



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

Reintroducción de docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración posterior a tratamiento inicial con bloqueo hormonal y quimioterapia.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

MÉDICO POSTULANTE:

GALILEO ARTURO GONZÁLEZ CONCHAS

ASESORES DE TESIS:

DRA. MARIA TERESA BOURLON DE LOS RÍOS

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

Ciudad de México, 12 de agosto de 2019.



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.

Título de la tesis:

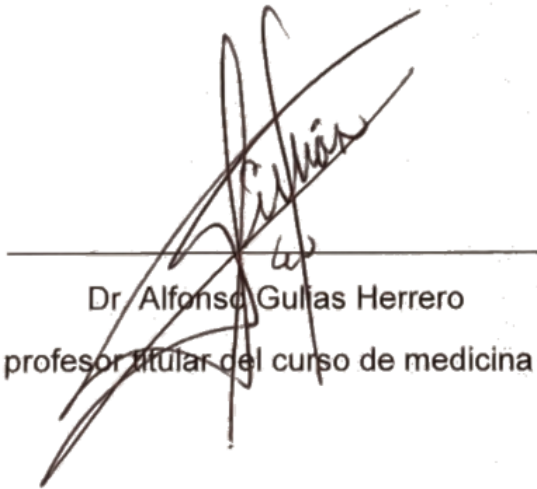
Reintroducción de docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración posterior a tratamiento inicial con bloqueo hormonal y quimioterapia.

Autorizada por:



Dra. María Teresa Bourlon de los Ríos

Tutora, médico adscrito del departamento de hematología y oncología



Dr. Alfonso Gullas Herrero

Tutor, profesor titular del curso de medicina interna



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Jefe de enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SERGIO ZUBIRAN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dedicatoria

A mis padres,

A mis generosos maestros,

Al Instituto que me forjó,

A mis pacientes,

Gracias.

Índice

Resumen	5
Introducción	7
Importancia epidemiológica.....	7
Factores de riesgo, tamizaje y presentación clínica del cáncer de próstata..	8
Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHS).....	8
Terapias de privación androgénica de primera línea en CPHS metastásico..	9
Progresión a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).....	10
Reintroducción de docetaxel en CPRC metastásico.....	12
Justificación	13
Preguntas de investigación	14
Objetivos	15
Pacientes y métodos	16
Resultados	17
Características demográficas.....	17
Respuesta al BH con docetaxel en el escenario metastásico hormonosensible.....	18
Progresión a cáncer de próstata resistente a la castración y reintroducción de docetaxel.....	19
Análisis y discusión	22
Conclusiones	24
Bibliografía	25

Resumen

Introducción: el cáncer de próstata es la principal causa de mortalidad por cáncer en hombres en México y se prevé que su incidencia se duplique para el año 2030. En el país la enfermedad se diagnostica en fase metastásica en el 33% de los casos. La terapia de bloqueo hormonal más docetaxel se considera el estándar de tratamiento inicial en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de alto volumen, tras haber demostrado en ensayos clínicos mejoría en supervivencia. Sin embargo, tras una media de 26 meses los pacientes progresan a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) requiriendo de terapia sistémica de salvamento y a la fecha no existen ensayos clínicos concluyentes que comparen las alternativas disponibles. La reintroducción de docetaxel en CPRC es empleada frecuentemente en el Instituto.

Objetivo: reportar la tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración tratados con reintroducción de docetaxel posterior a la progresión al tratamiento inicial con terapia de bloqueo hormonal más docetaxel.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en los sistemas electrónico y físico de expedientes médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico con progresión a la primera línea de tratamiento con bloqueo hormonal más docetaxel que fueron tratados con reintroducción de docetaxel. El periodo de estudio incluyó enero de 2015 a diciembre de 2017. Se utilizó estadística descriptiva para reportar las características

demográficas y clínicas de la población así como variación porcentual por antígeno prostático específico (APE) y el método de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia libre de progresión.

