



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**CINÉTICA DEL ANTÍGENO PROSTATICO ESPECÍFICO  
COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA  
LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A LA  
CASTRACIÓN.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
SUBESPECIALISTA EN ONCOLÓGICA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DRA. ANNA GOZALISHVILI BONCHEVA**

**DR. MIGUEL ANGEL ALVAREZ AVITIA  
DIRECTOR DE TESIS**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

- I. Título
- II.
- III. Antecedentes
  - 3.1 Epidemiología del Cáncer de próstata
  - 3.2 Cáncer de próstata metastásico
  - 3.3 Cinética del antígeno prostático específico en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata
  - 3.4 Tratamiento del Cáncer de próstata resistente a castración
- IV. Planteamiento del Problema
- V. Justificación
- VI. Pregunta de Investigación
- VII. Hipótesis
- VIII. Objetivos
  - 8.1 Principal
  - 8.2 Secundario
  - 8.3 Exploratorios
- IX. Metodología
  - 9.1 Descripción general
  - 9.2 Criterios de selección
    - 9.2.1 Criterios de Inclusión
    - 9.2.2 Criterios de Exclusión
    - 9.2.3 Criterios de Eliminación
  - 9.3 Métodos
  - 9.4 Calculo del tamaño de la muestra
  - 9.5 Operacionalización de las variables
- X. Análisis estadístico
- XI. Resultados
- XII. Discusión.
- XIII. Conclusión
- XIV. Referencias bibliográficas

## **I. TÍTULO**

Cinética del antígeno prostático específico como factor predictivo de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 Epidemiología del Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el tumor maligno más común en hombres y la segunda causa de mortalidad cáncer a nivel mundial. Aproximadamente 1.1 millones de pacientes fueron diagnosticados con cáncer de próstata en el 2012 de acuerdo al globocan (1). Es el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años y su pico máximo es después de los 65 años.

El promedio de vida del mexicano en el año 2012 fue de 75 años, con lo que aumenta la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata (2).

En México a pesar de que la incidencia de cáncer de próstata es tres veces menor que lo observado en Estado Unidos de América, la mortalidad por esta causa es prácticamente igual (11.3 Vs 9.8 muertes por cada 100 mil hombres) y representa la primera causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en hombres. (2)

En el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) se llevó a cabo un estudio sobre la mortalidad por cáncer de próstata en México de 1980 al 2013, encontrando que durante el periodo de estudio se presentaron 114,616 hombres, con una edad promedio de 76.5 años, reportando una tasa de 16 defunciones por cada 10 mil hombres mayores de 40 años. Así mismo se observó que durante los últimos 13 años, la mortalidad por cáncer de próstata registró un crecimiento anual sostenido del 2.3%. (3)

No se conoce con exactitud las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata; pero si son conocidos ciertos factores o determinadas situaciones que condicionan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (4)

Tener antecedentes familiares de cáncer prostático, edad avanzada, la cultura occidental, raza afroamericana son situaciones de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (5)

De estos el que mayor asociación presenta con el cáncer de próstata es la edad. (6). Menos del 1% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años (5). Datos derivados de estudios de autopsia muestran que entre el 30% y el 40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años (6 y 7)

El diagnóstico de dicha patología se basa, hoy día, en tres pilares diagnósticos: Tacto rectal sospechoso, niveles elevados de antígeno prostático específico y biopsia transrectal ecodirigida. (8)

Hoy en día, la estadificación clínica se basa en el sistema de clasificación TNM: Tumor-ganglio-metástasis. Este sistema fue adoptado por primera vez por el Comité de Consenso Estadounidense sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) y desde entonces ha sufrido numerosas modificaciones hasta su forma actual, la última en el año 2016, (10)

## **TNM**

T-Tumor Primario

Clasificación Clínica

TX No se puede evaluar el tumor primario

T0 Ausencia de datos de tumor primario

T1 Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en pruebas de imagen

T1a El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el < 5 % del tejido resecado

T1b El tumor es un hallazgo histológico fortuito en > 5 % del tejido resecado

T1c Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])

T2 Tumor limitado a la próstata

T3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática

T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga

T3b El tumor invade una o ambas vesículas seminales

T4 El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

### **Clasificación Patológica (pT)**

pT2 Tumor limitado a la próstata

pT3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática

pT3a Extensión extracapsular o afectación microscópica del cuello de la vejiga

pT3b El tumor invade vesículas seminales

pT4 El tumor invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

\*Nota: no existe la clasificación patológica pT1.

### **N - Ganglios linfáticos regionales**

#### **Clasificación Clínica**

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis ganglionares regionales

#### **Clasificación Patológica**

pNX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

pN0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

pN1 Metástasis ganglionares regionales

### **M - Metástasis a distancia**

MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Ganglios linfáticos no regionales

M1b Huesos

M1c Otros focos

La NCCN define diferentes grupos de riesgo en el cáncer de próstata que definirán

el tratamiento a seguir en cada paciente:

Riesgo **Muy Bajo**: T1c, Gleason score < 6, PSA<10 ng/ml, < 3 cilindros positivos en la biopsia con <50% de cáncer en cada cilindro, PSA densidad <0,15ng/ml/gr.

Riesgo **Bajo**: T1-T2a, Gleason score < 6, PSA<10 ng/ml.

Riesgo **Intermedio**: T2b-T2c, Gleason score = 7 o PSA entre 10-20 ng/ml.

Riesgo **Alto**: T3, Gleason score entre 8-10, PSA>20 ng/ml.

Riesgo **Muy Alto**-Localmente avanzado: T3b-T4.

En el año 1998 D'Amico et al., agruparon a los pacientes según los factores de riesgo (PSA, estadio clínico y score de Gleason en la biopsia) ya identificados por otros autores, estratificaron a los pacientes con cáncer de próstata localizado según estos 3 parámetros en "Grupos de Riesgo de Recidiva". Estudiaron retrospectivamente 1.872 pacientes: 888 tratados con PR, 766 con radioterapia externa y 218 con braquiterapia más deprivación androgénica. Después de un análisis de regresión de Cox agruparon a los pacientes según el riesgo de recidiva bioquímica a 5 años en 3 grupos de riesgo (11):

- Riesgo Bajo – pacientes con PSA  $\leq$  10 ng/ml y score de Gleason en la biopsia  $\leq$  6 y estadio clínico  $\leq$  cT2a.
- Riesgo Intermedio - pacientes con PSA > 10 ng/ml y  $\leq$  20 ng/ml o score de Gleason en la biopsia = 7 o estadio clínico = cT2b.
- Riesgo Alto - pacientes con PSA > 10 ng/ml o score de Gleason en la biopsia  $\geq$  8 y estadio clínico = cT2c.

