



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**FACTORES PRONÓSTICO Y PREDICTIVOS PARA
SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE
PROGRESIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE
PRÓSTATA AVANZADO Y METASTÁSICO DEL AÑO
2013 A 2014 EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ NUTES

ASESOR DE TESIS:

DRA. GEORGINA GARNICA JALIFFE

MEDICO ADSCRITO AL SERIVIO DE QUIMIOTERAPIA DEL HGM

TUTOR DE TESIS:

DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE QUIMIOTERAPIA DEL HGM



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS DE AUTORIZACION

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO

JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

DR. MARIO ESCOBAR GOMEZ

TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ONCOLOGIA MEDICA UNAM

DRA. GEORGINA GARNICA JALIFFE

ASESOR DE TESIS

DR. JESUS MIGUEL LAZRO LEON

TUTOR DE TESIS

DEDICATORIAS:

A mi madre María del Pilar ya que gracias a su amor e inmensurable esfuerzo como madre, me ha sabido conducir por el bien y ha hecho de mí una mejor persona, lo cual ha contribuido en mi formación profesional

A mi padre Martiniano quien ahora me cuida desde el cielo, ya que me dejó valiosas enseñanzas para hacerle frente a la vida

A mis hermanos Hilda, Daniel y Araceli por su apoyo incondicional

A mi familia ya que gracias a ellos he podido ser un mejor ser humano y un mejor médico con el paso del tiempo

AGRACEDIMIENTOS:

Al Hospital General de México y al equipo de médicos de la unidad de quimioterapia, en especial al Dr. Jesús Miguel Lázaro León por abrirme las puertas, y así, poder concluir mi formación como Oncólogo Médico

A los pacientes ya que son la materia prima y fundamental, además de ser una inspiración para el desarrollo como profesionales

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	06
1.1 Epidemiología	06
1.2 Factores de riesgo	07
1.3 Histología.....	08
1.4 Clasificación de Gleason	08
1.5 Carcinogenesis y subclasificación molecular.....	09
1.6 Cuadro clínico y diagnóstico	11
1.7 Estadificación y Riesgo.....	12
1.8 Tratamiento de la enfermedad avanzada y metastásica.....	13
1.8.1 Tratamiento hormonal en enfermedad hormonossensible	13
1.8.2 Tratamiento de la enfermedad metastásica resistente a la castración	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. HIPOTESIS	17
4. OBJETIVOS	18
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
5.1 Diseño de la investigación y tipo de estudio.....	19
5.2 Población objetivo.....	19
5.3 Criterios de Selección.....	19
5.4 Técnicas.....	20
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
7. RESULTADOS	22
7.1 Análisis de resultados.....	24
8. DISCUSIÓN	26
9. CONCLUSIONES	29
10. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	30
11. BIBLIOGRAFÍA	31
12. ANEXOS	34

FACTORES PRONÓSTICO Y PREDICTIVOS PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO Y METASTÁSICO DEL AÑO 2013 A 2014 EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

1. INTRODUCCION.

1.1 Epidemiología

A nivel mundial el cáncer de próstata representa la segunda causa más frecuente de cáncer en hombres. Se estiman 1.1 millones de casos diagnosticados en el año 2012, el 70% de los casos ocurren en países desarrollados contribuyendo con el 15% de todas las neoplasias. Se estimaron 307 000 muertes cáncer de próstata en año 2012, posicionándolo como la quinta causa de muerte por cáncer en el hombre, lo cual corresponde al 6.6% del total de las muerte por cáncer. ¹

En los Estados Unidos, se estiman cerca de 180 900 casos de cáncer de próstata para el año 2016, lo cual contribuye con el 21.5% de todas las neoplasias y se espera que 26 120 hombres morirán por esta causa, lo cual representa el 8.3% de todas las muertes por cáncer. ²

En México la tasa de incidencia es de 19.5 por 100 000 habitantes, lo cual ha representado un incremento del 33.5% para el año 2008. En el año 2006 se registraron 7 403 casos de cáncer de próstata, contribuyendo con el 6.97% del total de neoplasias, En cuanto a mortalidad, se registraron 5 153 defunciones lo cual representa en promedio, el 12.5% de las muertes por cáncer en hombres, por lo tanto esta neoplasia es la segunda causa de muerte, después del cáncer de pulmón. ³

1.2 Factores de riesgo

Los únicos factores de riesgo bien establecidos para cáncer de próstata son la edad, antecedentes familiares y la raza.⁴

La incidencia del cáncer de próstata incrementa con la edad a partir de los 40 años, la prevalencia se incrementa a lo largo de la vida hasta llegar a ser de un 50 a 60% a la edad de 90 años.⁵

En cuanto a los antecedentes familiares, el riesgo de padecer cáncer de próstata se incrementa al doble si se tienen un familiar de primer grado con este padecimiento, y se incrementa hasta cuatro veces si además fue diagnosticado antes de los 60 años de edad. No obstante, los factores familiares juegan un papel en el desarrollo de cáncer de próstata en solo un 11%. En gemelos monocigotos el riesgo es del 50% a lo largo de la vida. La alta incidencia en la población Afroamericana, apoya factores genéticos como un factor determinante en la variación del riesgo en los distintos grupos poblacionales.⁶

