

PSA 6 MESES DESPUÉS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO CASTRACIÓN- SENSIBLE

CARLOS SUCRE M, GUILLERMO BORGA H, LILIAM VIVAS C, HÉCTOR SALAZAR A, MILKA GONZÁLEZ G, ÁNGELA OTERO V

SERVICIO DE ONCOLOGÍA ARSUVE S.C.

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET” 2022

RESUMEN

El cáncer de próstata sensible a castración avanzado, ha cambiado la terapéutica en los últimos años; inicialmente se basaba en deprivación androgénica asociado a anti-andrógeno; actualmente, se combina deprivación androgénica con segundo fármaco (abiraterona, enzalutamida, docetaxel, entre otros). El PSA total tiene valor pronóstico posterior al inicio de tratamiento, relacionado con mortalidad. **OBJETIVO:** Describir el comportamiento del PSA posterior a 6 meses de la primera línea en pacientes con cáncer de próstata sensible a castración avanzado. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo de cohorte analítico unicéntrico. 70 pacientes, recibieron tratamiento con deprivación androgénica + docetaxel, enzalutamida o abiraterona. Se realizó análisis de intervalo libre de progresión en 40 pacientes con 2 años de seguimiento. **RESULTADOS:** Pacientes con alta carga tumoral tuvieron menor intervalo libre de progresión que el grupo de baja carga tumoral. Se realiza gráfico de Kaplan-Meier se obtiene una media de intervalo libre de progresión a 2 años, según el valor del PSA a 6 meses de tratamiento: PSA $\leq 0,2$ ng/mL no alcanzó la media, PSA $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL 18,81 meses, PSA > 4 ng/mL 9,09 meses. **CONCLUSIONES:** En este estudio, el grupo de alto volumen tiene peor pronóstico en términos de intervalo libre de progresión, ya sea enfermedad metastásica o en recaída. Grupo de alto riesgo, con un PSA a los 6 meses > 4 ng/mL, tuvo una media de 9,09 meses, siendo este el grupo de peor pronóstico. Se requiere mayor seguimiento para establecer conclusiones robustas en términos de supervivencia global.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma, próstata, metastásico, recaída, antígeno prostático específico, quimioterapia.

SUMMARY

The metastatic hormone sensitive prostate cancer treatment strategies have changed in the past years from androgen deprivation therapy with an associated antiandrogen, to a less stringent combination of androgenic deprivation with a second drug (abiraterone, enzalutamide, docetaxel, and others). After the treatment initiation, total prostate specific antigen has prognostic value that relates to patient mortality. **OBJECTIVE:** Describe the fluctuations of after 6 months of first line therapy treatment in patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer. **METHOD:** This is a single center retrospective descriptive study. Our sample population includes 70 patients that received androgenic deprivation + docetaxel, enzalutamide or abiraterone. Survival analysis was performed with prostate specific antigen as the primary endpoint in a subgroup of 40 patients that received follow-up for 2 years. **RESULTS:** The patients with a high tumor burden had lower free interval that those with low tumor burden. A Kaplan-Meier was made the media of PFS at 2 years according to the PSA value at 6 months of treatment: PSA ≤ 0.2 ng/mL did not reach the media, PSA > 0.2 and ≤ 4.0 ng/mL 18.81 months PSA > 4 ng/mL 9.09 months. **CONCLUSIONS:** In this study, the group with a higher disease volume demonstrated lower interval free survival independently of metastatic disease or recurrence. The high-risk group, with a PSA at 6 months > 4 ng/mL, had a lower median PFS compared to the other 2 groups (9.09 months). Longer follow-ups are required for robust the conclusions in regards to overall survival

KEY WORDS: Adenocarcinoma, prostate, metastatic, relapsed, prostate-specific antigen, chemotherapy.

Recibido: 10/10/2022 Revisado: 12/11/2022

Aceptado para publicación: 04/12/2022

Correspondencia: Dr. Carlos Sucre M. Centro Médico
Docente la Trinidad. Av. Intercomunal el Hatillo.
Caracas. E-mail: carlossucrem@gmail.com.

