



# **Uso de Bicalutamida, Experiencia en una Institución de cuarto nivel**

**Miguel Sebastián Rodríguez Piraquive**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía

Bogotá, Colombia

2016



# **Uso de Bicalutamida, Experiencia en una Institución de cuarto nivel**

**Miguel Sebastián Rodríguez Piraquive**

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:

**Especialista en Urología**

Director:

Doctor Rodolfo Varela Ramírez

Línea de Investigación:

Urología Oncológica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía

Bogotá, Colombia

2016



*A Dios por permitirme llegar hasta este momento  
a cumplir con el propósito que Él puso en mi  
vida.*

*A mis padres, motor constante de apoyo y  
ejemplo de superación*

*A mis hermanos Juan y Ana que fueron la válvula  
de escape cuando la presión estaba a tope.*

*A mis profesores en cada uno de los hospitales en  
los que tuve la oportunidad de convertirme en  
urólogo, gracias por su confianza, por sus  
enseñanzas, por cada nudo y punto enseñado a  
hacer, por enseñarme tanto de la vida.*



## **Resumen**

El cáncer de próstata es la neoplasia sólida masculina más frecuentemente diagnosticada.

Tradicionalmente se han usado los anti andrógenos en la etapa de resistencia a la castración, en mención especial la bicalutamida desde su introducción en 1989.

### **Métodos y Materiales**

Estudio analítico, retrospectivo, longitudinal en una institución de cuarto nivel especializada en el manejo del cáncer. Se estableció una cohorte de pacientes con diagnóstico histológico o clínico de cáncer de próstata a los que por progresión de su enfermedad se les realizó orquidectomía entre los años 2007 a 2010 con testosterona POP menor o igual a 50 ng/dL. Al presentar nueva progresión se les inició Bicalutamida 50 mg/cada 24h, se calculó el seguimiento en el tiempo y en función de esta se calcularon la progresión bioquímica, clínica y radiológica. El desenlace principal fue la supervivencia libre de progresión. Los desenlaces secundarios fueron la supervivencia libre de progresión bioquímica, clínica y radiológica, lo cuales se calcularon usando el método de Kaplan Meyer. Se realizó el análisis estadístico en Microsoft Excel 365 pro y en Epi Info 7.

### **Resultados**

La edad promedio de la población al inicio de la bicalutamida fue de 70,4 años, la media de seguimiento fue de 21,8 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses. Las medianas de supervivencia libre de progresión clínica, ósea y bioquímica fueron de 9.07, 9.63 y 6.97 meses respectivamente. En el análisis univariado no se encontró ningún predictor pre quirúrgico que predijese la respuesta completa del PSA.

## **Conclusiones**

El manejo con bicalutamida disminuyo los niveles de PSA en el 48,8% de los pacientes con una media de progresión de 7,3 meses tal como se reporta en la literatura actual.

No se encontraron en este estudio características de los pacientes que puedan predecir la respuesta adecuada a este medicamento.

Palabras clave: Cáncer de próstata, resistencia a la castración, bicalutamida, supervivencia.

## **Abstract**

Prostate cancer is the most diagnose solid neoplasm in men. Traditionally, urologist and oncologist used anti androgens in metastasic castration resistance prostate cancer, bicalutamide special mention since its introduction in 1989.

### **Methods and Materials**

Analytical, retrospective, longitudinal study, in a fourth level hospital, specializing in cancer management. A cohort of patients was established with histological or clinical diagnose of prostate cancer, that were went to orchiectomy for progresion of their disease between 2007 to 2010 with testosterone less tan 50 ng/dl after surgery. In the setting of a new progresion, patients were given bicalutamide 50 mg per day. Time to progresion clinical, biochemical and radiological were calculated. Progresion free survival was the main outcome, second outcomes were survival free of: biochemical progresion, radiological progresion and clinical progresion. Kaplan Meyer analisys was used, in the software of Epi Info 7 and Excel 365.