La predisposición genética puede resultar de mutaciones raras altamente penetrantes, variantes genéticas que confieren bajo riesgo, o de combinaciones de ambas. Se ha identificado predisposición genética para cáncer de próstata en el gen HOXB13 variante G84E el cual tiene alta penetrancia, y es frecuente en paciente con cáncer de próstata familiar de inicio temprano, sin embargo contribuye solo con el 0.1% de todos los casos.⁷

Se han descrito más de 70 alelos de riesgo (polimorfismos de un solo nucleótido) asociados a cáncer de próstata, por lo general son de baja penetrancia y pocos de ellos se asocian con variantes agresivas o letales. La primera región identificada fue en el cromosoma 8q24, y es la que tiene el mayor número de variantes. Esta puede afectar la expresión del oncogen *c-MYC*, el cual está asociado con una gran variedad de tumores. Hasta el 30% del riesgo familiar se debe a estos polimorfismos de un solo nucleótido.⁸

Los hombres menores de 65 años portadores de mutaciones germinales en BRCA2, tiene un riesgo de hasta 8.6 veces más para desarrollar cáncer de próstata de inicio temprano, el cual se asocia con puntuaciones altas de Gleason, es agresivo, letal y de mal pronóstico. La incidencia de estas mutaciones es hasta del 5%. BRCA1 confiere un riesgo de solo 3.4 veces más, con una menor incidencia (0.44%).^{9, 10, 11}

1.3 Histología

Más del 95% de los tumores malignos de la próstata son adenocarcinomas que surgen en el epitelio acinar y ductal proximal. Por lo general son multifocales, heterogéneos y tienen patrones papilar, cribiforme, comedo o acinar. Una característica del cáncer de próstata es la pérdida de células basales, por lo tanto las tinciones para células basales son negativas, también hay pérdida de p63, y tinción positiva para alfa-metilacil-CoA rasemasa la cual se encuentra sobrerregulada en el cáncer de próstata.¹²

1.4 Clasificación de Gleason

Es sistema de clasificación de Gleason tiene implicaciones pronosticas y evalúa la arquitectura de las células malignas. Se describen cinco patrones que van desde el 1, bien diferenciado (discreta formación de glándulas); hasta el 5, pobremente diferenciado (pérdida total de la arquitectura). El cáncer de próstata tiende a ser heterogéneo pudiendo encontrar dos o tres patrones diferentes dentro de la misma glándula prostática. La puntuación de Gleason se obtiene de la suma del patrón primario (el que ocupa la mayor parte de la glándula) y del patrón secundario. Si existe un tercer patrón se elige el predominante como primario y el de mayor grado como el secundario. Se requieren al menos 10 biopsia de la próstata que van desde el vértice derecho e izquierdo, las zonas medial, basal y periférica. Se asigna la clasificación de Gleason del cilindro de biopsia que contenga más tejido. El 25 a 50% de los tumores son de bajo grado (Gleason 3+3= 6); 40

a 70% de grado intermedio (Gleason 3+4 o 4+3= 7); y 5 a 10% son de alto grado (Gleason 8 a 10). Los tumores que surgen en la zona de transición de la próstata, tienden a tener un Gleason bajo a diferencia de los que se originan en la zona periférica, con una menor probabilidad de extensión a las vesículas seminales o ganglios linfáticos. Actualmente se describen 5 grupos de acuerdo al puntaje de Gleason: Grupo 1 (Gleason ≤ 6), Grupo 2 (Gleason 3+4= 7), Grupo 3 (Gleason 4+3= 7) Grupo 4 (Gleason 4+4 o 3+5 o 5+3 = 8), Grupo 5 (Gleason 9 a 10). Cada uno de ellos tiene implicaciones pronosticas en cuanto a supervivencia libre de recurrencia bioquímica, teniendo una menor recurrencia bioquímica y mejor pronóstico los del grupo uno, y una mayor recurrencia y peor pronóstico los del grupo 5.^{13, 14}

1.5 Carcinogenesis y subclasificación molecular

Actualmente, y gracias al Atlas de Genoma del Cáncer, existen datos suficientes que apoyan que los reordenamientos genómicos juegan un papel importante en la carcinogénesis de la próstata. De acuerdo a esto se ha podido dividir al cáncer de próstata en dos subtipos moleculares, aquellos que tiene reordenamiento que involucra la fusión de los genes TMPRSS2 – ERG* (ETS positivos: ERG, ETV1, ETV4 y FLI1) y aquellos que carecen de esta fusión (ETS negativos). Los reordenamientos TMPRSS2 – ERG (ETS positivos) representan el 40 a 50% de las alteraciones moleculares en los tumores prostáticos, estos tienen afección de las vías de PI3K, p53 y deleciones de PTEN. Estos reordenamiento ETS se han identificado en las neoplasias prostáticas intraepiteliales de alto grado lo cual parece ser un evento temprano en la carcinogénesis del cáncer de próstata. Así mismo se ha observado que los pacientes con reordenamiento ETS positivos tienen un peor pronóstico, con tumores más agresivos, y de presentación a edades tempranas.