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons*
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la causa de malignidad no cutánea más común en varones y es la tercera causa de mortalidad por cáncer en varones en EE.UU. ⁽¹⁾. En Venezuela la Sociedad Anticancerosa reporta en el año 2019 como la primera causa de incidencia de cáncer en varones una tasa de 51,21 por cada 100 000 hombres y una mortalidad de 21,53 fallecido por cada 1 000 hombres ⁽²⁾. Esta enfermedad está caracterizada por una extensa heterogeneidad clínica y biológica. Su presentación clínica y la historia natural de esta patología es muy amplia, variando entre una enfermedad relativamente indolente localizada, a una enfermedad rápidamente progresiva y altamente invasiva ⁽³⁾. Apesar de esta heterogeneidad, el cáncer de próstata responde a la depleción gonadal de testosterona, ya sea por castración médica o quirúrgica; lo cual señala la importancia de la señalización de andrógenos en el crecimiento tumoral. Por esta razón, esta maniobra terapéutica se mantiene como la piedra angular del tratamiento en enfermedad avanzada ⁽³⁾. La recurrencia y aparición del cáncer de próstata resistente a la castración, invariablemente puede ocurrir posterior al restablecimiento de la señalización del eje de andrógenos en ausencia de la estimulación de este. Existe el desarrollo de muchas herramientas terapéuticas de segunda generación dirigidas a los receptores de andrógeno; y otras terapias que han mejorado el pronóstico en los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración; sin embargo, estas intervenciones no son curativas y el cáncer de próstata resistente a castración metastásico permanece siendo una enfermedad fatal ⁽⁴⁾.

En este sentido, el tratamiento de la enfermedad sensible a castración con las mejores herramientas terapéuticas probablemente mejore la supervivencia global y el intervalo libre de

progresión de estos pacientes, retarde la aparición de la enfermedad resistente a castración, mejorando de esta forma la calidad de vida y la supervivencia ⁽⁵⁾.

En la actualidad el pronóstico en hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a castración ha mejorado con el uso de bloqueo androgénico total (BAT) asociado a docetaxel ⁽⁶⁻¹⁰⁾ o un antiandrógeno de segunda generación que bloquee el eje del receptor de andrógeno, destacando abiraterona ^(11,12), apalutamida ⁽¹³⁾ y enzalutamida ^(14,15). Por otra parte, en 2018 se estableció que la radioterapia al tumor primario en enfermedad metastásica de bajo volumen también proporciona mejoría en términos de supervivencia global en este grupo de pacientes ⁽¹⁵⁾. Hasta la fecha no se ha establecido cual de todas las terapéuticas disponibles es la mejor opción para los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración.

El PSA es una proteína de la familia de las calicreínas que pesa 28 kDa, conformando un grupo de proteasas de serina que son codificados en el cromosoma 19K13 ⁽¹⁶⁾. El PSA es sintetizado por el epitelio acinar y ductal, segregado a la luz de los túbulos de la glándula prostática, siendo una proteína órgano específica, pero no cáncer específico, pues el tejido prostático normal produce mayores cantidades de PSA por gramo de tejido del cáncer, y los tumores de próstata bien diferenciado a su vez producen mayores niveles de PSA que el cáncer pobremente diferenciado ⁽¹⁷⁾. El valor del antígeno prostático durante tratamiento en el paciente con cáncer de próstata sensible a castración metastásico tiene valor pronóstico, pues los pacientes que presentan menos de 0,2 ng/mL de PSA en cualquier momento después de haber iniciado la deprivación androgénica (DA), mejor pronóstico en términos de supervivencia global, superior a los que no alcanzan este punto de corte posterior al tratamiento ⁽¹⁸⁾. De esta forma, cabría esperar el mismo comportamiento en pacientes que son sometidos a DA + alguna

maniobra terapéutica adicional, como docetaxel, abiraterona o enzalutamida.

En Venezuela no hay datos publicados sobre supervivencia global e intervalo libres de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, ni tampoco hay datos publicados hasta la fecha sobre el valor del PSA como marcador pronóstico en este grupo particular de pacientes.

ANTECEDENTES

La piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata metastásico es el bloqueo androgénico total. Este bloqueo puede ser quirúrgico (orquidectomía bilateral) o médico (agonistas y antagonistas de la GnRH). Hasta el año 2013 la primera línea aprobada de tratamiento en EE.UU y Europa era la DA, con una duración media de sensibilidad a este tratamiento que variaba entre 24 y 36 meses; con una supervivencia media cercana a los 30 meses.