Resultados: La búsqueda encontró 354 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y 16 pacientes se consideraron elegibles para el análisis. La media de edad al diagnóstico de cáncer de próstata (CP) metastásico fue de 63 años, el nivel de APE promedio fue de 431 ng/ml y la media de ciclos de docetaxel administrados fue de 5.8 (rango 2 – 8 ciclos). Tras el esquema, 16 (100%) de los pacientes lograron una disminución del APE mayor al 50% del valor inicial en algún momento del tratamiento. Al momento del análisis (enero de 2019), trece pacientes (81 %) habían progresado a CPRC tras una media de 41 semanas (rango 7 – 78 semanas). En 8 de los 13 pacientes (62 %) se reintrodujo docetaxel como terapia de salvamento. Tras la reintroducción, tres pacientes (37.5%) presentaron algún grado de reducción de APE y sólo uno (12.5%) presentó una disminución mayor al 50%. Cinco pacientes (62.5%) presentaron progresión de la enfermedad con el esquema de reintroducción con docetaxel tras una media de 32 semanas (rango 7 – 65 semanas).

Conclusiones: en la actualidad no contamos con un tratamiento estándar para pacientes con cáncer de próstata metastásico que progresan a la primera línea de tratamiento con bloqueo hormonal más docetaxel. Los resultados del presente estudio sugieren que la reintroducción de docetaxel ofrece un periodo libre de progresión corto y bajas tasas de respuesta por lo que es necesario explorar otras opciones terapéuticas.

Introducción

Importancia epidemiológica

El cáncer de próstata (CP) es a nivel mundial la segunda causa de muerte por cáncer en hombres[1]. Se estima que uno de cada seis hombres serán diagnosticados con CP a lo largo de su vida y de acuerdo con GLOBOCAN en 2018 se diagnosticaron en el mundo más de 1, 250,000 nuevos casos. En Latinoamérica no se cuenta con un registro sistemático de CP aunque la organización panamericana de la salud (OPS) estima que en la región cada año se diagnostican 400,000 nuevos casos y se registran 80,000 defunciones. En México, en 2018 se diagnosticaron 25,000 nuevos casos, siendo el cáncer no dermatológico con más incidencia y con 6,915 defunciones se ubicó como la causa número uno de mortalidad por cáncer (8.3% del total), superando incluso al cáncer de mama (8.2% del total) [2]. La incidencia de CP ha registrado un aumento sostenido y se prevé que para 2030 se duplique en Latinoamérica [3], por lo que el desarrollo de estrategias de detección oportuna y cobertura médica de tratamientos debe ser considerado como prioridad en las políticas de salud pública. Sin embargo, algunos indicadores sugieren que en esta región el CP está relegado en las campañas de concientización pública, detección oportuna y gastos de salud [4]. En México sólo el 8% de los casos de CP se diagnostican en estadio clínico I y el 33% se diagnostican en estadio clínico IV. Esto contrasta con los datos de Estados Unidos, en donde el 38% se detecta en estadio clínico I y sólo el 5.8% en estadio clínico IV [5]. Una búsqueda realizada en junio de 2019 por el autor en el motor de búsqueda en línea de *Google*® con las palabras “mes de lucha contra el cáncer de mama” arrojó

5,150,000 resultados mientras que “mes de lucha contra el cáncer de próstata” obtuvo 462,000.

Factores de riesgo, tamizaje y presentación clínica del cáncer de próstata

La edad es el principal factor de riesgo para el CP, siendo raro antes de los 40 años y con un pico de incidencia entre los 65 y 74 años y es más común en personas afroamericanas que en caucásicos o hispanos. En México, de acuerdo a las guías de práctica clínica vigentes se recomienda realizar tamizaje con tacto rectal y APE en hombres con antecedentes heredofamiliares directos a partir de los 40 años y en aquellos sin antecedentes a partir de los 50 años.

La presentación clínica del CP es muy variada y abarca desde una enfermedad clínicamente silente, de bajo grado y sin invasión a distancia detectada mediante tamizaje hasta los casos tardíos con enfermedad metastásica, sintomáticos, de comportamiento agresivo y con un mal pronóstico. El esqueleto axial es el principal sitio de diseminación metastásica del CP y el dolor es el síntoma más común de las metástasis óseas. Otros síntomas frecuentes del CP metastásico incluyen pérdida de peso, debilidad por compresión medular, fracturas patológicas, retención urinaria, hematuria o enfermedad renal crónica. A la exploración física, el tacto rectal puede revelar nódulos prostáticos indurados y secuelas por fracturas patológicas.

