (2,9)					
Ósea/pulmón	4 (2,9)					
Ósea y piel	2 (1,4)					
Ganglios/hígado	2 (1,4)					
Puntaje de Gleason, n (%)						
≤ 6	41 (30,0)	Media (±DS)	3,5 (2,1)			
7	33 (24,3)	Mediana, mínimo-máximo	2,8; 0,5-11,1			
≥ 8	63 (45,7)					

**Tabla 2** - Tiempo transcurrido (años) desde el diagnóstico a la progresión a CPRCm según características basales

Características basales		N = 137 (n)	
		Años (media) (mínimo-máximo)	
Edad			
Edad < 65 años	N, Media (±DS)	73; 3,3 (1,6) (0,8-7,1)	
Edad ≥ 65 años	N, Media (±DS)	64; 3,8 (2,6) (0,5-11,1)	p = 0,911
Escala de Gleason			
Gleason ≥ 8	N, Media (±DS)	74; 2,7 (1,3) (0,8-5,7)	
Gleason < 8	N, Media (±DS)	63; 4,2 (2,5) (0,5-11,1)	p = 0,012
Color de la piel			
Negra	N, media (±DS)	23; 2,8 (1,3) (1,6-5,5)	
Blanca o mestiza	N, media (±DS)	114; 3,6 (2,2) (0,5-11,1)	p = 0,249
PSA al Dx			
PSA > 20	N, media (±DS)	127; 2,8 (1,4) (0,5-6,2)	
PSA ≤ 20	N, media (±DS)	10; 5,4 (2,5) (1,9-11,1)	p = 0,000

Nota: Prueba no paramétrica de Wilcoxon Mann Witney.

Se evaluó a cada grupo de pacientes según el tratamiento recibido y la respuesta clínica y bioquímica al final del tratamiento de los 30 pacientes que recibieron el total de ciclos planificados con quimioterapia (10 ciclos). Se observó que el 76,7 % de estos no presentaban progresión al concluir el tratamiento, lo que representó el 32,9 % del total de pacientes del estudio si se considera fracaso (progresión) a los que no terminaron la quimioterapia y el 12,3 % de la muestra total (incluidos los tratados con medidas de soporte).

En cuanto a la respuesta bioquímica, solo 8 pacientes (27,6 %) de los 30 que culminaron los 10 ciclos de quimioterapia con docetaxel/prednisona manifestaron una reducción del 50 % o más de las cifras basales de PSA; ninguno de los pacientes restantes alcanzó estos valores.

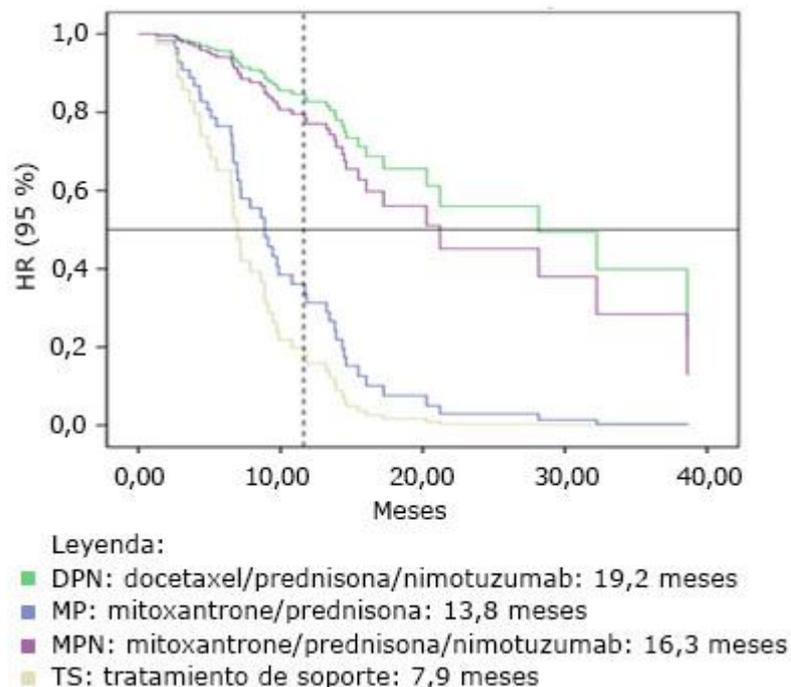
En la identificación de biomarcadores, las diferencias de medianas de LDH, FAL y Hb, aun cuando todas disminuyeron su valor al final del tratamiento, no fueron significativas, pues no se evidenció ningún valor representativo evaluable ( $p = 0,273$ ) en el grupo que recibió quimioterapia (Tabla 3).