En el año 2013 se publicó el GETUG-AFU 15 trial, donde se concluyó que agregar docetaxel a la DA no confería beneficios en términos de supervivencia global⁽⁷⁾. En el año 2015 el estudio CHARTED demostró que agregar 6 ciclos de tratamiento con docetaxel a la DA se traducía en un aumento significativo de la supervivencia global, con un *Hazard ratio* (HR) de 0,61 y una P estadísticamente significativa menor a 0,001 contra la DA sola; con valores de 57,6 meses vs. 44 meses a favor de la combinación con docetaxel, en enfermedad de alto volumen⁽⁸⁾. En 2016 fue publicado el estudio STAMPEDE, el cual también arrojó datos a favor de la combinación de DA y docetaxel sobre DA sola, con beneficios en términos de supervivencia global, con valores de 71 meses para DA sola vs. 81 meses para DA más docetaxel, con un HR de 0,78 y una P de 0,006; valores estadísticamente significativos^(9,10). Ante esta nueva evidencia se aprobó en el año 2016 el uso de docetaxel combinado con DA total como primera línea de

tratamiento en carcinoma de próstata metastásico sensible a castración; considerando, además, que los pacientes con alto volumen de enfermedad eran los que tenían mayor beneficio de este tratamiento combinado.

La abiraterona es un inhibidor potente selectivo e irreversible de la enzima 17 alfa hidroxilasa/C17,20/liasa (CYP17), la cual cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona respectivamente; lo cual produce un bloqueo de la activación del eje del receptor de andrógeno⁽¹⁹⁾. El estudio LATITUDE, publicado en el año 2017, demostró que agregar abiraterona y prednisona a la DA, en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, confería un aumento significativo en la supervivencia global; con valores de 33 vs. 14,8 meses para abiraterona vs. DA respectivamente y un HR de 0,47⁽¹¹⁾. Ese mismo año se publicó el STAMPEDE trial, que obtiene unos resultados similares, demostrando un beneficio en términos de supervivencia global al agregar Acetato de abiraterona y prednisona al tratamiento con DA, comparado con DA sola, con un HR de 0,63; lo cual se corresponde con 83 % de supervivencia a los 3 años vs. 76 % para abiraterona + DA vs. DA como monoterapia⁽¹²⁾. Por estas razones desde el año 2017 está aprobado el uso de abiraterona en cáncer de próstata metastásico sensible a castración combinado con bloqueo androgénico total, para bajo y alto volumen tumoral.

La enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores de andrógenos, bloqueando los pasos de la vía de señalización de este receptor. Bloquea el receptor de manera competitiva, por lo que inhibe la traslocación nuclear de los receptores activados; siendo catalogado como un antiandrógeno de segunda generación. En el año 2019 con el estudio ARCHES, la enzalutamida demostró mejoría en términos de intervalo libre de progresión al

combinarla con DA vs. DA como monoterapia; con un *HR* de 0,39 y valores absolutos en términos de supervivencia global de 19 meses para DA monoterapia, mientras que el grupo de enzalutamida no alcanzó la media ⁽¹⁴⁾.

En *ASCO GUG 2022* se presentaron los datos de supervivencia global ⁽¹⁹⁾. Por su parte, el estudio *ENZAMET* también presentado en el año 2019, con un diseño similar donde comparan DA + enzalutamida vs. DA, con un *HR* de 0,67 a favor de la combinación ⁽¹⁵⁾. Desde el año 2019 la enzalutamida está aprobada para el tratamiento de carcinoma de próstata metastásico sensible a castración para bajo y alto volumen tumoral.

