



Asociación Urológica de
Centroamérica y el Caribe

Experiencia Inicial en el Manejo de Pacientes con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no Metastásico.

Initial Experience in the Management of Patients with non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer.

Dr. Carlos Figueroa Lémus¹, Dr. Erick Stanley Petersen
Juárez²

(1) *Urólogo de Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Unidad Autonomía Director Médico Urología Integral Guatemala.*

(2) *Jefe del Servicio de Urología de Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.*

Correspondencia del Autor : 3av 12-38 zona 10 ed. Paseo Plaza Guatemala CA.

Correo electrónico: cfigueroal@yahoo.com

Teléfono: (502) 5918-7280

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar la experiencia inicial del autor en el manejo con Nuevos Agentes Hormonales (NHA), en Cáncer de Próstata no metastásico Resistente a castración (nmCPRC)

ANTECEDENTES: Hasta hace unos años no se contaba con tratamiento adecuado para el paciente con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nmCPRC). En el 2018 dos nuevas drogas fueron aprobadas para el tratamiento en esta etapa del cáncer de próstata luego de la publicación de los estudios clínicos SPARTAN (apalutamida) y PROSPER (enzalutamida).

MATERIAL Y METODOS: Se incluyen pacientes con nmCPRC en la unidad de autonomía del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y la Clínica Privada Urología Integral, se incluyen la totalidad de pacientes tratados a partir de enero 2019.

RESULTADOS: Se incluyen 17 pacientes tratados con Enzalutamida y 2 pacientes tratados con Apalutamida, los cuales tienen un promedio de edad de 77 años y 18 meses de tratamiento, con pocas complicaciones relacionadas y adecuada respuesta al mismo.

CONCLUSIONES: La experiencia inicial con Enzalutamida y Apalutamida en pacientes con nmCPRC es positiva.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de Próstata Resistente, Castración no metastásico, Nuevos Agentes Hormonales, Enzalutamida, Apalutamida.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Present the author's initial experience in handling new hormonal agents (NHA) in non-metastatic castration resistant prostate cancer. (nmCPRC).

BACKGROUND: Until a few years ago, there was no adequate treatment for the patient with non-metastatic castration resistant prostate cancer. In 2018 two new drugs were approved for treatment for this stage, after publication of clinical studies SPARTAN (apalutamide) and PROSPER (enzalutamide).

MATERIAL AND METHODS: Patients with nmCPRC are included in Unidad de Autonomía of the Instituto Guatemalteco de Seguridad Social and the private clinic Urología Integral. Included are all patients treated as from 2019.

RESULTS: 17 patients treated with Enzalutamide and 2 patients treated with apalutamide are included, who have an average age of 77 years and 18 months in treatment with few related complications and an adequate response to it.

CONCLUSIONS: Initial experience with Enzalutamide and Apalutamide in patients with nmCPRC is positive.

KEYWORDS

Non metastatic Castration, Resistant prostate Cancer, New Hormonal Agent, Enzalutamide, Apalutamide.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata, según datos basados en Globocan a nivel mundial aumentan cada año más así como su mortalidad, teniendo una incidencia esperada anual para el año 2025 de 2.9% por cada 100 mil habitantes. En Guatemala según registros oficiales de Globocan para el año 2018 el Cáncer de Próstata es el más frecuente en ambos sexos.

Las etapas clínicas del Cáncer de Próstata, desde la etapa localizada hasta las etapas finales de la enfermedad, en los últimos años han evolucionado a nuevas clasificaciones conforme han aparecido nuevas alternativas terapéuticas con las cuales no contábamos anteriormente.

La terapia de deprivación androgénica también dejó de ser exclusiva de pacientes metastásicos y actualmente la utilizamos en etapas tempranas de la enfermedad, como adyuvante en pacientes con ganglios positivos en Prostatectomía Radical, también se utiliza como adyuvante en pacientes que reciben Radioterapia en enfermedad localizada, casos especiales especialmente en nuestro medio como tratamiento primario en enfermedad localmente avanzada, y por último se utiliza como tratamiento estándar luego que el paciente tiene un incremento del Antígeno Prostático Específico o también llamada Recaída Bioquímica luego de haber progresado del tratamiento primario del tumor y a la terapia de la deprivación androgénica.