*TMPRSS2: Proteasa transmembranal, serina 2. ERG: Oncogén homólogo (aviar) del virus de la eritroblastosis aviar E26 v-ets. ETS: Factores de transcripción de la familia de transformación específica E26 (ERG, ETV1, ETV4, FLI1)

Las alteraciones moleculares ETS negativos tienen deleciones de SPOP/CHD1, sobreexpresión SPINK1, mutaciones en FOXA1 y en IDH1. Los pacientes con reordenamiento ETS negativos, que tiene mutaciones puntuales en SPOP representan el 5 a 15%. Estos tumores tienen deleciones somáticas recurrentes en 5q21 en el locus *CHD1*, el cual es una enzima remodeladora de cromatina dependiente de ATP; esta deleción se encuentra en el 5 a 10% de los tumores prostáticos. Estas mutaciones se han encontrado en las neoplasias intraepiteliales de alto grado y probablemente sean eventos tempranos en la historia natural del cáncer de próstata; así mismo se ha demostrado que previenen la degradación de factores oncogénicos como el receptor de andrógenos, lo cual se correlaciona con una alta actividad transcripcional del receptor. Se ha demostrado que SPOP regula la reparación de la ruptura de doble cadena del DNA, está asociado con una alta inestabilidad genómica, y por lo tanto hay una mayor sensibilidad los agentes que dañan el DNA como los inhibidores de la Poli (ADP-Ribosa) polimerasa. Los pacientes con sobreexpresión de *SPINK1* representan alrededor del 10%, y se ha observado que tiene recurrencia bioquímica en un periodo de tiempo muy corto, así mismo es un predictor de recurrencia y se asocian a puntajes de Gleason altos en pacientes Afro-Americanos. Las mutaciones en FOXA1 se presentan el 4% de los tumores prostáticos y se asocian con una alta actividad transcripcional del receptor de andrógeno. Finalmente las mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) son las más raras, se produce un fenotipo metilador lo cual incrementa la producción del oncometabolito 2-hidroxiglutarato. Finalmente se han propuesto siete clases moleculares: que involucran fusión, 1) ERG (46%), 2) ETV1 (8%), 3) ETV4 (4%), o 4) FLI1 (1%) y que involucran mutaciones, 5) SPOP (11%), 6) FOXA1 (3%) y 7) IDH1 (1%).^{15, 16,17, 18}

1.6 Cuadro clínico y diagnóstico

Los síntomas más frecuentes que surgen en varones mayores de 40 años sin obstrucción urinaria, con vaciamiento incompleto de la vejiga, nicturia, disminución del calibre de la chorro urinario, aunque estos síntomas pueden deberse a hiperplasia prostática benigna, se debe realizar oportunamente un examen digital de la próstata y determinación de antígeno prostático específico (PSA: prostate-specific antigen) . En enfermedad localizada puede haber dolor pélvico o perianal, disfunción eréctil o hematuria. En enfermedad metastásica puede haber dolor óseo, fracturas patológicas, anemia o pancitopenia por infiltración a la medula ósea. ¹⁹

El punto de corte del PSA para indicar una biopsia es de 3 ng/ml, una elevación aislada se debe confirmar 2 a 3 meses después, antes de continuar con la toma de biopsia y estadificación. La probabilidad de cáncer es del 15 a 20% en hombres con exploración digital normal y PSA entre 2.5 a 4 ng/ml. Con niveles de PSA entre 4 a 10 ng/ml, la probabilidad es del 20 al 30%. Si el PSA es mayor a 10 ng/ml, el 60% tendrá cáncer confirmado en una biopsia. El PSA se eleva con la edad por el incremento de volumen prostático asociado con hipertrofia prostática benigna. El PSA debe ser <2.5 ng/ml en hombres de 40 a 49 años, < 3.5 ng/ml de los 50 a 59 años, < 4.5 ng/ml de los 60 a 69 años y < 6.5 de los 70 a 79 años. Se sabe que los tumores pobremente diferenciados producen una menor cantidad de PSA por gramo, que los tumores bien diferenciados, sin embargo altos niveles de PSA indican una mayor extensión tumoral. ^{20, 21}

Una vez que se tiene sospecha de cáncer de próstata por un examen digital sospecho y un PSA elevado, se procede a realizar una serie de biopsias de la glándula prostática, al menos 10 a 12, guiadas por ultrasonido transrectal. La probabilidad de una biopsia positiva depende nivel de PSA y los hallazgos de la exploración digital. Cuando el examen digital es positivo la probabilidad es del 5% con un PSA < 2ng/ml, del 20% con un

PSA de 2 a 4ng/ml, del 45% con un PSA de 4 a 10 ng/ml y > al 75% con un PSA >10ng/ml.^{22, 23}

La mayoría de los pacientes con tumores localizados a la próstata no requieren estudios para descartar metástasis (tomografía o gammagrama óseo). Solo están indicados en pacientes con tumores pobremente diferenciados (Gleason 8 a 10) o APE > 20 ng/ml, lesiones localmente avanzadas (T3 o T4) o con síntomas sugestivos de enfermedad metastásica. La resonancia magnética es más sensible que el examen digital, ultrasonido transrectal, y la tomografía para detectar extensión extraprostática e invasión a las vesículas seminales. Es de gran utilidad en la evaluación preoperatoria en pacientes con cáncer de próstata aparentemente localizados.²⁴