Cáncer de próstata metastásico hormonosensible

En 1941 se demostró que los andrógenos tienen un papel trascendental en la estimulación del crecimiento tumoral del cáncer de próstata[6]. Virtualmente todos los casos de CP metastásico al diagnóstico que no han sido sometidos a tratamiento previo presentan una dependencia a la estimulación androgénica continua para su

proliferación, en un escenario que se conoce como cáncer de próstata hormonosensible (CPHS). Esta es la base lógica por la que las distintas terapias de privación androgénica otorgan beneficio en supervivencia como primera línea de tratamiento al utilizarse como monoterapia o en combinación con otros fármacos.

Terapias de privación androgénica de primera línea en CPHS metastásico

El 95% de los andrógenos circulantes se produce en los testículos y el restante 5% en las glándulas suprarrenales. La terapia de privación androgénica se basa en eliminar este estímulo y se puede lograr por medios quirúrgicos (orquiectomía bilateral) o farmacológicos (bloqueo hormonal). Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como leuprolide, goserelina, buserelina y triptorelina al utilizarse de forma ininterrumpida suprimen la liberación de hormona luteinizante (LH) y por lo tanto la producción testicular de testosterona. El antagonista de GnRH degarelix produce el mismo efecto. Estos fármacos son los más utilizados para la castración farmacológica en CP.

La privación androgénica como monoterapia fue considerada hasta hace algunos años el estándar de tratamiento inicial en CP metastásico por sus altas tasas de respuesta, suprimiendo los niveles de APE en más del 90% de los pacientes y con respuestas objetivas hasta en un 80% [7]. Esta actividad antitumoral permite mejorar la calidad de vida y disminuir la posibilidad de complicaciones. Recientemente se han desarrollado nuevos fármacos que proporcionan un beneficio adicional en supervivencia al utilizarse en combinación con la privación androgénica en el escenario metastásico hormonosensible. Algunos ejemplos incluyen abiraterona que actúa bloqueando la conversión intracelular de los precursores

androgénicos en los testículos, glándulas suprarrenales y células tumorales, enzalutamida que actúa inhibiendo la unión de los andrógenos a sus receptores y docetaxel, que pertenece al único grupo de citotóxicos que ha demostrado actividad en CP.

Desde 2015 la combinación de TBH más docetaxel se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento inicial en CP metastásico basado en los resultados de tres ensayos clínicos fase 3 [8-10] en los que la combinación mejoró la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Un meta-análisis posterior que incluyó a estos estudios demostró una reducción de 23% en el riesgo de muerte [11].

A pesar de la respuesta inicial y del beneficio agregado de este esquema combinado, tras una media de 26 meses los pacientes progresan a cáncer de próstata resistente a la castración, requiriendo de terapias sistémicas adicionales de salvamento [8][8][7].

Progresión a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)

El estado de CPRC se define en aquellos pacientes con evidencia de progresión de la enfermedad (aumento en APE, nuevos sitios de metástasis o incremento en los sitios ya conocidos) que se encuentran en tratamiento con TBH óptima y con niveles de testosterona sérica suprimidos. En aquellos pacientes en quienes la única evidencia de progresión de la enfermedad es la elevación del APE, ésta se considera clínicamente significativa cuando el valor incrementa por encima del umbral de los 2 ng/ml o cuando el APE duplica su valor nadir. Esta definición se basa más en cuestiones operacionales y deriva de los criterios utilizados comúnmente en los ensayos clínicos aleatorizados [12]. Distintos mecanismos han sido propuestos como responsables del desarrollo de resistencia a la castración,

entre ellos la amplificación y sobre-expresión de receptores de andrógenos, mutaciones en receptores que demuestran actividad autónoma, expresión alterada de co-reguladores de las vías androgénicas y síntesis intratumoral de andrógenos [13]. La progresión a CPRC un evento clínico importante ya que deteriora la clase funcional del paciente, denota mal pronóstico y a la fecha existen pocos estudios que hayan evaluado las opciones de terapias de salvamento.

El BH es continuado en pacientes con CPRC para evitar la elevación de los niveles de testosterona séricos que aún tendrían un efecto estimulante del crecimiento tumoral. El BH se combina con otros agentes de salvamento, entre los que se encuentran docetaxel como reintroducción, cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida, apalutamida, carboplatino, Radio-223, sipuleucel-T, dietilestilbestrol entre otros [14-18]. Todos han demostrado incremento en supervivencia global en ensayos clínicos fase III, sin embargo es importante resaltar la heterogeneidad de los criterios de inclusión utilizados en cada uno. Se ha reportado la resistencia cruzada entre enzalutamida y abiraterona lo que limita su uso secuencial en pacientes previamente expuestos a alguno de estos agentes.