Aunque la terapia de deprivación androgénica a lo largo de la historia a tenido muy buenos resultados eventualmente el paciente va a progresar en la evolución de la enfermedad, esta etapa de la evolución de la enfermedad antes llamada Hormonorrefractaria, actualmente se denomina “Estado de Resistencia a la Castración” (CPRC), los criterios para definir esta situación han sido estudiados y están muy bien descritos en las guías de manejo. Así tenemos que para su definición el paciente tiene que tener niveles séricos adecuados de castración o sea niveles de testosterona por debajo de los 50ng/dl o 1.7nmol/l y además uno de los siguientes criterios de progresión: a. Progresión bioquímica definida como 3 incrementos consecutivos de Antígeno Prostático Total con diferencia de medición en tiempo de una semana o incremento mas del 50% o incremento sobre el nadir del Antígeno Prostático Específico mayor de 2 ng/dl; b. La aparición de dos o más nuevas metástasis oseas o viscerales. En este sentido podemos clasificar que el paciente puede estar en una etapa de Resistencia a la Castración en un estado sin la presencia de metástasis o en una etapa de Resistencia a la Castración en un estado metastásico (9).

El objetivo de los diversos tratamientos en la etapa de CPRC no metastásico (nmCPRC) es retardar el apareamiento de la formación de metástasis.

Se ha determinado que el factor de mayor pronóstico para determinar aquel paciente que pueda desarrollar metástasis

está asociado a los niveles de Antígeno Prostático Específico (APE) y especialmente al Doblaje en el Tiempo del APE (DTAPE) (1).

En el 2005 se observó en el estudio con Acido Zoledrónico que los pacientes con menor tiempo de DTAPE evolucionaban al desarrollo de metástasis en un período de dos años. Para el 2013 en el estudio con Denosumab se definió como criterio de Alto Riesgo para el desarrollo de metástasis aquel paciente que presenta DTAPE en un tiempo menor de 10 meses. Es así que se ha observado que el incremento del DTAPE está directamente relacionado con el apareamiento de metástasis óseas aumentaron hasta 4 veces el riesgo de muerte y disminuyendo considerablemente la sobrevida global (7, 8).

Antes del año 2018 las opciones de tratamiento para pacientes con nmCPRC eran observación, manipulación hormonal, antagonistas del receptor androgénico de primera generación como lo es bicalutamida o flutamida, estrógenos o ketoconazol, sin embargo ninguna alternativa terapéutica mostraba un beneficio importante.

En el 2018 se publican los estudios SPARTAN y PROSPER, posteriormente en el 2019 se publica el estudio ARAMIS, donde se dan a conocer 3 nuevas drogas clasificadas como Antagonistas del Receptor Andrógeno de Segunda Generación (APALUTAMIDA, ENZALUTAMIDA, Y DAROLUTAMIDA) respectivamente. Dichas publicaciones han cambiado por completo el panorama del tratamiento del paciente con nmCPRC.

La presente publicación tiene como objetivo dar a conocer los resultados de los estudios de estas 3 nuevos “Superantiandrógenos” y la experiencia inicial del autor con dos de estas drogas como lo es Apalutamida y Enzalutamida que se encuentran ya registradas y autorizadas en Guatemala para su comercialización y uso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se toman en cuenta para el presente trabajo los pacientes que con cáncer de próstata que se encuentran en tratamiento por nmCPRC en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante el año 2019 y 2020, así como los pacientes que son manejados en Urología Integral de Guatemala durante el mismo periodo de tiempo. Los criterios de inclusión para la presentación fueron: a. Tener el diagnóstico de nmCPRC y que estén recibiendo Enzalutamida o Apalutamida + bloqueo con análogos. Se verifica en el expediente clínico la medición sérica de niveles de castración (< 50ng/dl o 1.7nmol/l), b. Progresión bioquímica, c. DTAPE < de 10 meses, d. Estadificación negativa al tener TC de tórax y abdomen, y Centellografía Osea. Se toma en cuenta los pacientes que hayan tenido tratamiento primario (RT o Cirugía Radical) y también aquellos que reciben bloqueo hormonal sin previamente recibir tx primario, también se mide el tiempo de Terapia de deprivación androgénica previo a la progresión bioquímica.