### **Results**

The median age at the start of bicalutamide was 70,4 years. The median of tracing was 21,8 months. The median of progresion free survival was 7,3 months. The medians of survival free of clinical, radiological and biochemical progresin were 9,07, 9,63 and 6,97 month respectively. Univariante analisys were not conclusive of one factor that predicted the response to bicalutamide.

### **Conclusions**

Bicaluamide drecreases PSA in 48,8% of the patients, the median progresion free survival was 7,3 months, in concordase with the worl papers.

No findings of predict the response of PSA.

Key words: Prostate cancer, metastasic castration resistance, bicalutamide, survival.

## Tabla de contenido

Dedicatoria.....	5
Resumen.....	7
Abstract.....	9
Tabla de contenido.....	10
Tabla de graficas.....	11
Lista de tablas.....	12
<b>Introducción.....</b>	<b>13</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>14</b>
<b>Marco Teórico.....</b>	<b>15</b>
La próstata.....	15
Cáncer de Próstata.....	15
Epidemiología.....	15
Histopatología.....	16
Clasificación TNM.....	17
Clasificación del riesgo según D´amico.....	18
<b>Materiales y Métodos.....</b>	<b>19</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>26</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>30</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>31</b>

## Tabla de gráficas

Grafica 1. Distribución de pacientes del estudio .....	21
Grafica 2. Supervivencia libre de progresión.....	23
Grafica 3. Supervivencia libre de progresión clínica.....	23
Grafica 4. Supervivencia libre de progresión ósea.....	24
Grafica 5. Supervivencia libre de progresión bioquímica.....	24
Grafica 6. Respuesta de PSA .....	24

## Lista de Tablas

Tabla 1. TNM Cáncer de próstata 2010.....	17
Tabla 2. Características iniciales de la población .....	21
Tabla 3. Dolor Óseo.....	24
Tabla 4. STUB .....	24
Tabla 5. Siguietes líneas de manejo.....	24
Tabla 6. Análisis univariado para la predicción de respuesta de PSA.....	25

## **Introducción**

El cáncer de próstata es la neoplasia sólida masculina más frecuentemente diagnosticada (1).

La progresión a resistencia a la castración está asociada con la mortalidad cáncer específica (2).

Tradicionalmente se han usado los anti andrógenos en esta etapa de la enfermedad, en mención especial la bicalutamida desde su introducción en 1989 en donde se evidencia respuesta en las etapas avanzadas de la enfermedad manifestado por una disminución de la fosfatasa ácida (3).

Los nuevos fármacos que han salido recientemente han mostrado disminución significativa de la mortalidad cáncer específica (4,5,6,7) por lo que las recomendaciones de las guías (8) cada vez favorecen menos el uso de bicalutamida.

Por lo que con este estudio pretendemos responder: ¿Cuál es la respuesta clínica, bioquímica e imagenológica de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración quirúrgica al uso de bicalutamida en los pacientes de una institución de cuarto nivel?

## **Objetivos**

- Describir la supervivencia libre de recaída clínica, radiológica y bioquímica.
- Analizar las variables previas a la administración de Bicalutamida que pueden predecir la respuesta o no a este medicamento.

## **Marco Teórico**

### **La próstata**

La próstata fue dibujada por primera vez en ilustraciones anatómicas por Andrea Vesalio en el año 1543 cuando publicó sus observaciones de las glándulas sexuales accesorias masculinas. Se trata de una glándula localizada en la porción inferior de la vejiga, anterior al recto y posterior a la sínfisis del pubis; está compuesta por múltiples acinos de glándulas túbulo alveolares. Se desarrolla a partir de los días 25 a 30 de la concepción, dependiente de los conductos de Wolf. Su desarrollo en la etapa prenatal como en la postnatal depende del estímulo androgénico. En 1912 Lowsley describió cinco lóbulos prostáticos: medio, dos laterales, uno posterior y uno anterior. La división histológica y funcional de la próstata se estableció hasta los años 70 cuando McNeal publicó el trabajo fruto de sus investigaciones en donde dividió a la próstata en cuatro zonas funcionales: la zona periférica, la zona transicional, la zona central y el estroma fibro-muscular anterior (9).