**Tabla 3** - Variables de laboratorio relacionadas al inicio y al final de la evaluación

Exámenes complementarios	N = 137
Hb	(g/L)
Inicial, Media ( $\pm$ DS)	11,4 (1,5)
Final, Media ( $\pm$ DS)	11 (1,2)
FAL	mmol/L
Inicial, Media ( $\pm$ DS)	418 (386,6)
Final, Media ( $\pm$ DS)	230,4 (161,5)
LDH	mmol/L
Inicial, Media ( $\pm$ DS)	335,5 (143,3)
Final, Media ( $\pm$ DS)	401,2 (76,3)

<sup>∞</sup> Prueba pareada no paramétrica: Prueba de rangos con signos de Wilcoxon.

De forma general, la mediana de SG fue de 13,2 meses. De los pacientes que recibieron quimioterapia, solo el 42,9 % de ellos pudo culminar los 10 ciclos planificados, y el porcentaje de supervivencia a los 6 y 12 meses fue de 82,7 % y 51,7 %, respectivamente. De acuerdo con el tipo de tratamiento, en los que recibieron quimioterapia la mediana de SG difirió entre 13,8 meses con mitoxantrone/prednisona, mayor (16,3) con la adición de nimotuzumab y 19,2 meses con docetaxel/prednisona/nimotuzumab. La supervivencia a los 6 meses fue mayor en los pacientes tratados con docetaxel/prednisona/nimotuzumab (95,7 % y 77,9 % a los 12 meses); en estos últimos, el tiempo en meses a la progresión clínica fue de 6,1 (IC 95% 4,6-7,6). Para los pacientes que solo recibieron tratamiento de soporte, la SVG fue significativamente baja, con respecto al resto de los pacientes tratados con quimioterapia con o sin nimotuzumab (Fig.).



**Fig. 1** - Supervivencia global. Estimado de supervivencia ajustada por tratamiento recibido.

## Discusión

En el estudio TAX 327, se analiza la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata metastásico, *Tannock* y otros estudiaron 1006 pacientes, y observaron que la mediana de edad fue de 68 años. Este fue uno de los estudios que permitió en el 2004 la recomendación de docetaxel/prednisona cada 21 días como tratamiento de primera línea en este escenario.<sup>(9,18)</sup>

A pesar del evidente incremento en la incidencia del cáncer de próstata con la edad, se notifica que solo el 37,0 % de los pacientes que progresan a enfermedad resistente a la deprivación androgénica y metastásica recibe quimioterapia. El resto recibe tratamiento con esteroides y soporte, o ambos. En este estudio el 52,9 % de los pacientes se encuentra en el rango de edad menor de 65 años, lo cual podría reflejar que los pacientes más jóvenes con mayor frecuencia son los aptos para recibir quimioterapia.