Se mide la respuesta a la progresión bioquímica, y la progresión radiológica, progresión a síntomas así como los efectos secundarios presentados.

Se revisan los expedientes clínicos y los archivos digitales para la tabulación de los datos.

RESULTADOS

Se incluyen en la presente publicación 17 pacientes que se encuentran con diagnóstico de nmCPRC recibiendo Enzalutamida, estos pacientes están siendo tratados en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en la Unidad de Autonomía, y se incluyen dos pacientes que se encuentran en tratamiento en Urología Integral de Guatemala, con Apalutamida.

Los resultados para el grupo de pacientes que reciben Enzalutamida se pueden observar en la Tabla No. 1. El promedio de edad para estos pacientes es de 77 años (rango 66-89), 11 pacientes reciben tratamiento primario, la mayoría radioterapia o cirugía radical y 6 pacientes no reciben tratamiento primario.

El tiempo en promedio de recibir Terapia de Deprivación Androgenica previo a la Resistencia a la Castración fué de 4 años con un rango de 1 a 14 años. 12 pacientes presentan DTAPE < de 6 meses y 5 < de 10 meses. El tiempo en promedio de tratamiento es de 13 meses con un rango de 3 a

18 meses. La respuesta del antígeno prostático al tratamiento ha sido positiva en todos los pacientes, siendo el que menor respuesta tuvo a la progresión fue de 6 meses, este mismo paciente se documentan metástasis a los 12 meses. En general los pacientes han tolerado bien el medicamento y no se documenta en los expedientes clínicos efectos adversos frecuentes.

Efectos adversos importantes se presentaron en dos pacientes (Fatiga), lo cual hace tomar la decisión a los pacientes de abandonar por decisión propia el tratamiento uno a los 3 y el otro a los 7 meses de recibir el mismo.

Con Apalutamida se le da seguimiento a dos pacientes uno de 53 años y el otro de 80 años de edad, ambos reciben como tratamiento primario RT y adyuvancia, a los 6 años de Terapia de Deprivación Androgénica ambos presentan recaída bioquímica y un estado de Resistencia a la Castración, ambos también con DTAPE < de 6 meses. A la fecha el paciente de 53 años lleva 19 meses de tratamiento y el de 80 años 18 meses. Ambos han tenido adecuada respuesta del Antígeno Prostático, así como a la progresión de síntomas, no se han documentado metástasis óseas. El paciente de 80 años presenta rash cutáneo al 5to mes de tratamiento, tratado con antihistaminicos y cremas hidratantes y resuelve luego de 3 meses de tratamiento.

Tabla 1.

EXPERIENCIA EN PACIENTES ENZALUTAMIDA nmCPRC								
EDAD (años)	TRATAMIENTO PRIMARIO	TIEMPO ADT PREVIO A RECAIDA BIOQUÍMICA (años)	PSA DT (meses)	TIEMPO ACTUAL DE TRATAMIENTO (meses)	TIEMPO DE RESPUESTA PSA (meses)	TIEMPO PROGRESIÓN METÁSTASIS	TIEMPO PROGRESIÓN SÍNTOMAS	EFECTOS ADVERSOS
69	QxRadical + RT	4	< 10	7	7	ND	ND	fatiga, abandonó tratamiento a los 7 meses
66	RT+BT	7	< 6	15	15	NA	NA	ninguno
80	ND	10 (castración quirúrgica)	< 6	10	9	NA	NA	ninguno
69	RT	3	< 6	18	18	NA	NA	ninguno
71	RT	2	< 10	18	18	NA	NA	ninguno
69	RT	3	< 6	12	12	NA	NA	ninguno
78	QxRadical	7	< 3	12	6	12	NA	ninguno
75	ND	2	< 6	12	12	NA	NA	ninguno
80	ND	3	< 6	12	12	NA	NA	ninguno
89	ND	3	< 6	10	10	NA	NA	ninguno
87	ND	8	< 10	15	15	NA	NA	ninguno
81	ND	14 (castración quirúrgica)	< 6	17	17	NA	NA	ninguno
88	RT	5	< 10	3	3	ND	ND	fatiga, abandonó tratamiento a los 3 meses
69	RT	3	< 6	16	16	NA	NA	ninguno
79	RT	2	< 6	15	15	NA	NA	ninguno
81	RT	1 año	< 6	13	13	NA	NA	ninguno
75	RT	7	< 10	17	17	NA	NA	ninguno
Promedio	77	4		13	13			
Rango	66-89	2-14		3-18	3-18			