La próstata produce aproximadamente el 18% del volumen seminal, su secreción está compuesta principalmente por: ácido cítrico, fructosa, poliaminas, fosforilcolina, prostanglandinas, colesterol, lípidos, cinc, calicreinas (entre ellas el antígeno prostático específico – calicreina 3), seminogelinas, fosfatasa ácida prostática, leucina, lactato deshidrogenasa, entre muchas otras que van a actuar sinérgicamente para producir la liquefacción del coágulo seminal y poder llevar a cabo la fecundación (10).

### **Cáncer de próstata**

#### **Epidemiología**

El cáncer de próstata es el cuarto cáncer más diagnosticado en el mundo (15% de los diagnósticos de cáncer). La incidencia varía alrededor del mundo con una mayor

presentación en Australia, los países nórdicos, Europa oriental y Norteamérica debido al uso rutinario del tamizaje con antígeno prostático específico (PSA). En Estados Unidos es la neoplasia no cutánea más diagnosticada en hombres, en el año 2015 se diagnosticaron 220800 nuevos casos en EEUU. La raza que tiene una mayor incidencia de cáncer fueron los afrodescendientes con una incidencia de 214,5/100000 hombres, los blancos y los hispanos presentaron una incidencia de 130,4 y 114,7 por 100000 habitantes, la menor incidencia la presentaron los asiáticos e indios americanos con 74 y 67,1 por 100000 habitantes.

Solo 1 de cada 30 hombres diagnosticados con cáncer de próstata morirá por la enfermedad, 98,9% de los pacientes con diagnóstico nuevo vivirán a los 5 años del mismo, con estos números el cáncer de próstata se consolida a nivel mundial como la quinta causa de muerte por cáncer en hombres. Los factores de riesgo incluyen la edad, el antecedente familiar y la raza. La media de edad al diagnóstico es de 66 años (11).

### **Histopatología**

El tipo histológico de tumor más frecuentemente diagnosticado es el adenocarcinoma de próstata. En 1966 el Dr Donald Gleason describió por primera vez el sistema que utilizamos para clasificar histológicamente esta enfermedad de acuerdo al grado de diferenciación celular y morfológica de las glándulas prostáticas. La más reciente actualización realizada por la sociedad internacional de patólogos urológicos (ISUP) en el año 2014 estableció que los patrones 1 y 2 no deben reportarse en muestras de biopsia transrectal dado que no es posible observar la lesión completa por lo que no se pueden saber los límites de la misma. Para fines prácticos el Gleason inicia en 3. Adicional a esto en la nueva clasificación se tomo en cuenta el factor pronostico al paciente y se clasifico de

la siguiente forma por grado grupos pronósticos: 3+3=1; 3+4=2; 4+3=3; 4+4 o 3+5 o 5+3 = 4 y 4+5 o 5+4 o 5+5 =5. Esta clasificación sirve para guiar el tratamiento inicial, tiene factor pronostico en la predicción de la recaída bioquímica y en la mortalidad cáncer específica (12).

### **Clasificación TNM**

El sistema de clasificación clínica de la enfermedad es el del American Joint Comitee on Cancer (AJCC) en su edición del 2010 (13).