## **2.2 Cáncer de próstata metastásico**

Aproximadamente 34% de los pacientes en quienes falla el tratamiento radical presentan enfermedad metastásica incurable (12). La deprivación androgénica es el pilar del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata en etapas avanzadas, pero la progresión a resistente a la castración ocurre en una mediana de tiempo entre 18 - 24 meses (13,14,15) mientras que la mediana de tiempo entre el diagnóstico de enfermedad metastásica y muerte es de 40.7 meses (16).

El sitio más común de metástasis es el hueso, el 90% de los pacientes presentan evidencia radiológica de metástasis Oseas (17,18) El antígeno prostático específico continúa siendo extensamente utilizado como monitor del paciente con cáncer de próstata.

Varios términos se han acuñado para definir la recurrencia en pacientes con bloqueo hormonal como cánceres hormonorresistentes, andrógeno independiente u hormono independientes. Se podría diferenciar un grupo de cánceres resistentes a la castración que siguen siendo sensibles a hormonas que actúan frente a los receptores androgénicos (enzalutamida) o síntesis de andrógenos (acetato de abiraterona), en contraposición con los cánceres realmente hormonorresistentes (HR). Los criterios para definir resistencia a la castración serían: niveles de testosterona en el rango de castración (2ng/ml. En caso de metástasis óseas sería indicativo de resistencia la aparición de dos ó más lesiones óseas en una gammagrafía o lesiones de partes blandas

## **2.3 Cinética del antígeno prostático específico en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata**

El Antígeno prostático específico fue por primera vez purificado de plasma de próstata y semen. Wang et al examinaron el antígeno prostático específico en suero de paciente con cáncer de próstata, ya que este se localizaba dentro de las células epiteliales de los ductos prostáticos y era secretado en el medio donde se cultivaron las líneas celulares derivadas del cáncer de próstata. Ellos encontraron que los niveles séricos de antígeno prostático específico disminuyen en respuesta a tratamiento y aumenta en recurrencias de cáncer de próstata.

Actualmente el antígeno prostático específico es extensamente usado para el diagnóstico, así como la monitorización de pacientes con cáncer de próstata. Este es una herramienta adecuada para diagnosticar progresión de la enfermedad posterior a una terapia con deprivación androgénica o tratamiento con quimioterapia sistémica.

El cáncer de próstata, es una enfermedad de larga evolución lo que hace que los resultados de los ensayos clínicos requieran un largo tiempo de seguimiento, y, por ello, el tiempo a la toma de decisiones en base a dichos resultados es prolongado. Debido a esto, en la actualidad se busca con interés la disponibilidad de una variable intermedia de la respuesta al tratamiento y mortalidad específica. Una de estas variables podría ser la cinética del antígeno prostático específico, en especial el tiempo de duplicación del mismo.

En la década de los 90 se reconoció la importancia no sólo del valor absoluto del antígeno prostático específico sino de sus cambios relativos en el tiempo. En 1992 se publicó por Bllentine Carter et al. la importancia de la velocidad del antígeno prostático específico en el diagnóstico de cáncer, estableciendo el punto de corte de 0,75 ng/ml/año (19)

La cinética del antígeno prostático específico son las variaciones que presenta dicha proteína a lo largo del tiempo. Esta variación de puede expresar en diferentes maneras como es el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT), la velocidad del antígeno prostático específico (PSAV), y el log del antígeno prostático específico.

El PSADT es un indicador del tiempo transcurrido para que el antígeno prostático específico doble su valor. Este se determina mediante una ecuación resultante de dividir el logaritmo de 2 ( 0,693) por la pendiente de la regresión lineal del logaritmo del antígeno prostático específico en el tiempo. A efectos prácticos y para uso clínico existe una herramienta informática descargable desde internet gratuita a través de la página web del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, la cual además incorpora diferentes nomogramas predictores, así como ofrece el cálculo automático del PSADT y PSAV.

Varios estudios han valorado la respuesta al tratamiento en base a la cinética del antígeno prostático específico en las diferentes etapas clínicas de la enfermedad, así como en las distintas modalidades de tratamiento. (20)

La existencia de un PSAV pretratamiento mayor de 2,0ng/ml/año se asocia con mayor mortalidad por cáncer de próstata tanto posterior a recibir tratamiento radical con prostatectomía así como tratamiento con radioterapia. (21)

Tas el tratamiento, un PSADT <3 meses sitúa a los pacientes en un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de próstata lo que los hace candidatos potenciales a evaluar un siguiente esquema de tratamiento. (22-23)

Concluyendo que las variaciones en el tiempo del antígeno prostático específico englobadas bajo el concepto de cinética del antígeno prostático específico y expresadas con PSAV y PSADT se ha convertido en un importante indicador del comportamiento del cáncer de próstata.

#### **2.4 Tratamiento del Cáncer de próstata resistente a castración**

EL tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata es terapia con deprivación androgénica, desafortunadamente, después de la respuesta inicial a la terapia con deprivación androgénica, el cáncer de próstata eventualmente pierde la respuesta al bloqueo androgénico, y progresa a cáncer de próstata resistente a castración. (24) El antígeno prostático específico se usa regularmente como biomarcador para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata. Especialmente, una elevación del antígeno prostático específico en suero durante el tratamiento con deprivación androgénica contribuye a un diagnóstico temprano de cáncer de próstata resistente a castración.