Durante muchos años el antígeno prostático total ha sido utilizado como marcador pronóstico y de seguimiento durante el tratamiento. El valor de PSA previo al inicio del tratamiento y al completar el mismo, está asociado con la supervivencia global en este grupo de paciente. Se ha demostrado que, valores de PSA < 0,2 ng/mL en cualquier momento después del inicio de la DA, se asocia con mejor pronóstico en términos de supervivencia global ⁽¹⁸⁾. Existe evidencia del valor pronóstico de los niveles de PSA posterior al tratamiento de primera línea, el primer trabajo publicado que hizo mención a esto, fue el del grupo de Oncología del Suroeste (*SWOG*) en el INT-0162, ellos establecen tres grupos pronóstico según los niveles de PSA, posterior a tratamiento de primera línea: $\leq 0,2$ ng/mL, $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL; y > 4 ng/mL. El grupo de $\leq 0,2$ ng/mL tiene mejor supervivencia global, con una media de 75 meses, 44 meses para el grupo $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL y apenas 13 meses para el grupo con un PSA $> 4,0$ ng/mL ⁽²¹⁾. Esta información se confirma en el estudio publicado por Harshman y col., en el año 2018, donde se establecen los mismos grupos de riesgo y se obtienen resultados similares en términos de supervivencia global, siendo de 60,4 meses, 45,5 meses y 25,2 meses para los grupos $\leq 0,2$ ng/mL, $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL y $> 4,0$ ng/mL respectivamente ⁽²²⁾. Tanto el trabajo INT-0162 del *SWOG* como el publicado por Harshman

y col., utilizan la DA + un antiandrógeno como herramienta terapéutica. No hay datos publicados en nuestro país que hagan estimación de riesgo con respecto a los valores del antígeno prostático después de primera línea de tratamiento en cáncer de próstata metastásico sensible a castración.

En Venezuela, hasta la fecha, no hay datos publicados, sobre las características de los pacientes de cáncer de próstata metastásicos sensible a castración, su ILP (intervalo libre de progresión y supervivencia global (SG) asociados a la primera línea de tratamiento. Este trabajo tiene como objetivo principal documentar el ILP de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración que reciben tratamiento con bloqueo androgénico total combinado con docetaxel, abiraterona o enzalutamida y su correlación con el PSA durante el curso de la primera línea de tratamiento.

MÉTODO

Tipo de estudio

Retrospectivo, transversal y corte analítico.

Población y muestra

Se analizaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastásico sensible a castración y recaídas de carcinoma de próstata sensible a castración, del servicio de Oncología ARSUVE S.C. con sede en el Instituto Médico La Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad, durante los años 2015 y 2021 que recibieron tratamiento de primera línea con bloqueo androgénico total asociado a docetaxel, abiraterona o enzalutamida. Se estableció 12 meses de seguimiento, para determinar medias de intervalo libre de progresión.

Procedimientos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con adenocarcinoma de próstata metastásico sensible a castración y recaídas de

carcinoma de próstata sensible a castración, del servicio de Oncología ARSUVE S.C. Se registraron datos demográficos, histológicos y bioquímicos de dichos pacientes. Se registró, sitio de metástasis, primera línea de tratamiento asociada al bloqueo androgénico total y valores de antígeno prostático total previo al inicio de tratamiento y 6 meses después del inicio del mismo. Se distribuyeron los pacientes en 3 grupos de riesgo, utilizando los valores de PSA para establecer los mismos, siendo $\leq 0,2$ ng/mL, $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL y $> 4,0$ ng/mL (riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente)^(21,23). Se calcularon ILP posterior a dos años de seguimiento en cada grupo de pacientes. Se define ILP como el tiempo entre el momento del diagnóstico de la recaída o la enfermedad metastásica, hasta la progresión de enfermedad tras primera línea de tratamiento. Se define alta carga tumoral como la presencia de metástasis visceral o ≥ 4 lesiones óseas siendo al menos ≥ 1 lesión extra vertebral y pélvica⁽⁸⁾. Se documentaron parámetros de respuesta a tratamiento oncológico, según criterios RECIST 1.1⁽²⁴⁾.

Tratamiento estadístico adecuado

Se incluyeron en un formato de recolección de datos los datos de cada historia clínica para su posterior análisis. Los datos de los pacientes fueron organizados y registrados utilizando el programa *Excel de Microsoft Office 365*. Se presentaron los datos en Figuras de barras. Se realizaron cálculos de medias y se determinó la moda. Los datos fueron representados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. Para la presentación del ILP se emplea la gráfica de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastásico en recaída sensible a la castración, que recibieron