*Tabla 1. Clasificación TNM - AJCC 2010*

---

#### **T – Tumor primario**

---

- Tx No se puede evaluar el tumor primario
  - T0 Ausencia de datos de tumor primario
  - T1 Tumor clínicamente inaparente, no palpable ni visible
    - T1a Hallazgo histológico incidental en 5% o menos del tejido reseado
    - T1b Hallazgo histológico incidental en más del 5% del tejido reseado
    - T1c Tumor identificado por biopsia
  - T2 Tumor limitado a la próstata
    - T2a Tumor compromete la mitad o menos de un lóbulo
    - T2b Tumor compromete a más de la mitad de un solo lóbulo
    - T2c Tumor compromete a los dos lóbulos
  - T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática
    - T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscopica del cuello de la vejiga
    - T3b Tumor compromete las vesículas seminales
  - T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis
- 

#### **N – Ganglios linfáticos regionales**

---

- Nx No se pueden evaluar
  - N0 Sin compromiso de ganglios regionales
  - N1 Metástasis ganglionares regionales
  - M- Metástasis a distancia
  - Mx No se pueden evaluar metástasis a distancia
- 

#### **M0 Sin metástasis a distancia**

---

- M1 Metástasis a distancia
  - M1a Ganglios linfáticos no regionales

M1b Metástasis óseas

M1c Metástasis viscerales

### **Estratificación del riesgo según D'Amico**

La clasificación del riesgo de recaída bioquímica a 5 años fue establecida por Anthony D'Amico inicialmente en pacientes llevados a radioterapia externa, posteriormente se validó para la evaluación pre quirúrgica del riesgo de recaída bioquímica en los pacientes llevados a prostatectomía radical, su clasificación es así (14):

- Bajo riesgo:  $cT \leq 2a$ ,  $PSA \leq 10$  ng/ml y Gleason total  $\leq 6$  (Recaída: 14,8%)
- Riesgo Intermedio:  $cT2b$ ,  $PSA 10.1 - 20$  ng/ml y Gleason total: 7 (Recaída: 37%)
- Alto riesgo:  $cT \geq 2c$ ,  $PSA > 20$  ng/ml y Gleason  $\geq 8$  (Recaída: 47%)

## Métodos y Materiales

Estudio analítico, retrospectivo, longitudinal en una institución de cuarto nivel especializada en el manejo del cáncer.

Se estableció una cohorte de pacientes con diagnóstico histológico o clínico de cáncer de próstata a los que por progresión de su enfermedad se les realizó orquidectomía entre los años 2007 a 2010 con testosterona POP menor o igual a 50 ng/dL. Se definió: progresión bioquímica como 2 o más incrementos del valor de PSA con un intervalo de una semana entre las determinaciones; progresión clínica como el aumento significativo de síntomas del tracto urinario bajo o del dolor óseo y progresión radiológica como el aumento de 2 imágenes compatibles con metástasis en la gammagrafía ósea (15). Al presentar alguno de los criterios de progresión a los pacientes se les inició Bicalutamida 50 mg cada día. Se tomó como tiempo 0 el día de inicio de la Bicalutamida, se calculó el seguimiento en el tiempo y en función de esta se calcularon la progresión bioquímica, clínica y radiológica definida con los mismos criterios expuestos anteriormente. El desenlace principal fue la supervivencia libre de progresión definida como el tiempo entre el inicio de bicalutamida y la aparición de dos de los eventos de progresión antes definidos. Los desenlaces secundarios fueron la supervivencia libre de progresión bioquímica, clínica y radiológica, lo cuales se calcularon usando el método de Kaplan Meyer. Se realizó el análisis estadístico en Microsoft Excel 365 pro y en Epi Info 7. Se realizó un análisis univariado de las variables pre inicio de bicalutamida que pueden predecir la respuesta de la misma.

## Resultados

Se realizaron 155 orquidectomías bilaterales entre los años 2007 y 2010 por cáncer de próstata, 55 pacientes presentaron progresión por lo que se les inicio bicalutamida y finalmente fueron excluidos 8 pacientes por no contar con los datos completos (Figura 1).