En la actualidad no existen estudios concluyentes que comparen entre si estos agentes en el escenario de CPRC, por lo que la decisión de qué esquema utilizar se ve influida más por otros factores como velocidad y sitios de progresión, comorbilidades, efectos adversos, experiencia del oncólogo, costos y cobertura en seguros médicos. En México, el seguro popular proporciona cobertura para análogos de GnRH, ketoconazol, docetaxel, abiraterona y enzalutamida. El costo mensual aproximado del tratamiento de enzalutamida es de \$76,000 pesos, el de abiraterona \$62,000 pesos y el de docetaxel \$10,000.

Reintroducción de docetaxel en CPRC metastásico

Docetaxel es un fármaco quimioterapéutico que se clasifica en el grupo de los taxanos y actúa inhibiendo la formación de los microtúbulos, por ende deteniendo la división celular. Los taxanos son los únicos agentes citotóxicos que han demostrado utilidad como terapia en CPRC metastásico y su efectividad podría estar explicada por la inhibición de la internalización de los receptores androgénicos que se produce a través de los microtúbulos. Los efectos adversos más comunes de docetaxel incluyen neurotoxicidad, alopecia, reacciones cutáneas, diarrea, náusea y vómito, neutropenia, anemia, astenia, lesión hepática y reacciones de hipersensibilidad generalizada. Docetaxel se encuentra disponible en formulación genérica en México lo que agrega un potencial beneficio económico al compararlo con las otras alternativas.

En un análisis post-hoc del estudio GETUG-AFU 15 se evaluaron distintas opciones de salvamento recibidas tras la progresión a CPRC [8]. Del subgrupo de pacientes tratados inicialmente con TBH más docetaxel y que fueron tratados con reintroducción de docetaxel, solo 4/20 pacientes (20%) lograron una disminución de APE >50% con una supervivencia media libre de progresión bioquímica de 4.1 meses. En un seguimiento actualizado del estudio fase III TAX 327 que incluyó a 1006 pacientes con CPRC metastásico tratados con docetaxel se demostró una supervivencia global media de 19.2 meses (95% IC 17.5 a 21.3 meses) con docetaxel trisemanal y prednisona, comparado con 16.3 meses (95% IC 14.3 a 17.9 meses) con mitoxantrona y prednisona. No se encontró en la literatura ningún estudio en población mexicana.

Justificación

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es un centro hospitalario de tercer nivel de atención a la salud en México. El Instituto es también un reconocido centro de referencia para pacientes oncológicos y cuenta con una clínica multidisciplinaria de uro-oncología en la que se atienden pacientes con diagnóstico de CP de todo el país.

Los estudios fase III que justificaron el empleo rutinario de docetaxel más bloqueo hormonal (BH) de manera inicial en pacientes con CP metastásico hormonosensible son relativamente recientes por lo que aún no se encuentran en la literatura reportes en población mexicana sobre la experiencia en aquellos pacientes que tras la concomitancia con terapia de BH más docetaxel progresan a CPRC. Docetaxel es una opción frecuentemente empleada como salvamiento debido al menor costo al compararse con otros esquemas de salvamiento.

El presente trabajo reúne la experiencia del Instituto con este grupo específico de pacientes lo que permite al clínico tener mejor evidencia al momento de ofrecer reintroducción de docetaxel como salvamiento para CPRC.

Preguntas de investigación

¿Cuál es la tasa de respuesta definida por disminución de APE y qué supervivencia libre de progresión tienen los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con reintroducción de docetaxel posterior al tratamiento inicial con bloqueo hormonal y quimioterapia?

Objetivos

El objetivo **primario** de este estudio es reportar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPRC metastásico tratados con reintroducción de docetaxel posterior al tratamiento inicial con terapia de BH más quimioterapia.

Los objetivos **secundarios** son:

- Determinar el porcentaje de pacientes que presentan respuesta bioquímica, que es definida como la reducción de cualquier porcentaje de APE con el tratamiento.
- Describir la frecuencia y magnitud de los efectos adversos presentados con el tratamiento.