1.7 Estadificación y riesgo

Los tumores de la próstata se estadifican utilizando la clasificación TNM. EC I (T2a, APE < 10, Gleason ≤ 6), EC IIa (T2b, APE 10 a 20, Gleason ≤ 7), EC IIb (T2c, APE ≥ 20, Gleason ≥ 8), EC III (T3a y b), ECIV (T4, N1, M1).²⁵

El cáncer de próstata localizado, por definición se encuentra confinado al órgano y se pueden dividir en tres categorías de riesgo de acuerdo a la clasificación D'Amico, esta predice el riesgo de recurrencia por falla del PSA después del tratamiento del tumor primario con prostatectomía radical, radioterapia externa o radiación intersticial (implante) con o sin deprivación de andrógenos neoadyuvante. Bajo riesgo (T1c – T2a, APE ≤ 10, Gleason ≤ 6), riesgo intermedio (T2b, APE 10 a 20, Gleason 7), riesgo alto (T2c, APE >20, Gleason ≥ 8).²⁶

1.8 Tratamiento de la enfermedad avanzada y metastásica

1.8.1 Tratamiento hormonal en enfermedad hormonosensible

El núcleo principal del tratamiento en el cáncer de próstata avanzado es depletar el nivel de andrógenos o inhibir la señalización a través del receptor de andrógenos (RA). Huggins y Hodges demostraron que la orquiectomía o la administración exógena de estrógenos inducen regresión tumoral y alivian los síntomas de la enfermedad. Se demostró el papel paliativo de la adrenalectomía en pacientes que tenían progresión de la enfermedad después de la orquiectomía. Con este conocimiento se introdujeron los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y la primera generación de inhibidores enzimáticos de la biosíntesis adrenal de esteroides (aminoglucocorticoides y ketoconazol). Posteriormente se introdujeron los antiandrógenos no esteroideos que bloquean la unión de los andrógenos con su receptor.¹⁹

La terapéutica inicial en la enfermedad metastásica hormonosensible se basa en el bloqueo androgénico total o máximo (BAT), mediante la supresión androgénica (SA) farmacológica o castración quirúrgica, aunado al uso de antiandrógenos como la bicalutamida, nilutamida, flutamida y ciproterona. La supervivencia a 5 años con el BAT es de 25.4% versus 23.6% comparada con el uso SA sola. Se observa una ganancia del 2 a 3% para el BAT con el uso nilutamida y flutamida (27.6% con BAT vs 24.7% con SA; $p=0.005$). Sin embargo los resultados no son favorables para el uso de ciproterona, con la cual hay una disminución del 3% en la supervivencia a 5 años. Al comparar bicalutamida versus flutamida ambos en combinación con un análogo de LHRH, hubo una tendencia no significativa a favor de bicalutamida para el tiempo a la progresión y muerte (97 y 180 semanas vs 77 y 148 semanas respectivamente). El hazard ratio para el tiempo a la progresión con bicalutamida versus flutamida fue 0.93 (IC 95% 0.79 – 1.10, $p=0.41$) y para la supervivencia fue de 0.87 (IC 95% 0.72 – 1.05, $p=0.15$).^{27, 28}

1.8.2 Tratamiento de la enfermedad metastásica resistente a la castración

La enfermedad resistente a castración se define por la elevación de APE a pesar de tener niveles de testosterona en rangos de castración (< 50 ng/dL), en este punto existen varias opciones de tratamiento, como los inhibidores de síntesis periférica de andrógenos (abiraterona, ketoconazol y esteroides), antiandrógenos de segunda generación (enzalutamida) y citotóxicos (docetaxel, cabazitaxel y mitoxantrona).⁶

En el estudio TAX-327 se comprobó que docetaxel 75 mg/m² cada 21 días mejora la supervivencia comparado contra mitoxantrona 12mg/m² cada 21 días (HR 0.76, IC 95%, 0.62 – 0.94; p= 0.009) y docetaxel semanal 30mg/m² (HR 0.91, IC 95%, 0.75 – 1.11; p= 0.36). La mediana de supervivencia fue de 18.9, 17.4 y 16.5 meses, respectivamente. Así mismo con disminución del APE mayor al 50% (p= < 0.001) y del dolor óseo (p= 0.01) con el uso de docetaxel.²⁹ La dosis de docetaxel de 60 mg/m² cada 21 días más estramustina utilizada en el estudio SWOG-9916 también demostró beneficio en supervivencia (17.5 docetaxel/estramustina vs 15.6 meses mitoxantrona, p= 0.02); al comprar los resultados con el TAX-327, se observa que la estramustina solo agrega toxicidad.³⁰ A la progresión con docetaxel, se puede utilizar cabazitaxel 25 mg/m² cada 21 días, el cual demostró beneficio en supervivencia global en el estudio TROPIC al compararlo contra mitoxantrona (15.1 meses vs 12.7 meses respectivamente), con una reducción en el riesgo de muerte del 30% (HR0.70; IC 95% 0.59 – 0.83, p<0.0001).³¹