Figura 1

La edad media al momento de la orquidectomía fue de 69 años y al momento de inicio de la bicalutamida fue de 70,4 años. El 61,7% de los pacientes tenía un tumor primerio con estadificación inicial mayor o igual a cT3. El antígeno prostático previo al inicio de bicalutamida tuvo una mediana de 71, el 67% de los pacientes tenía lesiones metastásicas y se había realizado prostatectomía radical y radioterapia primaria al 11% de los pacientes respectivamente (tabla 2).

Tabla 2. Características iniciales.

<b>Edad al momento de la orquidectomía (años)</b>			
Media		69	
Rango		48 - 87	
<b>Edad al inicio de Bicalutamida</b>			
Media		70,4	
Rango		48,1 - 88,5	
<b>cT</b>			
CTx		5	10,6%
<=cT2a		4	8,5%
cT2b - cT2c		9	19,1%
>=cT3		29	61,7%
<b>cN</b>			
cNx		41	91,1%
cN0		1	2,2%
cN1		3	6,7%
<b>cM</b>			
Mx		1	2,2%
M0		15	33,3%
M1a		1	2,2%
M1b		26	57,8%
M1c		2	4,4%
<b>PSA previo al inicio de bicalutamida</b>			
Media		463	
Mediana		71	
Rango		26,3 - 11814	
<b>Gleason</b>			
No disponible		9	20,0%
	6	6	13,3%
	7	14	31,1%
	8 ó mas	16	35,6%
<b>Grado grupo</b>			
No disponible		9	20,0%
	1	6	13,3%
	2	4	8,9%
	3	10	22,2%
	4	8	17,8%
	5	8	17,8%
<b>Gammagrafia osea</b>			
No disponible		5	11,1%
0 lesiones		10	22,2%
1 a 5		12	26,7%
6 a 10		7	15,6%
11 a 20		7	15,6%
Más de 20		4	8,9%
<b>Tratamiento inicial</b>			
Prostatectomía radical		5	11,10%
Radioterapia primaria		5	11,10%
Análogos LhRh previos		1	2,22%

La media de seguimiento fue de 21,18 meses, el tiempo medio entre la progresión y el inicio de antiandrogenos fue de 2,3 meses. El tiempo medio de tratamiento con bicalutamida fue de 10,8 meses. Las medianas de supervivencia libre de progresión, libre de progresión clínica, libre de progresión ósea y libre de progresión bioquímica fueron de 7.3, 9.07, 9.63, y 6.97 meses respectivamente (figura 2, 3, 4 y 5).



Figura 2. Supervivencia libre de progresión



Figura 3. Supervivencia libre de progresión clínica



*Figura 4. Supervivencia libre de progresión ósea.*



*Figura 5. Supervivencia libre de progresión bioquímica*

Hubo disminución del PSA en el 48% de los pacientes de estos solo el 28,8% disminuyeron más del 50% del nivel previo de PSA (figura 6).



*Figura 6. Respuesta del PSA*

El dolor óseo mejoro en el 15,6% de los pacientes (tabla 3). Los síntomas del tracto urinario bajo mejoraron en el 20% de los pacientes y empeoraron en el 13,3% (tabla 4).

Tabla 3. Dolor Óseo

	Mejóro	Empeoró	Igual	TOTAL	
Sin dolor	0	2	7	9	20,00%
Analgésicos comunes	2	1	12	15	33,30%
Uso de Opioides débiles	3	0	4	7	15,60%
Uso de Opioides fuertes	2	0	6	8	17,80%
Sin dato				6	13,30%
	7	3	29	45	
	15,60%	6,70%	64,40%		

Tabla 4. STUB

	Mejóro	Empeoró	Igual	TOTAL	
Asintomático	0	2	3	5	11,10%
Leves	4	2	15	21	46,70%
Moderados	1	2	2	5	11,10%
Severos	4	0	7	11	24,40%
Sin dato				3	6,70%
	9	6	27	45	
	20,00%	13,30%	60,00%		

El 78% de los pacientes requirió de otras líneas de manejo entre las que se encuentran: Flutamida 42,2%, dietilestilbestrol 26,7% y Docetaxel 8,9% (tabla 5).