tratamiento con bloqueo androgénico total asociado a docetaxel, abiraterona o enzalutamida, entre los años 2015 y 2021. La media para la edad fue de 69,44 años (DE \pm 9,12 años). Del total de la muestra, 20 pacientes (28,57 %) se presentaron como una recaída (incluyendo estadios I, II y III) y 50 pacientes (71,43 %) debutaron con enfermedad metastásica (Figura 1). El puntaje de Gleason también fue tomado en consideración, siendo los puntajes de 8 y 9 los más frecuentes, con 17 pacientes (24,28 %) cada uno (Figura 2). Se distribuyeron los pacientes según el sitio de metástasis o recaída, siendo mayor la frecuencia para compromiso óseo (74 %) y ganglionar (40 %) en pacientes con debut metastásico; mientras que, en pacientes en recaída, fue más frecuente la afectación ganglionar (65 %) seguida de la ósea (50 %). En ambos grupos de pacientes, la afectación de múltiples localizaciones también fue registrada, siendo de 42 % para enfermedad metastásica y 35 % para pacientes con recaída (Figura 3 y 4).

En cuanto al tratamiento oncológico, 34 pacientes (48,57 %) recibieron docetaxel, 10 pacientes (14,28 %) abiraterona y 22 pacientes (31,42 %) enzalutamida (Figura 5). Se hace la salvedad que 4 pacientes iniciaron abiraterona justo al concluir el tratamiento con docetaxel, por consideración del oncólogo tratante. En cuanto al volumen tumoral, se documentan por volumen de enfermedad, 21 pacientes con baja carga tumoral y 49 pacientes con alta carga tumoral.

Se distribuyen los pacientes de nuestra muestra según valores del PSA 6 meses después de haber iniciado primera línea de tratamiento, obteniéndose 34 pacientes (48,57 %) con un PSA $\leq 0,2$ ng/mL; 21 pacientes (30 %) con valores de PSA $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL y 15 pacientes (21,43 %) con un valor $> 4,0$ ng/mL (Figura 6).

Para el análisis de ILP cuantificado por PSA y criterios RECIST 1.1, se incluyen los pacientes que tienen al menos 2 años de seguimiento, para un total de 40 pacientes, con el fin de analizar el

ILP según volumen tumoral y el PSA después de 6 meses de tratamiento. Se registran valores de ILP según carga tumoral en pacientes con enfermedad metastásica o recaídas, evidenciando que los grupos de peor pronóstico son alto volumen tumoral en enfermedad metastásica o en recaída, con una media de 15,8 y 13,8 meses

respectivamente (Cuadro 1).

Los ILP se presentan en un gráfico de Kaplan-Meier (Figura 7); la media en términos de ILP para el grupo con $PSA \leq 0,2$ ng/mL no fue alcanzada (>24 m); el grupo con $PSA > 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL con una media 18,81 meses y el grupo con un $PSA > 4,0$ ng/mL tiene una media de 9,09 meses.

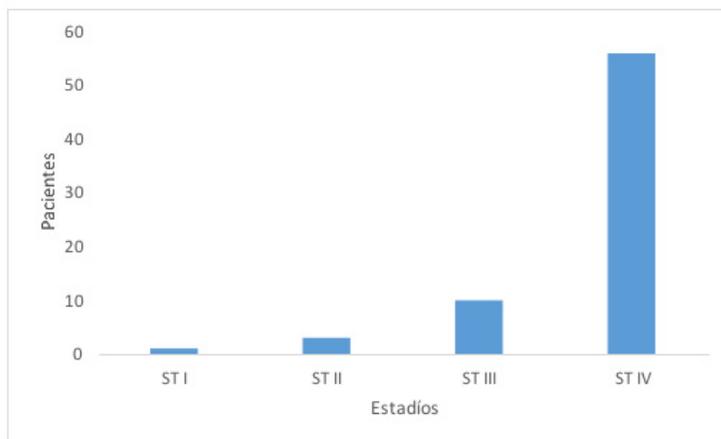


Figura 1. Distribución de pacientes con ADC de próstata metastásico o en recaída.