En 2004, 2 estudios pivotes, TAX-327 y SWOG 9916, apoyaron la aprobación de docetaxel como el primer tratamiento para paciente con cáncer de próstata resistente a la castración en combinación con prednisona. Se encontró que el tratamiento con docetaxel prolongaba la mediana de supervivencia global aproximadamente 3 meses al compararlo con la combinación de mitoxantrona y prednisona (25). En el estudio TAX- 327, los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastásicos presentaron una mediana de supervivencia global de 18.9 meses al compararlo con 16.5 meses en los pacientes tratados con mitoxantrona (24) . En consecuencia, docetaxel se convirtió en el régimen de tratamiento estándar de primera línea en paciente con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (19) . Los pacientes en el estudio TAX 327 recibieron una mediana de 9.5 ciclos de tratamiento con quimioterapia, y el rango fue de 1 a 11 ciclos. En Inglaterra, el “ National Institute for Health and Clinical Excellence ( NICE) publico guías en las que recomienda para el tratamiento con quimioterapia a los 10 ciclos de tratamiento. Sin embargo, no existe un consenso claro con respecto al óptimo tiempo de duración del docetaxel en pacientes que responden a tratamiento y el programa de seguimiento óptimo para los pacientes después de completar un curso de quimioterapia no se conoce. Esto es de importancia creciente ya que ahora hay opciones de tratamiento después de la quimioterapia con docetaxel que han demostrado prolongar la vida. (25 - 29)

Reducciones en el suero del antígeno prostático específico con terapia sistémica puede reflejar reducciones en la carga tumoral, que pueden ser vinculado a mejores resultados a largo plazo; Kelly et al (30) propusieron por primera vez el uso postterapia de los cambios en el antígeno prostático específico desde la línea de base como un marcador de respuesta en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Numerosos informes posteriores confirmados que los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración que habían experimentado disminución del 50% en el antígeno prostático específico desde la línea de base había mejorado supervivencia, en comparación con aquellos pacientes que no lograron una reducción del 50% en el antígeno prostático específico. (31-33)

En estudios retrospectivos, varios investigadores han informado que una disminución del 50% del antígeno prostático específico correlacionado con una mejor supervivencia. Petrylak et al demostraron que ambos 30% y una disminución del 50% en el antígeno prostático específico en pacientes con cáncer de próstata resistente la castración tratados con primera línea de quimioterapia, mientras que la disminución del 50% en PSA no cumplió con los criterios de subrogación (34-35). Por el contrario, Armstrong et al. encontraron que, aunque 30% de disminución en el PSA después del tratamiento con docetaxel en el ensayo fase III TAX327 demostró beneficio (25).

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Dado que la esperanza de vida en nuestro país es de 75 años, es de esperar que exista una mayor incidencia y mortalidad asociado al cáncer de próstata, de ahí que en la actualidad el cáncer de próstata se considera un problema de salud pública ya que representa la segunda causa de muerte en hombres, de estos el 34. % desarrollan resistencia a la castración.

En pacientes con cáncer de próstata resistente a castración, los niveles séricos del antígeno prostático específico se usan para evaluar la respuesta al tratamiento y monitorizar la eficacia de este. (30) .

En relación con la cinética del antígeno prostático específico y la respuesta al tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y la supervivencia libre de progresión no es clara, por lo que consideramos que el análisis de la Cinética del antígeno prostático específico como factor predictivo de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración es importante.

#### IV. JUSTIFICACIÓN

El adenocarcinoma de próstata es un problema de salud pública a nivel mundial. Es la neoplasia sólida más frecuente en la población masculina. Además, constituye actualmente la segunda causa de mortalidad por cáncer en los varones.

Como estrategia para el diagnóstico de esta enfermedad, se introdujo en la práctica clínica el antígeno prostático específica (APE) a finales de los años ochenta. Por las características de la población en ese momento, esta prueba generó un cambio importante en el diagnóstico temprano. A partir del uso masivo del APE, se empezó a detectar los casos en etapas tempranas y con mejores posibilidades terapéuticas.

La cinética del APE surge como alternativa, es un estudio diagnóstico el cual involucra la evolución del APE en la tamización de los pacientes y permite una mejor aproximación al modelo exponencial de crecimiento tumoral, a diferencia del valor total del APE, y asimismo podría ser reflejo de la agresividad de la enfermedad en cuanto a su representación del crecimiento tumoral (32).

Se ha observado que el descenso en 30% del antígeno prostático específico posterior a 3 meses de tratamiento se asoció con un descenso de más del 50% de riesgo de muerte al compararlo con los pacientes quienes presentaron una reducción menor del 30%. (33) .

Hasta la fecha, una serie de estudios han informado de la importancia roles de los parámetros asociados con la cinética del antígeno prostático específico en la predicción pronóstica de pacientes con cáncer de próstata (31-32). De estos, el tiempo hasta el nadir del antígeno prostático específico ha sido demostrado estar estrechamente relacionado con el pronóstico de pacientes con cáncer de próstata que reciben varios tipos de tratamiento (34-35).

No se ha realizado estudios con población mexicana en donde se valore la cinética del antígeno prostático específico en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en tratamiento con docetaxel. Estos resultados podrían permitir identificar tempranamente a los pacientes quienes se encuentren en mayor riesgo de recaída durante el tratamiento con quimioterapia.

Estrategias de seguimiento apropiado podrían permitir una adecuada detección de recaídas tempranas, minimizando el tiempo de presentar síntomas a la progresión y con esto permitir un tiempo óptimo para ofrecer al paciente un tratamiento modificador de enfermedad.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Con base a lo descrito previamente el propósito del siguiente estudio es resolver la siguiente pregunta:

¿ La cinética del APE en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración en tratamiento con terapia sistémica citotóxica podría ser un factor predictivo para la supervivencia libre de progresión ?

## **VI. HIPÓTESIS**

La cinética del antígeno prostático específico en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración en tratamiento con terapia sistémica citotóxica es un factor predictivo para la supervivencia libre de progresión

## **VII. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo Principal**

Evaluar la cinética del APE en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración tratados con Docetaxel como un factor predictivo para la Supervivencia Libre de Progresión.

### **7.2 Objetivos Secundarios**

Evaluar el tiempo de duplicación del APE durante el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración

Determinar la Supervivencia libre de Progresión en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración tratados con Docetaxel

### **7.3 Objetivos Exploratorios**

Determinar la respuesta global en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración tratados con Docetaxel

Documentar la toxicidad en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración tratados con Docetaxel

Definir la Supervivencia Global en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración tratados con Docetaxel

## **VIII. METODOLOGÍA**

### **8.1 DESCRIPCIÓN GENERAL**

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 112 pacientes con cáncer de próstata tratados en el servicio de Urología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología resistentes a castración tratados con Docetaxel que acudieron a la consulta externa del servicio durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2017.