Otro fármaco utilizado en enfermedad resistente a castración es la abiraterona, un potente inhibidor de CYP17A1, por lo tanto inhibe la síntesis periférica de andrógenos esteroides a nivel suprarrenal. Es eficaz en pacientes previamente tratados con docetaxel, así como en pacientes que no han recibido quimioterapia. El uso de abiraterona 1000 mg/día vía oral, después de progresar a docetaxel demostró beneficio en supervivencia en el estudio COU-AA-301, 15.8 meses con abiraterona versus 11.2 meses con placebo

(HR 0.74; IC 95% 0.64 – 0.86; $p < 0.0001$). También se ha demostrado beneficio con abiraterona en pacientes que no han recibido quimioterapia. En el estudio COU-AA-302 la supervivencia global media fue de 34.2 meses en el grupo de abiraterona versus 30.3 meses en el grupo placebo (HR 0.81; IC 95 0.70 – 0.93; $p = 0.003$).^{32, 33, 34}

La enzalutamida es un antiandrógeno de segunda generación con actividad en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Se ha probado su eficacia en pacientes que ha recibido docetaxel y en pacientes no aún no ha recibido quimioterapia. En el estudio AFIRM se comparó enzalutamida 160 mg/día vía orla versus placebo en pacientes que había progresado a docetaxel, la supervivencia global media fue de 18.4 meses con ezalutamida vs 13.6 meses con placebo (HR 0.63; IC 95%, 0.53 – 0.75; $p < 0.001$). En el estudio PREVAIL se dio enzalutamida a pacientes que no habían recibido previamente docetaxel, se obtuvo una reducción del riesgo de muerte del 29% (HR 0.71; IC 95% 0.60 a 0.84; $p = < 0.001$), así mismo hay una disminución en el riesgo de progresión radiográfica.^{35, 36}

Existe controversia sobre la secuencia de tratamiento en cuanto a dar primero abiraterona y después enzalutamida o viceversa. Hay evidencia de que las respuestas son mínimas y de una corta duración con cualquiera de las secuencias, lo cual sugiere resistencia cruzada de ambos medicamentos. Se ha encontrado que la variante 7 del receptor de andrógeno (ARV7) se asocia con resistencia a enzalutamida y a abiraterona.^{37, 38, 39, 40, 41}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál son los factores pronóstico y predictivos para supervivencia global y libre de progresión en el paciente con cáncer de próstata avanzado y metastásico en el año 2013 y 2014 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” ?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata es la segunda causa de cáncer en el hombre por lo que es importante determinar cuáles son los factores que predicen una mayor supervivencia global y libre de progresión entre cada una de las diferentes líneas de tratamiento que tenemos disponibles en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para poder ofrecer la mejor estrategia terapéutica a este grupo de pacientes.

3. HIPOTESIS

Existen factores pronósticos y predictivos (escala de Gleason, PSA, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, albumina, linfocitos y hemoglobina) que se correlacionan con menor o mayor supervivencia global y libre de progresión en el paciente con cáncer de próstata avanzado y metastásico.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer los factores pronóstico y predictivos para supervivencia global y libre de progresión en el paciente con cáncer de próstata avanzado y metastásico en el año 2013 y 2014 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Evaluar los factores clínicos, patológicos y bioquímicos que impactan en la supervivencia global y libre de progresión
2. Establecer si la escala de Gleason y lo niveles de PSA, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, albumina, hemoglobina y linfocitos se correlacionan con una menor o mayor supervivencia libre de progresión
3. Determinar la duración en supervivencia libre de progresión entre cada una de las diferentes líneas de tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata con enfermedad metastásica y recurrente
4. Identificar qué factores influyen en la duración de la respuesta al tratamiento
5. Establecer la mejor secuencia de tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente
6. Identificar las características de los pacientes que se benefician de iniciar quimioterapia en forma temprana

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

El tipo de estudio que se realizó es retrospectivo, no experimental, descriptivo, correlacional, explicativo y transversal

5.2. POBLACIÓN OBJETIVO.

Pacientes con cáncer de próstata tratados en el Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga"

5.3. MÉTODO DE MUESTREO

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de Inclusión:

1. Diagnóstico confirmado de cáncer de próstata
2. Seguimiento completo
3. Expediente completo.

Criterios de No Inclusión:

1. Pérdida del seguimiento
2. Expediente incompleto.

Criterios de Salida

1. Datos insuficientes para el análisis final

5.4 TÉCNICAS

Se realizó un estudio retrospectivo, no experimental, descriptivo, correlacional, explicativo y transversal en el periodo comprendido del año 2013 a 2014 en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. Se excluyeron aquellos que no contaban con datos completos en el expediente. Se evaluó la edad media, el nivel de antígeno prostático específico, el grado tumoral (escala de Gleason), la etapa clínica (TNM), el tipo de tratamiento recibido, y factores bioquímicos asociados a mejor supervivencia libre de progresión entre las distintas líneas de tratamiento.