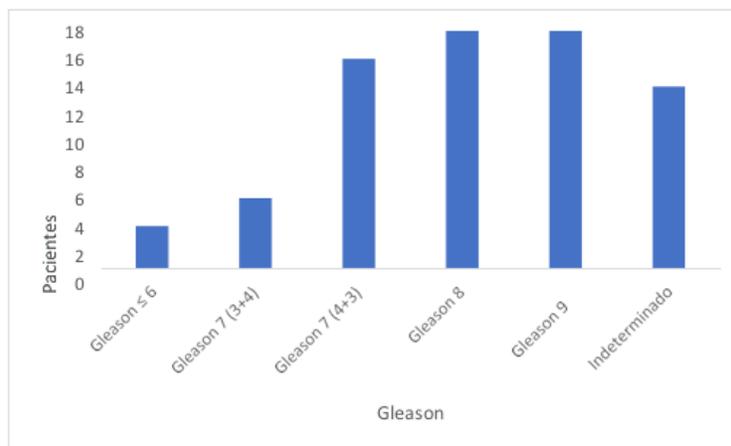


Figura 2. Distribución de pacientes con ADC de próstata metastásico o en recaída según el Gleason.

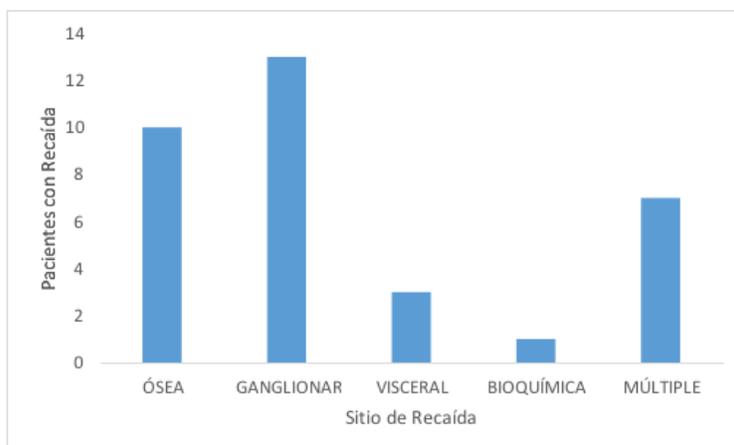


Figura 3. Distribución de pacientes con ADC de próstata según el sitio de recaída.

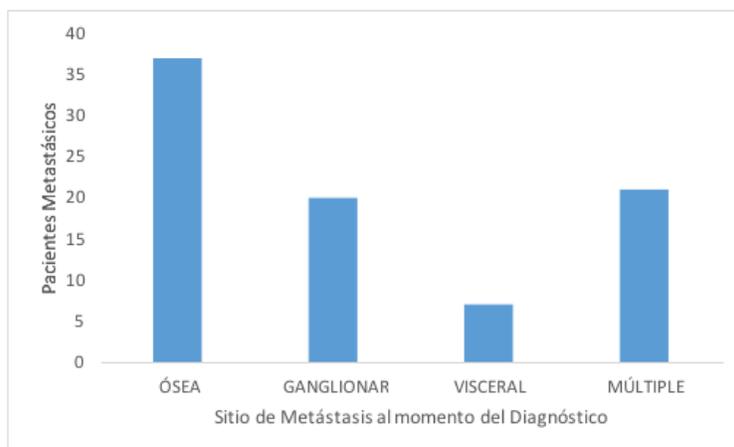


Figura 4. Distribución de pacientes con ADC de próstata según el sitio de metástasis.

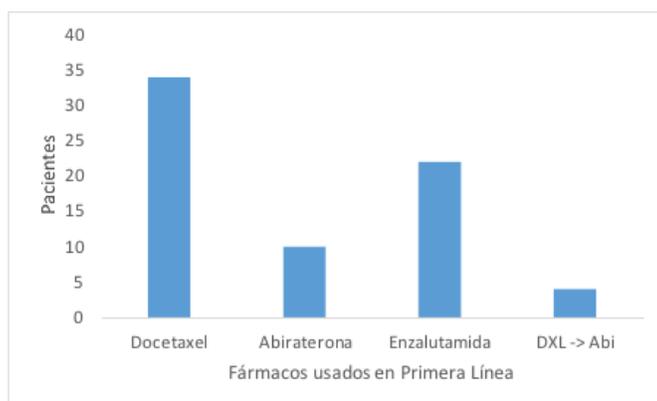


Figura 5. Distribución de pacientes con ADC de próstata según el tratamiento de primera línea.