### **8.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **8.2.1 INCLUSIÓN DE EXPEDIENTES**

- Pacientes con edad  $\geq$  18 años
- Diagnóstico de Cáncer próstata confirmado histológicamente (adenocarcinoma,)
- Pacientes con enfermedad resistente a la castración.
- Pacientes tratadas con Docetaxel
- Pacientes que tengan datos completos en su expediente clínico físico o electrónico, si aplica

#### **8.2.2. EXCLUSIÓN DE EXPEDIENTES**

- Pacientes con presencia de un segundo tumor

#### **8.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que perdieron seguimiento en la consulta externa

### **8.3 MÉTODOS**

Una vez recibida la autorización del estudio por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, se realizó una búsqueda intencionada en el archivo clínico del INCAN, identificando a los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración quienes recibieron tratamiento con docetaxel. De estos se analizarán a aquellos que cumplieron los criterios de selección.

Se evaluó a los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel y en base a esto se evaluó el antígeno prostático específico en cada consulta previo al siguiente ciclo de tratamiento, y en base a los datos se evaluó, Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global. Se catalogaron los Eventos Adversos de acuerdo con el CTCEA v.4.03

### **8.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En este estudio no se realizó un cálculo formal del tamaño muestral, se incluyeron a todos los pacientes que recibieron tratamiento con Docetaxel al menos 1 dosis.

## 8.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### Variables Dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Supervivencia Global	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y muerte	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes pérdidas o vivas al momento del análisis	Dimensional continua	Meses
Supervivencia Libre de Progresión	Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento de la paciente y el diagnóstico de progresión de la enfermedad	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de la paciente y la fecha registrada de la progresión de la enfermedad	Dimensional continua	Meses
Respuesta	<p>Cambios en los diámetros mayores de las lesiones blanco considerando:</p> <p>Respuesta Completa: Desaparición de todas las lesiones diana</p> <p>Respuesta Parcial: Reducción de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma</p> <p>Progresión de la Enfermedad: Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de base</p> <p>Enfermedad Estable: Reducción no suficiente para calificar como RP o incremento insuficiente para calificar como EP, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros mayores desde el inicio del tratamiento.</p>	<p>Se evaluara la respuesta con TAC y/o GGO a través del reporte por escrito del radio-oncólogo – investigador asociado.</p>	Nominal Policotomica	<p>1 RC</p> <p>2 RP</p> <p>3 PE</p> <p>4 EE</p>

### Variables Independientes

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Estadio Clínico	Clasificación Clínica para definir la extensión anatómica del tumor	Se obtendrá el expediente clínico, al diagnóstico de cáncer de próstata de acuerdo a la clasificación de AJCC 7ª y 8ª edición.	Nominal Policotómica	I II III IV
APE	Proteína elaborada por la próstata que se encuentra en la sangre. Las concentraciones de antígeno prostático específico en la sangre pueden ser más altas que lo normal en los hombres que tienen cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), o infección o inflamación de la próstata. También se llama PSA.	Proteína elaborada por la próstata que se encuentra en la sangre. Las concentraciones de antígeno prostático específico en la sangre pueden ser más altas que lo normal en los hombres que tienen cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), o infección o inflamación de la próstata. También se llama PSA.	ng/ml	➤ 4 ng/dl
Evento Adverso	Cualquier suceso adverso de tipo médico en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y de origen no intencional (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociados temporalmente al uso de un producto medicinal (en investigación), este o no relacionada con este.	Se registra en la nota clínica de cada una de las pacientes los Eventos Adversos que se presentan los cuales se clasificaran de acuerdo a CTCAE V4.03	Nominal Policotómica	1 Grado 1 2 Grado 2 3 Grado 3 4 Grado 4

GLEASON	El sistema de puntuación de Gleason se refiere a cómo se ven las células cancerosas próstata y qué tan probable es que el cáncer avance y se disemine. Un puntaje de Gleason bajo significa que el cáncer es de crecimiento lento y no agresivo.	Sistema de puntuación para determinar de agresividad del cáncer de prostata.	Bajo riesgo 6 Riesgo intermedio 7 Alto riesgo 8 a 10	
Tipo Histológico	Clasificación de la estructura microscópica que presentan las células.	Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica el tipo histológico de la biopsia para el diagnóstico de Cáncer de Colon	Nominal Policotomica	Los estipulados de acuerdo a la OMS
ECOG	La escala de ECOG valora el estado funcional referente al estado de salud general y las actividades diarias que un paciente puede llevar a cabo	Se tomará de la nota de Oncología Médica al inicio del tratamiento.	Ordinal	1 0 2 1 3 2 4 3 5 4 6 5
DOCETAXEL	El trihidrato de docetaxel agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtubulos estables inhibiendo su despolarización.	Se recabará de la hoja de QT el número de ciclos, así como la dosis utilizada en cada uno de ellos	Dimensional Continua	Número de ciclos administrados  Dosis expresada en número entero

## **IX ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El procesamiento y análisis de la base de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0 ® para Microsoft. El análisis se llevó a cabo en dos etapas la exploración de los datos y el análisis descriptivo e inferencial. La primera etapa se realizó para identificar valores inconsistentes, datos faltantes y/o fuera de rango con la finalidad de verificar datos aberrantes y tras su revisión se obtuvo una base robusta.

Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, así como mediana y percentiles para las variables cuantitativas.

Para la Respuesta Global al tratamiento, se estimaron las frecuencias relativas y absolutas. Para la Toxicidad, se documentaron las frecuencias relativas y absolutas por grado de severidad de cada uno de los EA durante el tratamiento con Docetaxel.

La Supervivencia Libre de Progresión y la Supervivencia Global se obtuvieron mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier documentando las varianzas y los intervalos de confianza al 95%.