Se realizó un análisis de varianzas (anova) para probar la igualdad de medias en cada una de las variables analizadas: escala de Gleason, PSA, niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), hemoglobina (Hb), albumina y linfocitos

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este estudio no se realizaron consideraciones éticas ya que fue un estudio retrospectivo, no experimental

7. RESULTADOS

Se realizó una revisión de 90 expediente de pacientes con cáncer de próstata atendidos entre los años 2013 a 2014, de los cuales 61 expediente fueron seleccionados para realizar el análisis final. La edad media de presentación del cáncer de próstata fue de 66 años; contribuyendo en el con el 65% de total, entre las edades de 60 a 79 años. El 61% de los pacientes tenían un Gleason ≥ 8 y el 74% un PSA ≥ 20 ng/ml. Encontramos en etapas localizadas al 28%, enfermedad localmente avanzada al 13% y con enfermedad metastásica a casi a un 60% de los pacientes. El sitio de metástasis más frecuente fue a nivel óseo en un 46% de los casos (Tabla 1).

En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes, un 49% recibió radioterapia más bloqueo androgénico y el 51% recibió solo bloqueo androgénico. La castración química fue la principal forma de supresión androgénica y el uso de gosereline se realizó en el 52% de los pacientes, en el 25% se realizó orquiectomía (Tabla 2). Hubo un total de 25 pacientes con enfermedad localizada, de estos, 23 (38%) recibieron tratamiento local al primario. Treinta y seis pacientes (59%) testaban etapa clínica IV de forma inicial. De los pacientes con enfermedad localizada 8 tuvieron progresión e iniciaron al menos una segunda línea de tratamiento. De los pacientes con enfermedad metastásica 30 presentaron progresión y al menos 22 de ellos iniciaron una segunda línea de tratamiento.

De los pacientes que solo recibieron BAT, 29 de ellos recibieron bicalutamida con un promedio de 70 semanas como periodo libre de progresión; en segunda línea 13 pacientes recibieron nilutamida con un periodo libre de progresión de 28 semanas; en tercera línea 6 pacientes recibieron ketoconazol con un periodo libre de progresión de 20 semanas, 6 pacientes recibieron docetaxel en los cuales el periodo libre de progresión fue de 36 semanas y en cuarta línea, 4 pacientes recibieron docetaxel con un periodo libre de progresión de 19 semanas (Tabla 3).

De los pacientes que recibieron radioterapia más bloqueo androgénico, 30 de ellos recibieron bicalutamida con un periodo libre de progresión de 102 semanas, en segunda línea 7 pacientes recibieron nilutamida con 22 semanas libres de progresión y 4 pacientes recibieron una tercera línea con ketoconazol y 22 semanas libres de progresión (Tabla 4).

7.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis de varianzas (anova) para probar la igualdad de medias en cada una de las variables analizadas: edad, escala de Gleason, PSA, niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), hemoglobina (Hb), albumina y linfocitos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.05$ para DHL, FA, linfocitos y PSA en el total de la población y en pacientes con etapa clínica IV. Para pacientes con enfermedad localizada y localmente avanzada se encontró una $p < 0.05$ para DHL, FA, Albumina y PSA. Concluyendo que estas variables pueden predecir que pacientes tendrán una progresión rápida o una progresión lenta (Tablas 5, 6 y 7)

TABLA 5. TOTAL DE PACIENTES

	PROGRESIÓN RAPIDA < DE 12 MESES	PROGRESIÓN LENTA > 12 MESES	P (IC 95%)
N	15	37	
EDAD	64,9	66,8	--
DHL	208,0	153,6	< 0.05
FA	319,2	92,7	< 0.05
ALBUMINA	3,9	4,0	--
Hb	13,3	14,5	--
LINFOS	2.215,5	2.138,4	< 0.05
PSA	607,2	1.121,9	< 0.05

TABLA 6. PACIENTES EN ETAPA CLINICA IV

	PROGRESIÓN RAPIDA < DE 12 MESES	PROGRESIÓN LENTA > 12 MESES	P (IC 95%)
N	13	15	
EDAD	63,0	66,9	--
DHL	215,4	143,8	< 0.05
FA	355,4	124,1	< 0.05
ALBUMINA	3,9	3,9	--
HB	13,4	13,6	--
LINFOS	2.218,4	1.938,7	< 0.05
PSA	654,2	2.694,2	< 0.05

TABLA 7. ETAPAS CLINICAS LOZALIZADAS Y LOCALMENTE AVANZADAS

	PROGRESIÓN RAPIDA < DE 12 MESES	PROGRESIÓN LENTA > 12 MESES	P (IC 95%)
N	2	22	
DHL	178,5	158,3	< 0.05
EDAD	77,5	66,7	
FA	156,0	77,0	< 0.05
HB	12,9	15,1	
ALBUMINA	3,7	4,1	< 0.05
LINFOS	2.200,0	2.279,4	
PSA	301,4	49,9	< 0.05

8. DISCUSION

La edad media de nuestros pacientes fue de 66 años, 16% tuvieron N+, 60% tuvieron M+ y la mediana de PSA fue de 39 ng/mL, estos son resultados muy similares a los pacientes incluidos en el estudio STAMPEDE con edad media de 65 años, enfermedad M+ en 61% y N+ en 15%.⁴²

El tratamiento estándar inicial del cáncer de próstata avanzado desde años 1940s ha sido con bloqueo hormonal, reservando el tratamiento con quimioterapia para pacientes resistentes a la castración. Actualmente hay evidencia de que el agregar docetaxel al tratamiento estándar de bloqueo hormonal en forma inicial, prolonga la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata hormonosensibles. La supervivencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico es de aproximadamente 3 años (36 meses) y la supervivencia ganada con docetaxel es de alrededor de 2.5 meses al compararlo con mitoxantrona en pacientes resistentes a la castración, lo cual se demostró en estudio TAX327.²⁹