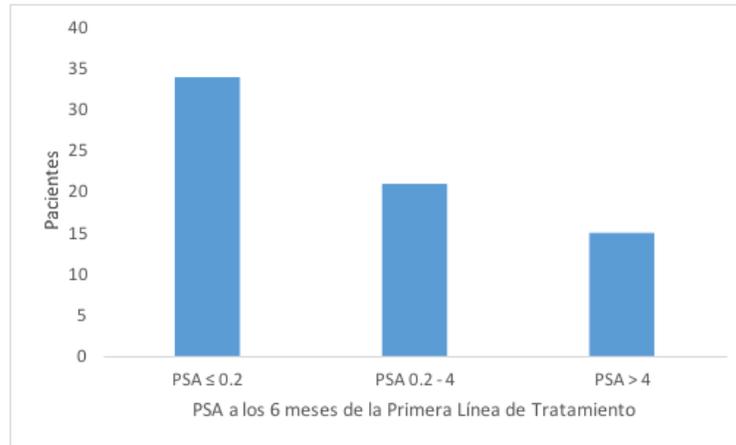


Figura 6. Distribución de pacientes con ADC de próstata metastásico o en recaída según valores del PSA 6 meses después del inicio de la primera línea de tratamiento.

Cuadro 1. Distribución de los pacientes según el volumen tumoral y sus ILP según estatus metastásico o recaídas en pacientes con ADC de próstata

	Bajo Volumen %	ILP (media)	Alto Volumen %	ILP (media)
Enfermedad Metastásica	12 (20)	20 m	19 (45)	15,8 m
Enfermedad Recaída	2 (10)	> 24 m	7 (25)	13,8 m

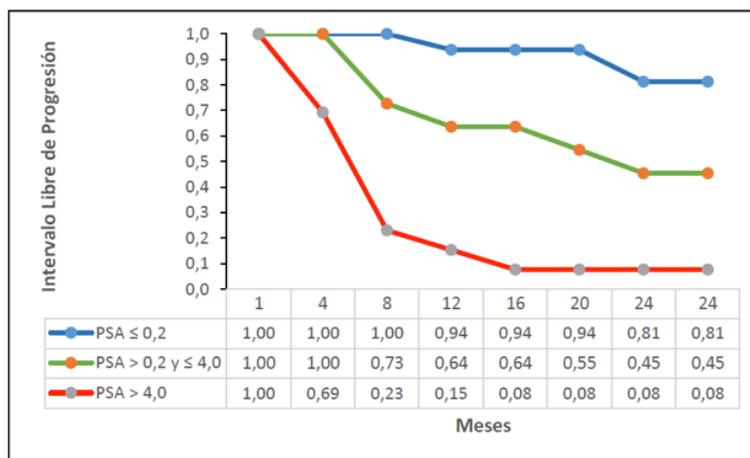


Figura 7. Kaplan-Meier: ILP de pacientes con ADC de próstata metastásico o en recaída según valores del PSA 6 meses después del inicio de la primera línea de tratamiento.

DISCUSIÓN

En el estudio, el 48,56 % de los pacientes tenían un Gleason mayor a 7; al igual que lo descrito por Hussain y col., en el año 2006 con 47 %⁽²⁰⁾; por su parte, Harshman y col.⁽²¹⁾, obtuvieron un valor de 68,4 % para Gleason mayor a 7. Tenemos el elemento de mayor evidencia en este estudio, fue el valor de PSA obtenido posterior a 6 meses de haber iniciado tratamiento oncológico, registrándose en términos de ILP una media > 24 meses para el grupo de bajo riesgo, > 24 meses para riesgo intermedio y 10,46 meses para alto riesgo. En el año 2006, Hussain y col., describen la asociación entre el PSA a los 6 meses del inicio de tratamiento, concluyendo que un PSA \leq 4,0 ng/mL era un fuerte indicador de SG, con unas medias de 75 meses para el grupo de bajo riesgo, 44 meses para el grupo intermedio y apenas 13 meses para el de alto riesgo⁽²⁰⁾. Harshman y col., describen la misma tendencia en 2018; 60,4 meses para bajo riesgo, 51,9 meses para riesgo intermedio y 22,2 meses para el grupo de alto riesgo, en términos de supervivencia global⁽²¹⁾. Furkan D y col., comparten los mismos hallazgos, concluyéndose en este estudio que el PSA posterior a tratamiento es un marcador predictivo de mortalidad en este grupo de pacientes⁽²²⁾. Si bien es cierto, nuestros hallazgos son referentes al ILP y la bibliografía consultada basa sus hallazgos en la SG; es probable que con la tendencia de las curvas obtengan valores similares a los obtenidos por otros autores, sólo se requiere mayor tiempo de seguimiento para darle poder estadístico a nuestros hallazgos.