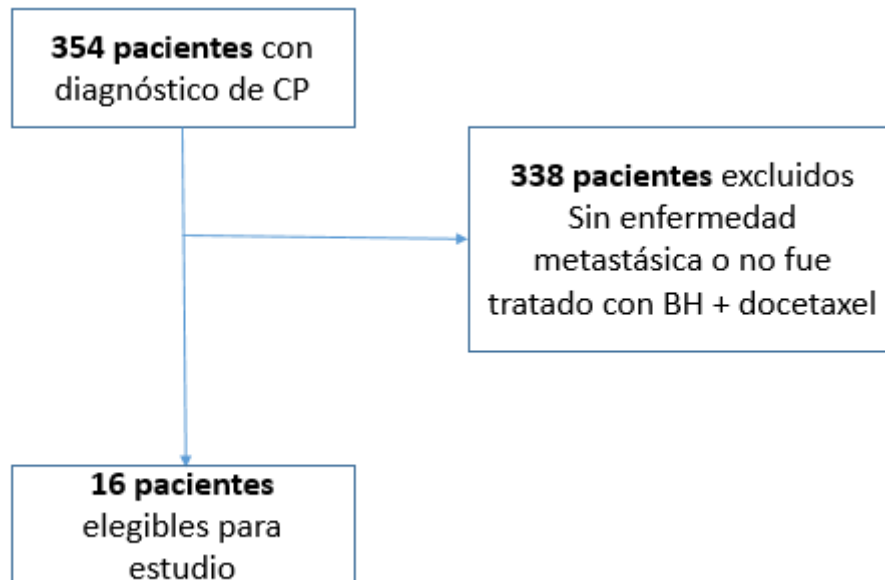
Pacientes y métodos

El diseño del estudio es retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

Se realizó una revisión en los sistemas electrónico y físico de expedientes médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. El periodo de búsqueda fue del 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017. Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de CP metastásico tratados en primera línea con BH más al menos un ciclo de docetaxel concomitante. Los pacientes sin enfermedad metastásica o aquellos en quienes no se dio primera línea de tratamiento con BH más al menos un ciclo de docetaxel concomitante fueron excluidos. La información fue recolectada en una hoja de datos electrónica prediseñada por el investigador principal en la que se registraron las siguientes variables: edad al diagnóstico, comorbilidades, ECOG, grado de Gleason, APE y su variación con el tratamiento en distintos tiempos, sitios de metástasis, tratamiento hormonal y quimioterapéutico utilizado, cantidad de ciclos administrados, efectos adversos reportados y tiempo a progresión. Se utilizó estadística descriptiva para reportar las características demográficas y clínicas de la población. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes, las variables continuas se describieron como media. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia libre de progresión. Se guardó el total anonimato de los datos de identificación de los pacientes. Al tratarse de un estudio retrospectivo y descriptivo a partir de la revisión de expedientes, no hubo intervención con los pacientes y no tiene alguna otra connotación ética relevante.

Resultados

La búsqueda identificó 354 pacientes con diagnóstico de CP. De estos, 338 fueron excluidos por ser pacientes con enfermedad no metastásica o por no haber recibido TBH más al menos un ciclo de docetaxel como primera línea. Dieciséis pacientes se consideraron elegibles para continuar con el análisis.



Características demográficas

La media de edad al diagnóstico de cáncer de próstata metastásico hormonosensible fue de 63 años, el nivel de APE promedio fue de 431 ng/ml, la media de ciclos de docetaxel administrados fue de 5.8 (2 – 8 ciclos) y el primer ciclo de docetaxel fue administrado tras una media de 5.3 semanas (0 - 14 semanas) posterior al inicio del BH. Las características demográficas de los pacientes, comorbilidades, sitios de metástasis y terapia de bloqueo hormonal utilizada en el escenario **hormonosensible** se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1

Características demográficas de los pacientes y terapia de bloqueo hormonal utilizadas en el escenario **hormonosensible** metastásico

Variable	Valor
Edad años (rango)	63 (52-74)
APE al diagnóstico ng/ml (rango)	431 (5.1 – 1490)
Comorbilidades:	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Diabetes mellitus tipo 2 • Enfermedad renal crónica terminal 	4 (25%) 1 (6%) 0 (0%)
ECOG al diagnóstico:	
<ul style="list-style-type: none"> • 0-2 • 2-4 	15 (94%) 1 (6%)
Involucro de metástasis Pacientes (%)	
<ul style="list-style-type: none"> • Ósea • Ganglionar • Visceral 	14 (88%) 9 (56%) 5 (31%)
Terapia de bloqueo hormonal utilizada	
<ul style="list-style-type: none"> • Leuprolide + bicalutamida • Solo leuprolide 	13 (82%) 3 (18%)
Respuesta a la terapia	
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de APE mayor a 50% al tratamiento inicial con BH y docetaxel. • Progresión a CPRC. 	16 (100%) 13 (82%)
Media de tiempo a progresión a CPRC semanas (rango)	41 (7-78)