Tabla 5. Sigüientes líneas de manejo

SIGÜIENTES LINEAS	n	%
Ninguna	10	22,20%
Flutamida	19	42,20%
Dietil- etíl bestrol	12	26,70%
Docetaxel	4	8,90%

El análisis univariado no mostro que alguno de los factores previos al inicio de bicalutamida predijera la respuesta o no al fármaco (tabla 6).

Tabla 6. Análisis univariado para la predicción de respuesta completa del PSA

	Respuesta completa	Sin respuesta o parcial	HR		p
<b>Edad</b>					
>70 años	8	15	1,5	(0,59 - 3,9)	0,28
<70 años	5	17			
<b>cT</b>					
>T2c	7	21	0,7	(0,28 - 1,75)	0,34
<T3	6	11			
<b>cN</b>					
N+	1	2	1,16	(0,21 - 6,1)	0,65
Nx ó NO	12	30			
<b>iPSA</b>					
>50	10	16	2,43	(0,7 - 7,6)	0,09
<51	3	16			
<b>Gleason</b>					
>7	2	14	0,31	(0,07 - 1,27)	0,07
<8	8	12			
<b>Grado grupo</b>					
>2	5	21	0,38	(0,14 - 1,04)	0,07
<3	5	5			
<b>PSA DT</b>					
>12 meses	4	5	2,5	(0,08 - 7,6)	0,11
<12,1 meses	5	24			

## Discusión

Desde su introducción el 1989 la Bicalutamida ha sido usada como fármaco en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, con el advenimiento del PSA los desenlaces a evaluar han cambiado y en los últimos años ha tomado importancia la supervivencia en asociación con la calidad de vida que puedan brindar las moléculas para el tratamiento de esta etapa de la enfermedad.

Kucuk (16) et al. (2001) evaluó la efectividad de bicalutamida 150 mg/día en pacientes con falla al manejo hormonal primario (orquidectomía o análogos LhRh) encontró en los 52 pacientes que evaluó una tasa de disminución del más del 50% del PSA en el 20% de los pacientes por su parte Fujii (17) et al. (2005) encontró que la adición de bicalutamida 80 mg a los pacientes castrados que presentaban progresión bioquímica se presentaba una disminución de más del 50% del PSA en el 66% de los pacientes. Adicionalmente encontró la una supervivencia libre de progresión de 9,2 meses. El PSA DT mayor de 4 meses predijo una respuesta favorable del PSA. Klotz (18) et al. (2014) comparo la tasa de respuesta del aumento de la dosis de bicalutamida de 50 mg/día a 150 mg/día en un grupo de 61 pacientes castrados con una tasa de respuesta con el aumento de la dosis de 22%, el 8% tuvo una disminución entre el 10 y el 50% del PSA.

Okegawa (19) et al. (2010) mostro en su estudio que bicalutamida como primera línea tiene una respuesta completa del PSA en el 72% mientras que si esta se daba como segunda línea posterior a flutamida se presentaba una respuesta completa de PSA en el 45%.

Sarto (20) et al. (2008) demostró que hasta un 21% de los pacientes a los que se les retiraban los antiandrogenos presentaba una disminución de más del 50% del PSA, esta respuesta se podía predecir por el uso prolongado de anti andrógenos.

Shore (21) et al. (2016) conduce un estudio aleatorizado, multinacional, doble ciego en norte América y Europa en el que incluyó 375 pacientes, en el que comparo el uso de enzalutamida contra bicalutamida en el contexto de cáncer de próstata resistente a la castración, la duración media en tratamiento fue de 11,8 meses para enzalutamida vs 5,8 meses para bicalutamida, la supervivencia libre de progresión fue de 15,7 meses para enzalutamida vs 5,8 meses para bicalutamida. El descenso mayor de 50% en el PSA estuvo presente en el 82% de los pacientes con enzalutamida, mientras que solo se presentó en el 21% de los pacientes con bicalutamida.