## X RESULTADOS

Se incluyeron un total de 112 pacientes quienes cumplieron las características de inclusión. Las características de los pacientes y de la enfermedad se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 70 años (rango de 65 – 75 años). La mayoría de los pacientes (80.4%) presentaron ECOG 1. La etapa clínica que con más frecuencia se observó en el análisis fue IV (83.9%) Se observó que 40 (35.7%) pacientes presentaron alguna comorbilidad y la más frecuente fue hipertensión arterial en 19 (17%) pacientes de la población estudiada. La puntuación de Gleason con mayor frecuencia observada en el análisis fue (4 + 5)

Tabla 1	Característica Basales	n= 112
Característica	n (%)	
Edad (años)		
Mediana	70.0	
p25-p75	65-75	
ECOG		
0	8 (7.1)	
1	90 (80.4)	
2	13 (11.6)	
3	1 (0.9)	
Estadio Clínico		
I	1 (0.9)	
II	-	
III	4 (3.6)	
IV	94 (83.9)	
Comorbilidad		
DM	8 (7.1)	
HTA	19 (17)	
Cardiopatía isquémica	1 (0.9)	
EVC	1 (0.9)	
DM + HTA	7 (6.3)	
DM + HTA + Cardiopatía isquémica	2 (1.8)	
DM + HTA + Cardiopatía isquémica + EVC	1 (0.9)	
HTA + Cardiopatía isquémica	72 (64.3)	
Sin comorbilidad reportada		
Gleason		
3 + 2	1 (0.9)	
3 + 3	1 (0.9)	
3 + 4	3 (2.7)	
3 + 5	2 (1.8)	
4 + 3	12 (10.7)	
4 + 4	20 (17.9)	
4 + 5	36 (32.1)	
5 + 4	14 (12.5)	
5 + 5	8 (7.1)	
No evaluable	15 (13.4)	
DM= Diabetes Mellitus, HTA= Hipertensión Arterial, EVC = Evento vascular cerebral		

Todos los pacientes incluidos en este estudio recibieron tratamiento con docetaxel. Las características del tratamiento se observan en la Tabla 2. El esquema más utilizado fueron dosis trisemanales de docetaxel 101 (90.2%). La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio recibieron 4-6 ciclos de docetaxel, un total de 37 (33%) de los pacientes. Concluyeron los 10 ciclos de tratamiento 28 (25%) pacientes. La media de ciclos recibidos fue de 6.79

Tabla 2. Características del Tratamiento n=112	
Parámetro	n (%)
Esquema de Docetaxel	
Bisemanal	11 (9.8)
Trisemanal	101 (90.2)
Ciclos recibidos	
1 - 3	27 (24.1)
4 - 6	37 (33.0)
7 - 10	28 (25.0)
+ 10	20 (17.9)
Ciclos recibidos	
Media	6.79
DE	3.9
DE = Desviación estándar	

Al evaluar la respuesta al tratamiento recibido con docetaxel, se aprecia que 74 (66.1%) de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel. Se observó respuesta parcial en 6 pacientes (5.4%) y enfermedad estable en 23 (20.5%) de los pacientes analizados. Tabla 3

Tabla 3. Respuesta al Tratamiento n= 112	
Tipo de respuesta	n (%)
RC	-
RP	6 (5.4)
EE	23 (20.5)
PE	74 (66.1)
No evaluable	9 (8.0)

Al evaluar las toxicidades presentadas durante el tratamiento con docetaxel, la toxicidad hematológica que con mayor frecuencia se presentó fue leucopenia 49 paciente (54.8%), de estas se observó toxicidad G4 en 5 (4.5%) pacientes. Neutropenia se documentó en 49 pacientes (54.8), toxicidad grado 4 se observó en 5 (4.5%) pacientes. Anemia fue la tercera toxicidad más observada con dicho tratamiento, documentándose en 27 (24.1%) pacientes, no se documentó toxicidad grado 4 en esta población. Se reportó trombocitopenia en 5 (4.4%) de las pacientes, en 1 (0.9%) paciente trombocitopenia grado 3, no se reportaron casos de trombocitopenia grado 4.

En base toxicidades gastrointestinales se observó náusea grado 1 -2 en 68 (60.7%) de las pacientes, se reportó un caso de náuseas grado 3. Emesis se presentó en 32 (28.5%) de las pacientes, la mayoría 41 (36.6%) reportando toxicidad grado 1. Diarrea se presentó en 44 (39.2%) de las pacientes. Tabla 4

<b>Tabla 4. Toxicidad durante el tratamiento</b>				
<b>Efecto Adverso</b>	<b>Docetaxel (n= 112 / 100 %)</b>			
<b>Grado</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Neutropenia</b>	18 (16.1)	7 (6.3)	19 (17.0)	5 (4.5)
<b>Leucopenia</b>	16 (14.3)	12 (10.7)	16 (14.3)	5 (4.5)
<b>Anemia</b>	18 (16.1)	7 (6.3)	2 (1.8)	
<b>Trombocitopenia</b>	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	
<b>Nausea</b>	41 (36.6)	19 (17.0)	1 (0.9)	
<b>Emesis</b>	27 (24.1)	4 (3.6)	1 (0.9)	
<b>Diarrea</b>	24 (21.4)	19 (17.0)	1 (0.9)	

La mediana de supervivencia global en meses se observó de 18.3 m con el tratamiento docetaxel la cual se esquematiza en la fig 1.