Existe actualmente una mayor incidencia de cáncer de próstata en los hombres afroamericanos, a lo cual se suma que la enfermedad aparece en edades más tempranas y en etapas más avanzadas, con una frecuencia de enfermedad metastásica al diagnóstico 1,5 veces mayor. Estas diferencias podrían ser el resultado de variaciones genéticas existentes entre los grupos étnicos, o podría ser un marcador subrogado de las posibilidades en cuanto al acceso a los servicios de salud debido a las diferencias socioeconómicas; en general, no existe consenso en cuanto a este tema.<sup>(16,19)</sup>

En el paciente con diagnóstico de cáncer de próstata, se ha empleado el puntaje de Gleason junto a otros marcadores pronósticos de SG (etapa clínica y cifras de PSA) para estratificar a los pacientes según el riesgo de recaída luego de la terapia local definitiva y progresión de la enfermedad. Específicamente el puntaje de Gleason  $\geq 8$  se ha relacionado con una menor supervivencia libre de recurrencia, lo cual se debe tener en cuenta en la selección del tratamiento adecuado para cada paciente en la práctica clínica habitual. La utilización de la inmunoterapia sola o combinada con la quimioterapia se ha empleado en la evaluación de una respuesta objetiva en el cáncer de próstata en los últimos años. Este ha sido el contexto de aprobación de la primera vacuna terapéutica (Sipuleucel-T [Provenge]) y de fases tempranas de seguridad de fármacos aprobados en otros escenarios clínicos como los anti-rEGF.<sup>(18,19,20,21,22)</sup>

En otros estudios se relaciona el puntaje de Gleason  $\geq 8$  y los niveles de PSA de inicio  $> 20$  ng/mL como factores pronósticos adversos en cuanto a la recurrencia luego del tratamiento local definitivo, y se consideran elementos predictivos para la selección del grupo de riesgo (alto riesgo). El tratamiento óptimo del cáncer de próstata requiere la estratificación según el riesgo individual de cada paciente, lo cual también permite predecir las probabilidades de recaída bioquímica y la recurrencia luego de la terapia local definitiva. La clasificación según el sistema TNM para estadiaje de tumores, la escala de Gleason y los niveles de PSA al diagnóstico son esenciales en esta caracterización inicial, y aportan mayor información respecto al tratamiento que el uso del estadio clínico solamente.<sup>(18,21,22,23)</sup>

Un análisis de 12 821 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata reveló que los hombres asignados al grupo de riesgo intermedio —teniendo en cuenta la etapa clínica (T2b-T2c)— tenían un menor riesgo de recurrencia que los hombres categorizados según la escala de Gleason (7), o los niveles de PSA (10-20 ng/mL). Se observó una tendencia similar a presentar una mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes categorizados en el grupo de alto riesgo por la etapa clínica (III a), comparado con los asignados por la escala de Gleason (8-10) o los niveles de PSA ( $> 20$  ng/mL).<sup>(18,22,23,24,25)</sup>

De los 332 pacientes que recibieron docetaxel/prednisona en el estudio TAX 327 solo 166 (50,0 %) culminaron los 10 ciclos de tratamiento planificado.<sup>(9,26,27)</sup> En el CPRCm es difícil aplicar los clásicos criterios de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad en progresión. Esto se debe a que entre el 80-90 % de los pacientes no tienen enfermedad medible bidimensionalmente mediante pruebas de imagen. Además, las metástasis óseas —las más frecuentes— son de difícil cuantificación: el efecto “llamarada” en el que puede haber un incremento de la intensidad de los dolores óseos al iniciar el tratamiento, las respuestas mixtas, en las que la regresión de algunas metástasis óseas se acompaña de la progresión de otras, y la variabilidad interindividual en la interpretación de las exploraciones, hace que no sean utilizadas sistemáticamente para la valoración de la respuesta a los tratamientos. Estas particularidades del CPRCm provocan que la valoración de la respuesta al tratamiento deba establecerse según los cambios objetivos en el PSA, en la enfermedad medible cuando sea posible y en los nuevos síntomas con nuevos sitios metastásicos viscerales o no.<sup>(28,29,30,31,32)</sup>

Varios estudios han confirmado que la disminución de más del 50 % del PSA con respecto al basal en este tipo de pacientes, se asocia a una mejor supervivencia respecto a los que no alcanzan estos valores (criterios de Prentice).<sup>(32)</sup>