Respuesta al BH con docetaxel en el escenario metastásico hormonosensible

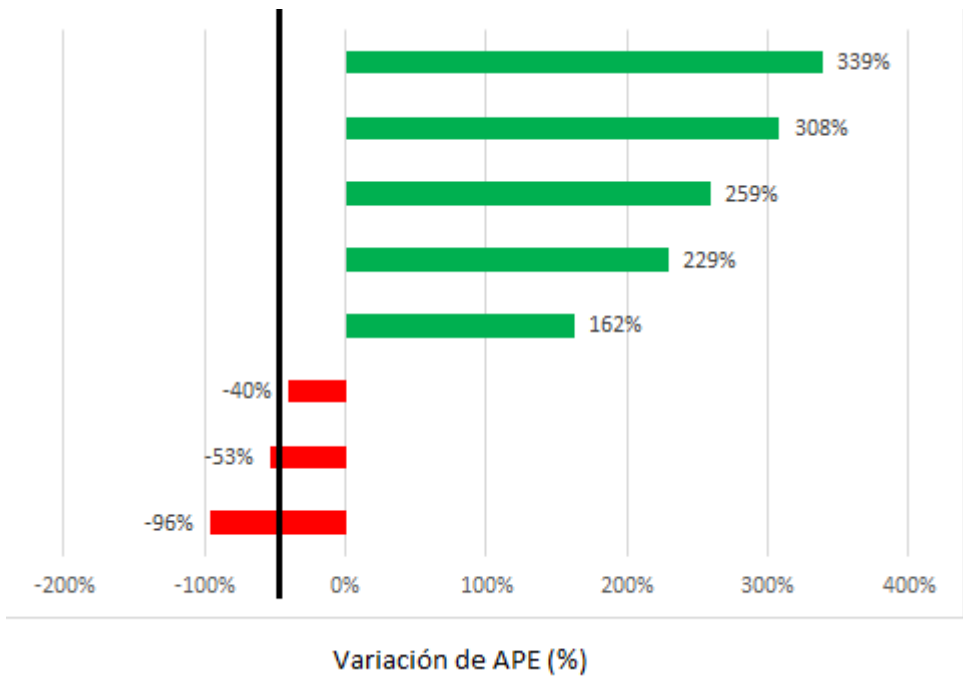
Tras el esquema de primera línea de tratamiento, 16 (100%) de los pacientes lograron una disminución del APE mayor al 50% del valor inicial en algún momento del tratamiento. El valor nadir de APE (definido como el valor absoluto de APE más bajo tras el inicio del tratamiento) se logró tras una media de 32 semanas (2 – 95 semanas) después de iniciado el tratamiento. Cuatro pacientes (25%) presentaron al menos un efecto adverso grado 3 o 4.

Progresión a cáncer de próstata resistente a la castración y reintroducción de docetaxel