Penson (22) et al. (2016) propone que la bicalutamida es una agonista parcial que en sobreexpresión de receptores puede tener actividad agonista lo que explica el efecto retirada de los andrógenos, encuentra en un estudio aleatorizado entre enzalutamida vs bicalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, que la enzalutamida redujo de muerte o progresión en el 76% (HR 0,24  $p < 0,001$ ). La media de supervivencia libre de progresión con enzalutamida fue de 19,4 meses vs 5,7 meses con bicalutamida. En el grupo de enzalutamida se obtuvo una disminución significativa del PSA de 81% vs 31% en el grupo de bicalutamida. La media de progresión radiológica con bicalutamida fue de 11,2 meses.

Nuestra serie para bicalutamida la media de duración del tratamiento fue de 10,8 meses, con una supervivencia libre de progresión de 7,3 meses, supervivencia libre de progresión ósea de 9,63 meses, supervivencia libre de recaída bioquímica de 6,97 meses, la respuesta completa de PSA documentada fue de 28,8%. Datos que se encuentran acorde a los hallazgos de la literatura mundial. Vale la pena preguntarse si pudiera existir un efecto benéfico del uso secuencial de bicalutamida y posterior a esta brindar las nuevas moléculas y si los meses de supervivencia funcionan aditivamente como se propone entre las moléculas nuevas, para esto hace falta ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen esta alternativa ya que si bien es cierto

que los últimos dos estudios referenciados muestra una superioridad de la enzalutamida en todas las variables evaluadas, es necesario plantearse si los 7,3 meses que brinda la bicalutamida libre de progresión pueden tener un impacto real en la historia de la enfermedad y sus implicaciones económicas en un sistema de salud como el nuestro.

El diseño del estudio fue retrospectivo por lo que algunos pacientes no tuvieron el seguimiento adecuado y hubo que excluir pacientes por falta de datos, por lo que pudo existir sesgo de selección de pacientes.

## **Conclusiones**

Este estudio muestra la respuesta al manejo con bicalutamida en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en una población hospitalaria seleccionada, con una respuesta escasa y de corta duración similar a la reportada en otros estudios con el mismo fármaco.

El manejo con bicalutamida disminuyó los niveles de PSA en el 48,8% de los pacientes con una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,3 meses tal como se reporta en la literatura actual.

No se encontraron en este estudio características de los pacientes que puedan predecir la respuesta adecuada a este medicamento.

## Referencias

1. Miller, K.D., Siegel, R.L., Lin, C.C., Mariotto, A.B., Kramer, J.L., Rowland, J.H., Stein, K.D., Alteri, R. y Jemal, A. (2016) Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *Ca cancer j clin.* 66(4): 271- 289. Doi: 10.3322/caac.21349. [epub ahead of print].
2. Petrylak, D. Current state of castration-resistant prostate cancer. (2013) *Am j manag care.* 19(suppl 18):s358-s365.
3. Lunglmayr, G. (1989) Casodex (ici 176,334), a new, non-steroidal anti-androgen. Early clinical results. *Horm res.* 32 suppl 1:77-81.
4. Ryan, C.J., Smith, M.R., Fizazi, K., Saad, F., Mulders, P.F., Sternberg, C.N., Miller, K., ... y Rathkopf, D.E. (2015) 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.* 16(2):152-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
5. Loriot, Y., Miller, K., Sternberg, C.N., Fizazi, K., De Bono, J.S., Chowdhury, S., Higano, C.S., ... y Tombal, B. (2015) Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (prevail): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet oncol.* 16(5):509-21. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70113-0.
6. Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S.I., O'sullivan, J.M., Fossa, S.D., Chodacki, A., ... y Sartor, O. (2013) Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N engl j med.* 369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
7. Iannuzzi, F., Tannock, M.D., Wit, R., Berry, W., Horti, H., Pluzanska, A., Chi, K., ... y Eisenberger, M. (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N engl j med* 351:1502-1512. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
8. Mottet, N., Bellmunt, N., Briers, E., Bolla, M., Cornford, P., De santis, M., Henry, A., ... y Moldovan, P. (2015). European guidelines in prostate cancer. European association of urology. 2015.