**Fig 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL**

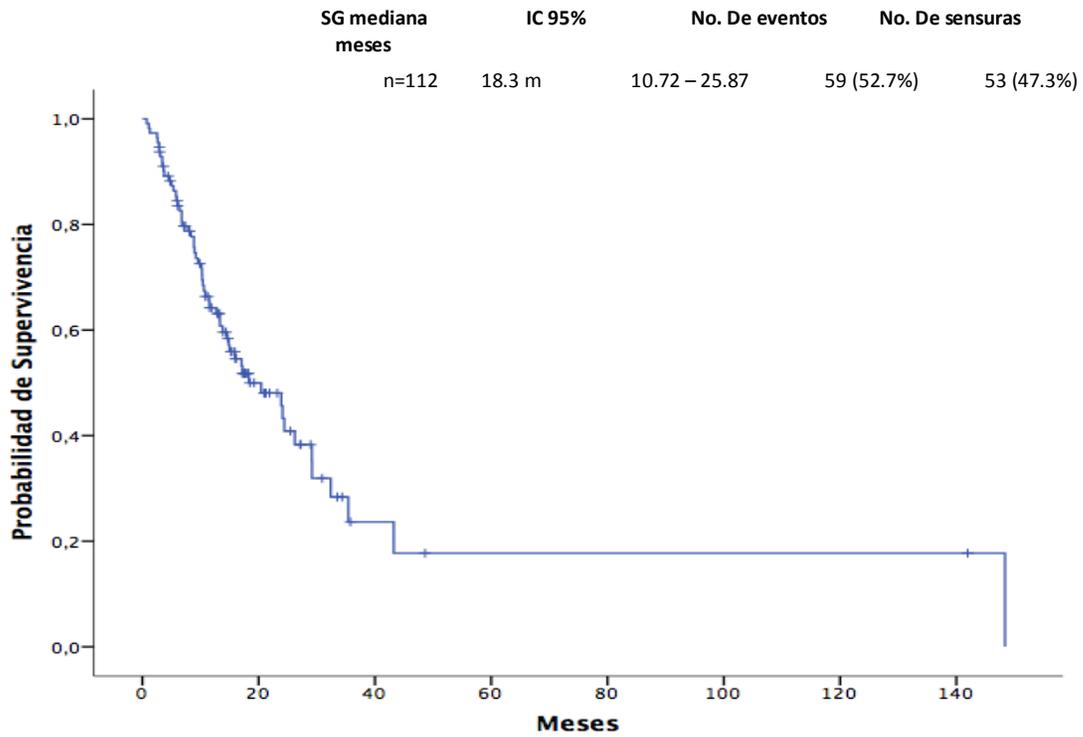


Fig. 1 Curva Kaplan-Meier de SG para toda la población de estudio

La mediana en superviven libre de progresión en las 112 pacientes valoradas en el estudio que recibieron tratamiento con docetaxel fue de 9.1 meses, lo cual se muestra en la figura 2.

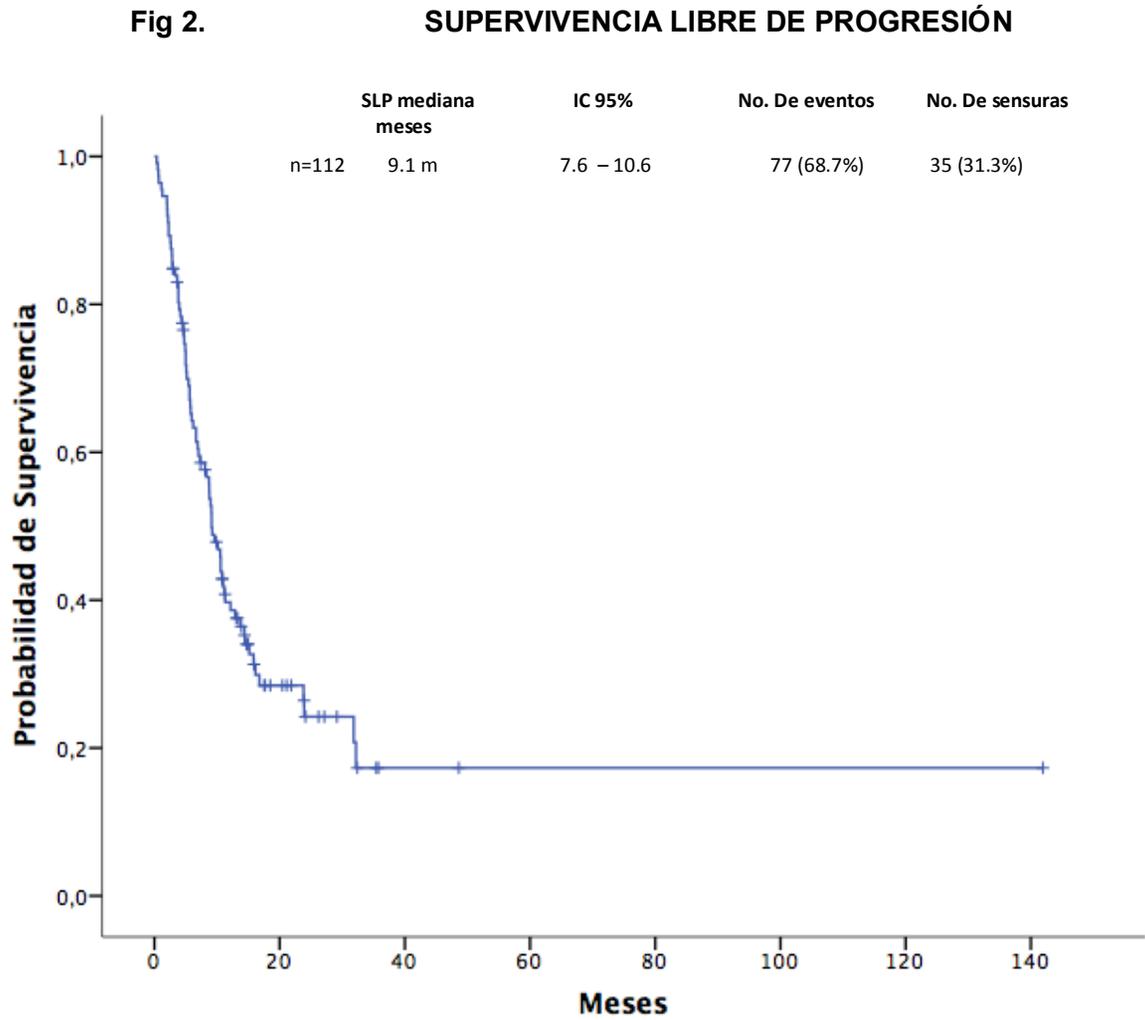


Fig. 2 Curva Kaplan-Meier de SLP para toda la población de estudio

Cuando valoramos la influencia del antígeno prostático específico categorizado en menor o igual a 10 ng/ml VS más de 10 ng/ml documentamos una mediana de 12.1 meses versus 9.1 meses lo cual no fue estadísticamente significativo, pero se observó una clara tendencia a un peor pronóstico de muerte cuando el antígeno prostático es mayor de 10 como se muestra en la fig 3.