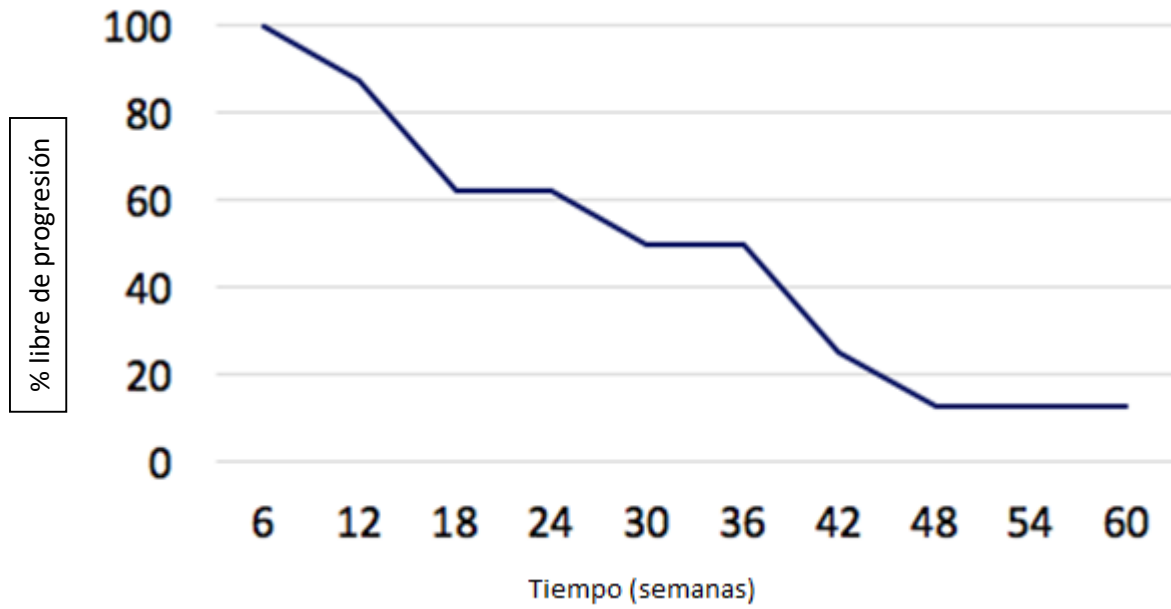
Al momento del análisis (enero de 2019), 13 pacientes (81 %) habían progresado a CPRC tras una media de 41 semanas (7 – 78 semanas). El nivel de APE promedio al momento de progresión a CAPRC fue de 18.9 ng/ml (rango 0 – 50.5 ng/ml).

De los 13 pacientes que presentaron progresión, 8 pacientes (62 %) recibieron reintroducción con docetaxel como terapia de salvamiento. De estos, tres pacientes (37.5%) presentaron algún grado de reducción de APE y sólo uno (12.5%) presentó una disminución mayor al 50%. Sólo un paciente (12.5%) presentó un efecto adverso grado 3 o 4. Cinco pacientes (63 %) presentaron progresión de la enfermedad con el esquema de reintroducción con docetaxel tras una media de 32 semanas (7 – 65 semanas). La media de progresión a CPRC en los tres pacientes que presentaron disminución de APE a la reintroducción de docetaxel fue de 51 semanas. Los esquemas de salvamiento utilizados se muestran en la **tabla 2**. Las variaciones individuales de APE y la curva de supervivencia libre de progresión se muestran en las **gráficas 1 y 2**.

Tratamiento de salvamiento en CPRC	Número (porcentaje)
• Reintroducción de docetaxel	8 (62%)
• Bicalutamida	2 (15%)
• Carboplatino	3 (23%)



Gráfica 1. Variación porcentual máxima del valor de APE en cada uno de los pacientes en los que se reintrodujo docetaxel tras la progresión a CPRC ($n = 8$).



Gráfica 2. Estimación de la supervivencia libre de progresión (semanas) de pacientes con CIRC en terapia de salvamento

Análisis y discusión

La estrategia de ofrecer concomitancia con terapia de BH y docetaxel de manera inicial para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible se empezó a utilizar como estándar en el Instituto desde 2015 con base en los estudios fase III que demostraron beneficio en supervivencia. Debido a su relativa novedad, existe poca información de calidad en la literatura médica sobre el esquema ideal para ofrecer en aquellos pacientes que progresan a CPRC y ninguno de los estudios está realizado en población mexicana. El presente trabajo reúne la experiencia del Instituto en la reintroducción de docetaxel como tratamiento del CPRC.

Se reunió la información de ocho pacientes en los que se reintrodujo docetaxel tras la progresión a CPRC, logrando respuestas bioquímicas limitadas: tres pacientes (37.5%) presentaron algún grado de reducción de APE y sólo uno (12.5%) presentó una disminución mayor al 50%. Cinco pacientes (63 %) presentaron progresión de la enfermedad tras una media de 32 semanas (7 – 65 semanas). El tiempo medio de progresión a CPRC en los tres pacientes que presentaron respuesta por APE a la reintroducción de docetaxel fue de 51 semanas, comparado con una media de 38 semanas en los 10 pacientes en los que no hubo respuesta. Esta diferencia si bien podría no ser clínicamente significativa para identificar un subgrupo que obtenga mayor beneficio de la reintroducción de docetaxel, podría generar la hipótesis de que existe mayor beneficio de la reintroducción en aquellos pacientes con una progresión a CPRC más tardía. Diversos mecanismos de resistencia a los taxanos en CPRC se han propuesto, como mutaciones en los sitios de anclaje microtubular,

expresión variada de isotipos de microtúbulos y expresión de transportadores farmacológicos.