9. Aaron, L.T., Franco, O.E. y Hayward, S.W., (2016) Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol clin n am* 43: 279–288. Doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.
10. Berman, D.M., Rodriguez, R. y Veltri, R. Capítulo 90. Desarrollo, biología y fisiología de la próstata. En campbell – walsh – urología 10ma edición. (editor alan j. Wein) pp2555 – 2591, impreso en españa, ed. Medica panamericana.
11. Filippou, P., Ferguson, J.E., y Nielsen, M.E. (2016) Epidemiology of prostate and testicular cancer. *Semin intervent radiol* 33:182–185. Doi: 10.1055/s-0036-1586146.
12. Shan, R. y Zhou, M. (2016) Recent advances in prostate cancer pathology: gleason grading and beyond. *Pathology international* 66: 260–272. Doi:10.1111/pin.12398
13. Edge, S., Carducci, M. y Compton, C. (2010) *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New york, ny: springer; 2010.
14. D'amico, A., Whittington, R. y Malkowicz, S. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 280(11): 969-74
15. Howard, I., Scher, S.H., Tannock, I., Morris, M., Sternberg, C., Carducci, M.A., Eisenberger, M.A., ... y Hussain, M. (2008). Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the prostate cancer clinical trials working group. *Journal of clinical oncology* 2008:1148-1159. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
16. Kucuk, O., Fisher, M., Moinpour, C., Coleman, D., Hussain, M., Sartor, O., Chatta, G.S., ... y Crawford, D. (2001) Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a southwest oncology group study (swog 9235). *Urology* 58 (1), 2001.
17. Fujii, Y., Kawakami, G., Masuda, G., Kobayashi, T., Hyochi, N., Kageyama, Y. y Kihara, K. (2006) Deferred combined androgen blockade therapy using bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer during androgen deprivation monotherapy. *BJU international* 97, 1184 – 1189. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06149.x.

18. Klotz, L., Drachenberg, D., Singal, R., Aprikian, A., Kebabdjian, F.M., Zarenda, M. y Chin, J. (2014) An open-label, phase 2 trial of bicalutamide dose escalation from 50 mg to 150 mg in men with castration resistance. A canadian urology research consortium study. *Prostate cancer and prostatic disease* 17, 320–324. DOI: 10.1038/pcan.2014.24.
19. Okegawa, T., Nutahara, K y Higashihara, E. (2010) Alternative antiandrogen therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-center experience. *International journal of urology* 17, 950–955. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02620.x
20. Sartor, O., Tangen, C., Hussain, M., Eisenberger, M., Parab, M., Fontana, J., Chapman, R., Mills, G., Raghavan, G y Crawford, E. (2008) Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer. *Cancer* 112 (11):2393 – 2400. DOI: 10.1002/cncr.23473.
21. Shore, N., Chowdhury, S., Villers, A., Klotz, L., Siemens, D.E., Van Os, S., Hasabou, N., ... y Heidenreich, A. (2016) Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (terrain): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet oncol* 2016 published online january 13, 2016. Doi: 10.1016/s1470-2045(15)00518-5.
22. Penson, D., Armstrong, A.J., Concepcion, R., Agarwal, N., Olsson, C., Karsh, L., Dunshee, C., ... y Higano, C.S. (2016) Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the strive trial. *J clin oncol* 34. epub ahead of print. Doi: 10.1200/jco.2015.64.9285.