**Fig 3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN**

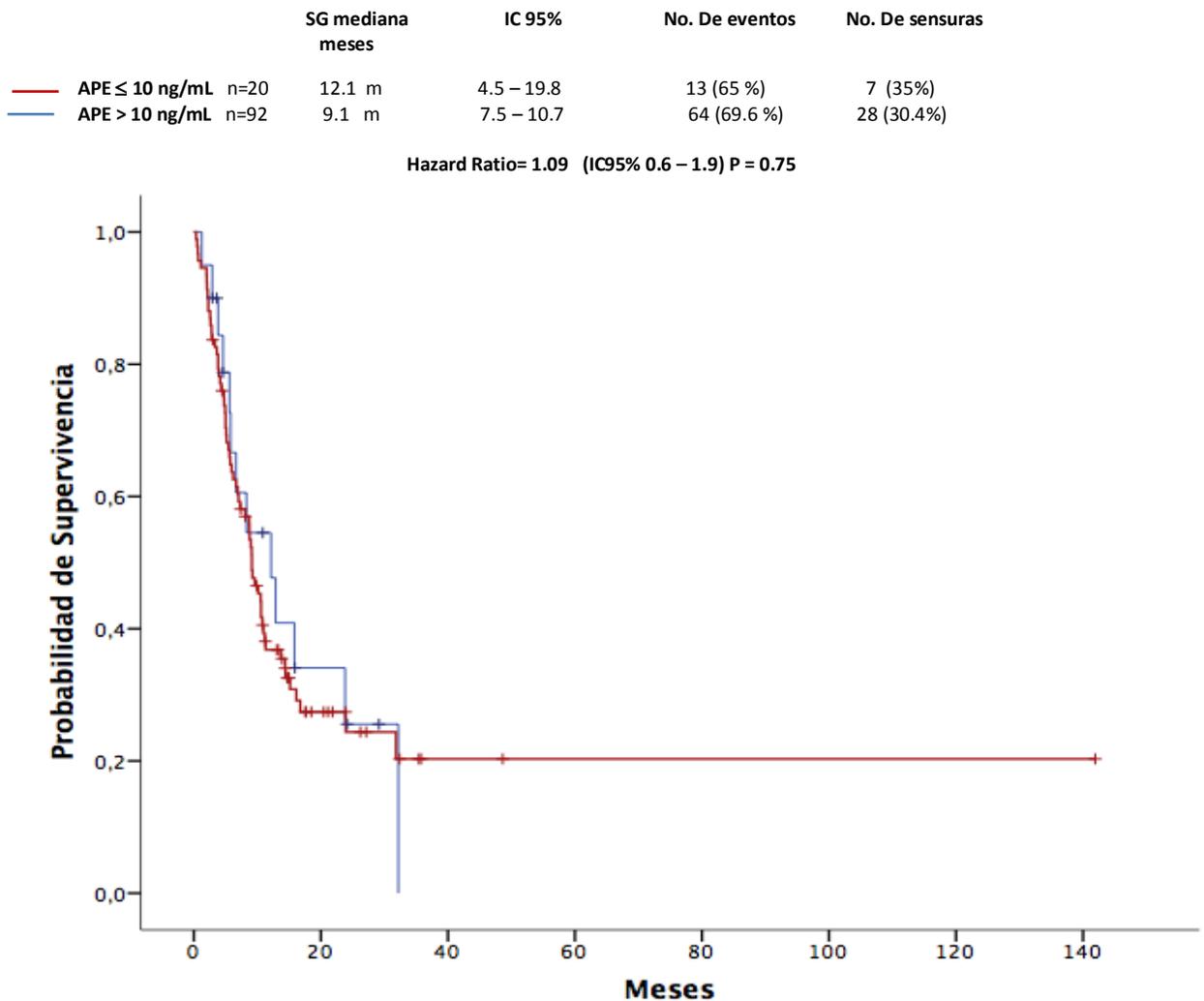


Fig. 3 Curva Kaplan-Meier de SLP comparando APE ≤ 10 ng/mL vs > 10 ng/mL para toda la población de estudio

## **XI DISCUSIÓN.**

Se evaluaron un total de 112 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración en un periodo de enero 2000 a diciembre 2017. La mediana de edad de presentaciones fue de 70 años, la mayoría de los pacientes se presentaron con ECOG 1, la etapa clínica que con mayor frecuencia se observó en nuestra población estudiada fue etapa IV.

Se observó en el estudio que en 35.7% de las pacientes presentaba alguna comorbilidad, la más frecuente de estas fue hipertensión arterial sistémica en 9 de los 112 pacientes evaluados lo cual es lo esperado en pacientes mayores de 65 años en la población en general.

En base al tratamiento con docetaxel podemos observar que el esquema más administrado en el Instituto Nacional de Cancerología, es el esquema trisemanal. Estudios previos a valorado la diferencia tanto en respuesta a tratamiento, así como en toxicidad en los dos esquemas y se concluyó que no existe diferencia entre los dos esquemas ya sea trisemanal o bisemanal.

En el estudio el 33.0% de los pacientes recibieron en total 4 – 6 ciclos de tratamiento con docetaxel que lo compararlo con estudios previos, se observa que no difieren de estos. Pudimos analizar que 5.4% de los pacientes alcanzó respuesta parcial, 66.1% presentaron progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel.

Los efectos adversos que mayormente se observaron en los pacientes con tratamiento a base de docetaxel fueron gastrointestinales, principalmente náuseas grado 1 y 2 en un 53.6% seguido por diarrea 38.4%. En base a las toxicidades hematológicas con mayor frecuencia se presentó leucopenia en un 54.8%, de estas se observó toxicidad G4 en 5 (4.5%) pacientes.

Pudimos observar en el estudio que a mediana de supervivencia global en meses se observó de 18.3 m con el tratamiento docetaxel la cual se esquematiza en la fig 1.

La mediana en supervivencia libre de progresión en las 112 pacientes valoradas en el estudio que recibieron tratamiento con docetaxel fue de 9.1 meses.

Cuando valoramos la influencia del antígeno prostático específico categorizado en menor o igual a 10 VS más de 10 documentamos una mediana de 12.1 meses versus 9.1 meses lo cual no fue estadísticamente significativo, pero se observó una clara tendencia a un peor pronóstico de muerte cuando el antígeno prostático es mayor de 10.