Concluimos en que el PSA es un marcador de fácil acceso que ha demostrado poder diagnóstico y actualmente se fortalece su valor predictivo de mortalidad. En este trabajo, los pacientes con alta carga tumoral ya sea por enfermedad metastásica o recaídas sensibles a la castración,

tienen ILP menores a los grupos de baja carga tumoral, siendo necesario mayor seguimiento para establecer diferencias en términos de SG. Se comparten similitudes con la bibliografía consultada, si bien es cierto, nuestra data requiere mayor seguimiento, pudimos demostrar que un PSA > 4,0 ng/mL a los 6 meses de haber iniciado tratamiento oncológico, se relaciona con un menor tiempo de ILP en este grupo de pacientes. Una mayor muestra con mayor tiempo de seguimiento sería ideal para darle mayor poder estadístico al estudio.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs B, Jemal A. Cancer statistics, 2022. Disponible en: URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21708>.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de los Pronósticos de la Mortalidad e Incidencia de Cáncer en Venezuela 2019. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2019-3/>
3. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins S, Tannock I, et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2016;387(10013):70-82.
4. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: Directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8253-8261.
5. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen signaling in prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(9):a030452.
6. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-746.
7. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, 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. *Lancet Oncol*. 2013;14:149-158.
8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard D, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term

- survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1080-1087.
9. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 2019;30:1992-2003.
 10. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, 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, platforma randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163-1177.
 11. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:686-700.
 12. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, P Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338-351.
 13. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes A, Robert Given R, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer final survival analysis of the randomized double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol*. 2021;39:2294-2303.
 14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein E, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2974-2986.
 15. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:121-131.
 16. Schweizer MT, Cheng HH, Tretiakova MS, Vakar-Lopez F, Klemfuss N, Konnick E, et al. Mismatch repair deficiency may be common in ductal adenocarcinoma of the prostate. *Oncotarget*. 2016;7(50):82504-82510.
 17. Value of molecular forms of prostate-specific antigen and related kallikreins, hK2, in diagnosis and staging of prostate cancer. In: Scardino PT, Marston W, Zelefsky MJ, Vogelzang NJ, Sheinfeld J, Rini, BI, et al, editors. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.638-650.
 18. Sayegh N, Tripathi N, Chigarira B, Yeonjung Jo, Ryan T, McFarland A, et al. Survival outcomes and characterization of patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) undergoing intensified androgen deprivation therapy (ADT) who do not achieve an optimal PSA response (PSA \leq 0.2 ng/mL). *J Clin Oncol*. 2022;40(6 Suppl):S123.
 19. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad A, Szmulewitz ZR, Holzbeierlein, J, Villers A, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) by high or low disease volume and progression to mHSPC (M0 at diagnosis) or de novo mHSPC (M1 at diagnosis): Post hoc analysis of the phase 3 ARCHES trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(6 Suppl):S115.
 20. Caro Teller JM, Cortijo Cascajares S, Escribano Valenciano I, Serrano Garrote O, Ferrari Piquero JM. Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cáncer de próstata. *Farm Hosp*. [Internet]. 2014 Abr [citado 2022 Nov 17]; 38(2): 118-122. Disponible en: URL: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000200007&lng=es.
 21. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford D, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data From Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006;24:3984-3990.
 22. Harshman LC, Chen YH, Liu G, Carducci M, Jarrard D, Dreicer R, et al. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel. *J Clin Oncol*. 2018;36:376-382.
 23. Dursun F, Wang CP, MacCarthy D, Mansour A, Pruthi DK, Kaushik D, et al. Absolute prostate specific antigen after 6 months of androgen deprivation therapy is a predictor of overall and cancer-specific mortality in men with hormone-sensitive prostate cancer. *J Urol*. 2022;208(2):317-324.
 24. Eisenhauer EA, Therasse PJ, Bogaerts LH, Schwartz D, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;228-247.