El beneficio limitado de reintroducir docetaxel en CPRC encontrado en este estudio es similar al reportado en el sub-análisis del estudio GETUG-AFU 15 en el que solo el 20% de los pacientes presentaron disminución de más de 50% del APE y con una supervivencia libre de progresión bioquímica de 4.1 meses.

El periodo de seguimiento del presente estudio es insuficiente para calcular supervivencia global (SG) por lo que aún no es posible comparar los resultados con los reportados por el estudio TAX 327 en los que se demostró una SG media de 19.2 meses (95% IC 17.5 a 21.3 meses) con la reintroducción de docetaxel trisemanal más prednisona, comparado con 16.3 meses (95% IC 14.3 a 17.9 meses) con mitoxantrona más prednisona.

Este estudio presenta hallazgos que son compatibles con la hipótesis de que existe una importante heterogeneidad en la naturaleza del cáncer de próstata y justifica la necesidad de contar con mejores marcadores predictivos y pronósticos para elegir un esquema de salvamento.

Las limitantes potenciales del estudio se centran en su naturaleza retrospectiva y descriptiva que no proporciona controles ni compara desenlaces con otros esquemas de tratamiento. Otra limitante es el número de pacientes incluidos que no permite una muestra suficiente para identificar subgrupos de pacientes con mayor beneficio de la reintroducción de docetaxel.

Las fortalezas del estudio incluyen la recopilación de la información a nivel individual de cada paciente y que el seguimiento se logró realizar de forma completa debido a que se encontró en sistemas electrónicos de fácil acceso.

Conclusiones

En la actualidad no contamos con un estándar terapéutico para pacientes con CPRC metastásico tras la progresión al tratamiento inicial con BH y docetaxel. Los resultados de este estudio sugieren que en población mexicana la reintroducción de docetaxel ofrece un período libre de progresión corto (32 semanas de supervivencia libre de progresión), sin poder identificar ningún factor predictor de respuesta. Existe una necesidad de más estudios clínicos que comparen las alternativas empleadas con frecuencia en estos pacientes.

Bibliografía

1. Center, M.M., et al., *International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates*. European Urology, 2012. **61**(6): p. 1079-1092.
2. GLOBOCAN, T.g.c.o. *Mexico Factsheet*. 2018; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>.
3. Tourinho-Barbosa, R.R., A.C. Pompeo, and S. Glina, *Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening*. Int Braz J Urol, 2016. **42**(6): p. 1081-1090.
4. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
5. Braga, S.F.M., et al., *Patient survival and risk of death after prostate cancer treatment in the Brazilian Unified Health System*. Rev Saude Publica, 2017. **51**(0): p. 46.
6. HUGGINS, C., R.E. STEVENS, Jr., and C.V. HODGES, *STUDIES ON PROSTATIC CANCER: II. THE EFFECTS OF CASTRATION ON ADVANCED CARCINOMA OF THE PROSTATE GLAND*. JAMA Surgery, 1941. **43**(2): p. 209-223.
7. Horwich, A., et al., *Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012*. Annals of Oncology, 2013. **24**(5): p. 1141-1162.
8. Gravis, G., et al., *Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2013. **14**(2): p. 149-158.
9. Sweeney, C.J., et al., *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(8): p. 737-746.
10. James, N.D., 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 (London, England), 2016. **387**(10024): p. 1163-1177.
11. Vale, C.L., et al., *Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(2): p. 243-256.
12. Virgo, K.S., et al., *Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion*. J Clin Oncol, 2017. **35**(17): p. 1952-1964.
13. Huang, Y., et al., *Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer*. Oncology letters, 2018. **15**(5): p. 6063-6076.
14. Fizazi, K., et al., *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**(10): p. 983-92.
15. Scher, H.I., et al., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*. N Engl J Med, 2012. **367**(13): p. 1187-97.
16. Smith, M.R., et al., *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(15): p. 1408-1418.
17. Kantoff, P.W., et al., *Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(5): p. 411-22.
18. Parker, C., et al., *Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer*. N Engl J Med, 2013. **369**(3): p. 213-23.