## **XII Conclusiones.**

El tratamiento con docetaxel se encuentra indicado en primera línea en los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración. En relación a este estudio se pudo ver que los pacientes toleraban adecuadamente el tratamiento, con bajos índices de toxicidad.

En base a los datos obtenidos en este estudio, se concluye que los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración quienes posterior al tratamiento presenta un antígeno prostático mayor de 10 ng/ml tienen un peor desenlace en base a supervivencia libre de progresión al compararlo con los pacientes que presentan un antígeno prostático menor a 10 ng/ml.

### XIII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- (1) 1. globocan.iarc.fr
- (2) 1. IARC/WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012 [accessed May 20, 2014]. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
- (3) Luisa E Torres- Sánchez, et al, Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013
- (4) Alemán, A. and A. García, Mortalidad por tumores malignos. . 1st edition ed. Atlas de mortalidad por cáncer en la Comunidad Autónoma 311 de Canarias (1982-1990). 1ª ed. S/C Tenerife: Dirección General de Salud Pública, 11-23, 1995. 1995, Tenerife: Dirección General de Salud Pública
- (5) Barrett-Connor, E., C. Garland, and J. McPhillips, A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. . *Cancer Res* 1990. 50: p. 169-173.
- (6) Grönberg, H., Prostate cancer epidemiology. . *The LANCET* 2003. 361: p. 859-864.
- (7) Mcneal, J., Regional morphology and pathology of the prostate. . *Am J Clin Pathol* 1968. 49: p. 347-357.
- (8) Alexander, A., To color doppler image the prostate: that is the question. . *Radiology.* , 1995. 195(1): p. 11-13.
- (9) Moskalik, A., et al., Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer. . *Urology.* , 2001. 57(6): p. 1128- 1132.
- (10) *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*
- (11) 117. Almagro, A.A., Diagnóstico precoz de cáncer de próstata. . *Españolas.*, 1994. 18: p. 541-547.
- (12) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–7.
- (13) Omlin A, Pezaro C, Mukerji D, et al. Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms. *Eur Urol* 2013;64:300–6
- (14) Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *NEJM.* 1989;321:419–24.
- (15) Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchidectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *NEJM.* 1998;339:1036–42.
- (16) Damber JE. Endocrine therapy for prostate cancer. *Acta Oncol* 2005;44:605–9
- (17) Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88:2989–94.
- (18) Scher HI, Chung LW. Bone metastases: improving the therapeutic index. *Semin Oncol* 1994;21:630–56
- (19) CARTER, H.B.; PEARSON, J.D.; METTER, J.E. y cols.: "Longitudinal evaluation of prostate specific antigens levels in men with and without prostate disease". *JAMA* 267: 2215, 1992.
- (20) Carlos Lorente et al. PSA doubling time as a new diagnostic and prognostic method for prostate cancer. *Arch Esp. urol.* Vol.59 no.10 dic 2016
- (21) D´AMICO, A.V.; CHEN, M.; ROEHL, K.A. y cols.: "Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy". *N. Engl. J. Med.*, 351: 125, 2004.

(22) D'AMICO, A.V.; HANKS, G.E.: "Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer". *Cancer*, 72: 2638, 1993.

(23) FREEDLAND, S.J.; HUMPHREYS, E.B.; MANGOLD, L.A. y cols.: "Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy". *JAMA*, 294: 433, 2005.

(24) Betsan M. Thomas et al. Time to prostate specific antigen (PSA) nadir may predict rapid relapse in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) receiving docetaxel chemotherapy. *Med Oncol*. 2013 30:719

(25) Tannock I, de Wit R, Berry WR et al for the TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer 2004; 351:1502–1512

(26) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *NEJM*. 2011;364:1995–2005.

(27) Scher HI, Fizazi K, Saad F et al AFFIRM Investigators. *NEJM* 2012; 367(13):1187-97.

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

(29) Higano CS, Schellhammer PF, Small E, et al. Integrated data from 2 randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009;115(6):3670–9.

(30) Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol* 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 30(18)

(31) 1. Kelly WM, Scher HI, Mazumdar M, et al: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11:607-615, 1993

(32) 1. Kelly WM, Scher HI, Mazumdar M, et al: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11:607-615, 1993

(33) Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al: Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 16:1835-1843, 1998

(34) Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, et al: Posttherapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:244-251, 1999

(35) Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, et al: Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: Results of Intergroup 0159, Cancer and Leukemia Group B 9480. *J Clin Oncol* 20:3369-3375, 2002

(36) Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):591–8.

(37) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *NEJM*. 2011;364:1995–2005.

(38) Scher HI, Fizazi K, Saad F et al AFFIRM Investigators. *NEJM* 2012; 367(13):1187-97.

(39). Porcaro AB, Sava T, Merlin F, et al. Hormone refractory metastatic prostate cancer: does PSA halving time during docetaxel treatment have a prognostic role. *Eur Urol*. 2008;7(3):231.

- (40) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–54.
- (41) Higano CS, Schellhammer PF, Small E, et al. Integrated data from 2 randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009;115(6):3670–9.
- (42) Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):591–8.
- (43) Park YH, Hwang IS, Jeong CW, Kim HH, Lee SE, Kwak C. Prostate specific antigen half-time and prostate specific antigen doubling time as predictors of response to androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *J Urol*. 2009;181:2520–4.
- (44) Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2002;168:995–1000.
- (45) Morote J, Trilla E, Esquana S, Abascal JM, Raventos J. Nadir prostate specific antigen best predicts the progression to androgen-independent prostate cancer. *Int J Cancer*. 2004;108:877–81.
- (46) Benaim EA, Pace CM, Lam PM, Roeborn CG. Nadir prostate specific antigen as a predictor of progression to androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 2002;59:73–8.
- (47) Huang SP, Bao BY, Wu MT, et al. Impact of prostate-specific antigen (PSA) nadir and time to PSA nadir on disease progression in prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Prostate*. 2011;71:1189–97.
- (48) . Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:516–21.
- (49). Porcaro AB, Sava T, Merlin F, et al. Hormone refractory metastatic prostate cancer: does PSA halving time during docetaxel treatment have a prognostic role. *Eur Urol*. 2008;7(3):231.