Algunos parámetros de laboratorio se han identificado como factores pronósticos de supervivencia en pacientes con CPRCm; entre ellos las cifras de Hb, FAL, LDH y PSA se han correlacionado para desarrollar modelos pronósticos basados en estos y otros parámetros como el ECOG, la presencia de metástasis viscerales, la escala de Gleason, edad, albúmina, dolor, y más recientemente la presencia de células tumorales circulantes.<sup>(15,31,32)</sup>

Una revisión sistemática que incluyó 12 artículos en total con 71 179 pacientes con diagnóstico de CPRC y metastásico, seguidos por 12 años concluye que la supervivencia en estos pacientes es de 9-13 meses, la cual coincide con la mostrada en este estudio (13,2 meses). Además, en el estudio TAX 327, *Tannock* y otros informan una mediana de supervivencia de 18,9 meses (IC 95 % 17,0-21,2) en el grupo que recibió tratamiento con docetaxel/prednisona cada 3 semanas (n = 335), mientras que fue de 16,5 meses (IC 95 % 14,4-18,6) con otras líneas terapéuticas. Pero, en general, se justifica la aplicación de quimioterapia en estos pacientes siempre que sea posible, específicamente el esquema de docetaxel/prednisona.<sup>(9,11,32)</sup>

El control, el alivio o la erradicación de síntomas como el dolor es un objetivo terapéutico fundamental, y ha sido objeto de estudio en múltiples ensayos clínicos. Esta fue una de las razones que permitió la aprobación del mitoxantrone en primera línea en 1996. Este síntoma es de muy difícil manejo sin el empleo desde entonces de la quimioterapia.<sup>(32)</sup>

En un estudio que evalúa la respuesta al dolor en pacientes con diagnóstico de CPRC que reciben tratamiento con quimioterapia, como subrogado de supervivencia, muestra que, de un total de 466 pacientes en el estudio, el 29 % manifestó respuesta al dolor y la mediana de supervivencia entre los pacientes con dolor inicial significativo y que mostraron respuesta fue de 18,6 meses, mientras que los que no mostraron respuesta al dolor tuvieron una mediana de supervivencia de 12,5 meses.<sup>(15,32)</sup>

Este estudio permitió evidenciar el beneficio de la quimioterapia con docetaxel-prednisona en el control del dolor y el tiempo de recurrencia clínica y bioquímica. Los resultados son extraídos del llamado “mundo real”, a pesar de sus limitaciones como el tamaño de la muestra, y pueden contribuir a la identificación de biomarcadores para el cáncer de próstata y a la introducción de nuevos fármacos, como el nimotuzumab, en futuros estudios clínicos.

## Referencias bibliográficas

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *J Clin.* 2013 [Acceso 25/01/2018];63(1):11-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
2. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, *et al.* International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012 [Acceso 25/01/2018];61:1079-1092. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424666>
3. Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, *et al.* Global Cancer Statistics. *J Clin.* 2011;61:69-90.
4. Ministerio de Salud Pública; Dirección Nacional de Estadística; Cuba. Anuario estadístico de salud. La Habana: MINSAP/DNE; 2016.
5. Taichman R, Loberg R, Mehra R, *et al.* The evolving biology and treatment of prostate cancer. *J Clin Invest.* 2007 [Acceso 25/01/2018];117:2351-2361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. V.1. 2018. National Comprehensive Cancer Network. [Acceso 25/01/2018] Disponible en: <http://www.nccn.org>
7. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterizing the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011 [Acceso 25/01/2018];65:1180-1192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
8. Shiota M, Yokomizo A, Fujimoto N, *et al.* Castration-resistant prostate cancer: novel therapeutics pre- or post-taxane administration. *Curr Cancer Drug Targets.* 2013 [Acceso 25/01/2018];13:444-595. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > articles > PMC4707543
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, *et al.* On behalf of the TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 [Acceso 25/01/2018];351:1502-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed

10. 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 [Acceso 25/01/2018];351:1513-20. Disponible en: <https://www.nejm.org> > 10.1056 > NEJMoa041318
11. 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 [Acceso 25/01/2018];14:1756-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
12. Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology.* 1995 [Acceso 25/01/2018];46(2):142-148. Disponible en: <https://link.springer.com> > article
13. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, *et al.* Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol.* 1999 [Acceso 25/01/2018];17:1654-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
14. Basch, *et al.* Systemic Therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *JCO.* 2013 [Acceso 25/01/2018];54:8404. Disponible en: <https://ascopubs.org> > doi > JCO.2013.54.8404
15. Andrew J, *et al.* Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 [Acceso 25/01/2018];61(3):549-559. Disponible en: Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > articles > PMC3445625
16. Matthew R, *et al.* Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer.* 2011 May;15;117(10). doi: 10.1002/cncr.25762. Epub 2015 Nov 16 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
17. Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, Tu D, Eigl BJ, Tannock I, *et al.* Randomized phase ii study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010 [Acceso 25/01/2018];28:4247-4254. [Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov) > pubmed

18. Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, *et al.* The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer.* 2010 [Acceso 25/01/2018];46:517-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > articles > PMC6888025
19. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, *et al.* Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999 [Acceso 25/01/2018];17:2506-2513. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
20. Huang Xiao-dong, Xu Guo-Zhen, *et al.* Phase II clinical trial of h-R3, the recombinant humanized anti-epidermal factor receptor monoclonal antibody, in combination with radiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Oncol.* 2007 [Acceso 25/01/2018];29(3):197-201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
21. Susan H, *et al.* Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 [Acceso 25/01/2018];32:671-677. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > pubmed
22. Kazuhiko N, *et al.* External validation of risk classification in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *BMC Urology.* 2014 [Acceso 25/01/2018];14:31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > articles > PMC3997751
23. Berry DL, Moinpour CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, *et al.* Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: Results of a southwest oncology group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20 [Acceso 25/01/2018];24(18):2828-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782921>
24. Arun A, *et al.* A retrospective canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate.* 2014 [Acceso 25/01/2018];74:1544-1550. Disponible en: [www.researchgate.net/publication](http://www.researchgate.net/publication)

25. Masaki S, *et al.* The oncological outcomes and risk stratification in docetaxel chemotherapy for castration-resistant prostate cancer. *Jan J Clin Oncol.* 2014 [Acceso 25/01/2018];44(9):860-867. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
26. Horgan AM, Seruga B, Pond GR, Alibhai SM, Amir E, De Wit R, *et al.* Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol.* 2014 [Acceso 25/01/2018];5(2):119-126. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
27. Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, Brookes M, Leopold L, Berry WR, *et al.* Evaluating the value of number of cycles of docetaxel prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 [Acceso 25/01/2018];61(2):363-369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
28. Gupta E, Guthrie T, Tan W, *et al.* Changing paradigms in management of metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). *BMC Urology.* 2014;14:55. <https://pubs.acs.org> > DOI: 10.1186/1471-2490-14-55.
29. Susan Halabi, Andrew J. Armstrong, Ellen Kaplan, Chen-Yen Lin, and Nicole. Prostate-specific antigen changes as surrogate for overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with second-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016 [Acceso 25/01/2018];31:3944-3950. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
30. Tomioka A, Tanaka N, Yoshikawa M, Miyake M, Anai S, Chihara Y, *et al.* Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Urology.* 2014 [Acceso 25/01/2018];14:33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4018264>
31. Andrew J, *et al.* Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2017 [Acceso 25/01/2018];25:3965-3970. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.30587>
32. Andrew J. Armstrong, Fred Saad, De Phung, Carl Dmuchowski, Neal D. Shore, Karim Fizazi, *et al.* Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup

Study 0162) and 9916. J Clin Oncol. 2016 [Acceso 25/01/2018];27:2450-2456. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com> › doi › pdf › cncr

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.