En el estudio CHARTED se aleatorizaron 790 pacientes a dos brazos de tratamiento, uno en el cual los pacientes con cáncer de próstata avanzado recibieron el tratamiento estándar con BAT y otro en el cual recibieron BAT mas docetaxel 75 mg/m² por 6 ciclos en forma inicial. La supervivencia global fue de 57.6 meses con BAT mas docetaxel en comparación con 44.0 meses de los que solo recibieron BAT (HR 0.61, IC 95% 0.47 a 0.80; p < 0.001), lo cual significo una ganancia de 13.6 meses al agregar quimioterapia en forma temprana. Los principales efectos adversos grado 3/4 fueron neutropenia (12.1%), neutropenia febril (6.1%), e infección con neutropenia (2.3%).⁴³

En el estudio STAMPEDE se incluyeron 2962 pacientes con enfermedad de alto riesgo, localmente avanzada, metastásica o recurrente, lo cuales se aleatorizaron a cuatro

brazos de tratamiento; el primero para recibir BAT, el segundo BAT mas ácido zoledronico, el tercero BAT mas docetaxel 75 mg/m² por 6 ciclos y el cuarto BAT mas docetaxel mas ácido zoledronico. La supervivencia global fue de 71 meses para quienes recibieron BAT, 81 meses los que recibieron BAT mas docetaxel (HR 0.78, IC 95% 0.66 – 0.93; p = 0.006), y 76 meses para BAT+docetaxel+acido zoledronico (HR 0.82, IC 95% 0.69 – 0.97; p = 0.022). Esto se traduce en una ganancia de 10 meses en el grupo que recibió quimioterapia en forma temprana. Hasta el 52% de los pacientes que recibieron docetaxel experimentaron toxicidad grado 3 o mayor, la neutropenia y neutropenia febril fueron las principales toxicidades.⁴²

Se tiene la hipótesis de que subpoblaciones de células tumorales podrían carecer del receptor de andrógeno en forma inicial, y por lo tanto ser resistentes al BAT, lo cual ha alentado a la combinación de BAT más docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico vírgenes al tratamiento hormonal. Al parecer, el grupo de pacientes que más se benefician de agregar docetaxel, son aquellos con un gran volumen tumoral (metástasis viscerales, más de 4 lesiones óseas con una o más metástasis fuera de la columna vertebral y la pelvis); la magnitud de la supervivencia global en los estudios CHARTED y STAMPEDE en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica es considerable; 13.6 y 15 meses respectivamente.⁴⁴

Pese a estos resultados alentadores aún existen preguntas sin responder, ¿Qué grupo de pacientes con enfermedad metastásica se benefician con 6 ciclos de docetaxel de inicio?, ¿Estaremos sobre tratando a este grupo de pacientes? En nuestro estudio nos dimos a la tarea de evaluar variables que predicen una progresión de la enfermedad en menos de un año, esta asociación se pudiera relacionar con un mayor beneficio de dar quimioterapia en forma temprana a este subgrupo de pacientes. Las variables evaluadas fueron la escala de Gleason, PSA, los niveles de deshidrogenasa láctica, fosfatasa

alcalina, hemoglobina, linfocitos y albumina. Observamos que los pacientes que tuvieron progresión en primera y segunda línea hormonales antes de un año se caracterizan por tener Gleason > 7, PSA > 600, deshidrogenasa láctica > 200, fosfatasa alcalina > 300 y solo en enfermedad localizada y localmente avanzada, albumina < a 3.7 en comparación con los pacientes que tardan más de una año en progresar quienes tienen deshidrogenasa láctica < 140, fosfatasa alcalina menor < 70, PSA < 10y niveles de albumina > 4. Probablemente el primer grupo de pacientes sean los que se beneficien de iniciar docetaxel en forma temprana.

9. CONCLUSIONES

Podemos concluir que existen factores pronósticos y predictivos como la escala de Gleason, el nivel de PSA, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, albumina, y linfocitos que pueden discriminar entre los pacientes que tendrán una rápida progresión de su enfermedad (menos de 12 meses) de los que tendrán un progresión más lenta (más de 12 meses); por lo tanto en el grupo de pacientes con las características de progresión rápida podríamos indicar en forma temprana el uso de docetaxel mas bloqueo androgénico y en el grupo de pacientes con características de progresión lenta podríamos retrasar el uso de docetaxel para evitar sobretratamientos y toxicidades. Se requieren estudios prospectivos para validar esta nueva hipótesis.

10. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Este es un estudio retrospectivo en el cual la captura de datos en forma completa es difícil ya que una gran cantidad de pacientes pierden seguimiento o no cuentan con expediente completo.

Dadas las controversias en cuanto al grupo de pacientes que se benefician de iniciar docetaxel en forma temprana, hemos evaluado variables clínico – patológicas que puedan predecir qué grupo de pacientes tendrían mayor beneficio de esta recomendación de tratamiento, sin embargo se requiere un estudio prospectivo para poder hacer válida o descartar esta hipótesis.

11. BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN 2012 (IARC). Section of Cancer Surveillance (13/08/2016).
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 16 (4): 271 – 289.
3. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México. SINAVE. 2011.
4. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J. et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1079 – 1092.
5. Zeigler-Johnson CM, Rennert H, Mittal RD, et al. Evaluation of prostate cancer characteristics in four populations worldwide. *Can J Urol.* 2008; 15 (3): 4056 – 4064.
6. Attard G, Parker C, Eeles RA. et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016; 387: 70–82.
7. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. *N Engl J Med* 2012; 366: 141 – 149.
8. Eeles R, Goh C, Castro E, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2014 Jan;11(1):18-31.
9. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 2015; 161 (5): 1215 – 1228.
10. Mitra A, Fisher C, Foster CS, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer.* 2008; 98 (2): 502 – 507.
11. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (14): 1748 – 1757.
12. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, et al. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361: 955 – 964.
13. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40 (2): 244 - 252.
14. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016; 69 (3): 428 – 435.
15. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature.* 2011; 470 (7333): 214 – 220.
16. Kaffenberger SD, Barbieri EC. Molecular subtyping of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2016; 26 (3): 213 – 218.
17. Boysen G, Barbieri CE, Prandi D, et al. SPOP mutation leads to genomic instability in prostate cancer. *Elife.* 2015; 4. pii: e09207.
18. The Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 2015; 163: 1011–1025.

19. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. 2015. Chapter 68.
20. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of Serum Prostate – Specific Antigen Levels. An Evaluation of Year to Year Fluctuations. *JAMA*. 2003; 289: 2695 – 2700.
21. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men Establishment of Age-Specific Reference Ranges. *JAMA*. 1993; 270 (7): 860 – 864.
22. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239 – 2246.
23. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994; 152: 2031 – 2036.
24. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007; 243 (1): 28 – 53.
25. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010
26. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280(11): 969 – 974.
27. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
28. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final results of a multicentre, double-blind, randomized trial. *British Journal of Urology* 1997; 50: 330 – 336.
29. 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: 1502-1512.
30. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain M, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-1520.
31. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al, for the TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
32. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al, for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005.
33. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al, for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the

- COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–992.
34. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–60.
 35. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al, for the AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–97.
 36. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–33.
 37. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013; 24: 1802–07.
 38. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013; 24: 1807–1812.
 39. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014; 50: 78–84
 40. Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, et al. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol.* 2015; 68 (2): 317- 324
 41. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1028 – 1038.
 42. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163–1177.
 43. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–746.
 44. van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. *BMC Medicine* 2015;13: 304

12. ANEXOS

TABLA 1. Características de pacientes con cáncer de próstata avanzado y metastásica durante el periodo de 2013 y 2014 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”	
Variable	No (%)
Total de Pacientes	61
Edad media	66 años
40 a 49 años	3 (4.91%)
50 a 59 años	14 (22.95%)
60 a 69 años	19 (31.14%)
70 a 79 años	21 (34.42%)
Mayores de 80 años	4 (6.55%)
Gleason ≤ 6	7 (11.47%)
Gleason 7	17 (27.86%)
Gleason ≥ 8	37 (60.65%)
PSA ng/ml	4.19 a 11 870 ng/ml
PSA ≤ 10	7 (11.47%)
PSA 10 a 20	9 (14.75%)
PSA ≥ 20	45 (73.77%)
T1	1 (1.63%)
T2a	2 (3.27%)
T2b	5 (8.19%)
T2c	35 (57.37%)
T3a	6 (9.83%)
T3b	8 (13.11%)
T4	4 (6.55%)
N1	10 (16.39%)
M0	26 (42.62%)
M1a	4 (6.55%)
M1b	28 (45.90%)
M1c	3 (4.91%)
EC I	1 (1.63%)
EC IIA	2 (3.27%)
EC IIB	14 (22.95%)
EC III	8 (13.11%)
EC IV	36 (59.01%)

TABLA 2. Tratamiento en pacientes con cáncer de próstata avanzado y metastásica durante el periodo de 2013 y 2014 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”	
Variable	No (%)
Prostatectomía	4 (6.55%)
RT+BAT	30 (49.18%)
BAT	31 (50.81%)
Supresión Androgénica	
Orquiectomía	15 (24.59%)
Gosereline	32 (52.45%)
Leuprolide	10 (16.39%)
Degarelix	3 (4.91%)

TABLA 3. Supervivencia libre de progresión media en pacientes que recibieron BAT de acuerdo la secuencia de tratamiento (semanas)			
1ra Línea	2da Línea	3ra Línea	4ta Línea
Bicalutamida 29 pac 70 sem	Nilutamida 13 pac 28 sem	Ketoconazol 6 pac 20 sem	Docetaxel 4 pac 19 sem
---	---	Docetaxel 6 pac 36 sem	---

TABLA 4. Supervivencia libre de progresión media en pacientes que recibieron RT/BAT de acuerdo la secuencia de tratamiento (semanas)		
1ra Línea	2da Línea	3ra Línea
Bicalutamida 30 pac 102 sem	Nilutamida 7 pac 22 sem	Ketoconazol 4 pac 22 sem