RT radioterapia, BT braquiterapia, NA no alcanzado, ND no hay datos
 Fuente: Expedientes Clínicos IGSS

Tabla 2.

EXPERIENCIA EN PACIENTES CON APALUTAMIDA nmCPRC								
EDAD (años)	TRATAMIENTO PRIMARIO	TIEMPO ADT PREVIO A RECAIDA BIOQUÍMICA (años)	PSA DT (meses)	TIEMPO ACTUAL DE TRATAMIENTO (meses)	TIEMPO DE RESPUESTA PSA (meses)	TIEMPO PROGRESIÓN METÁSTASIS	TIEMPO PROGRESIÓN SÍNTOMAS	EFECTOS ADVERSOS
53	RT	6	< 6	19	19	NA	NA	ninguno
80	RT	6	< 6	18	18	NA	NA	rash

RT radioterapia, NA no alcanzado,
Fuente: Expedientes Clínicos Urología Integral

CONCLUSIÓN

La experiencia inicial con Nuevos Agentes Hormonales (Enzalutamida y Apalutamida) en pacientes con nmCPRC, resulta ser positiva con adecuada seguridad y tolerancia para la mayoría de pacientes.

DISCUSIÓN

Más allá del dilema del acceso de estos nuevos agentes hormonales en la terapia del cáncer de próstata es de suma importancia conocer los detalles más importantes de los estudios pivotaes que dieron aprobación para el tratamiento de pacientes que padezcan de nmCPRC.

ENZALUTAMIDA

Enzalutamida es el primer nuevo Superantiandrógeno aprobado en Estados Unidos y Europa en el año 2013. Su mecanismo de acción evidencia gran afinidad por el Receptor Androgénico, aparte de ello inhibe la traslocación dentro del núcleo del receptor y también impide la translocación del ADN resultando en una disminución de la actividad transcripcional.

Esta droga inicialmente fue aprobada para estados metastásicos en el cáncer de próstata resistentes a la castración (mCPRC), primero con el estudio AFFIRM (post quimioterapia) y luego con el estudio PREVAIL (pre quimioterapia), debido a los resultados adecuados se prueba la eficacia en nmCPRC.

El estudio PROSPER y sus resultados en el 2018 hace que se aprueba la Enzalutamida (160mg diarios) para tratar pacientes en nmCPRC. Dicho estudio donde se incluyen 1401 pacientes comparada con placebo en una randomización 2:1, todos los pacientes tenían como criterio principal de inclusión el DTAPE \leq 10 meses y una base de APE \geq 2ng/dl, se verifica la ausencia de metástasis con TAC de Tórax y Abdomen y Centellografía ósea. El objetivo primario fue el tiempo libre de progresión a metástasis (MFS) y como secundarios el tiempo de progresión de APE, tiempo a quimioterapia, Sobrevida Global, calidad de vida.

El resultado del objetivo primario MFS fue de 36.6 meses y 14.7 meses, en favor de Enzalutamida contra placebo. La mayoría de objetivos secundarios también fueron a favor de Enzalutamida. A pesar de efectos secundarios reportados la

droga demuestra seguridad y el estudio de calidad de vida indica una aceptable tolerancia para el tratamiento con Enzalutamida. (5,10)

APALUTAMIDA

Apalutamida es un Superantiandrógeno que actúa directamente en la unión dominante del Receptor Androgénico, previniendo la translocación y transcripción del Receptor.

Fue aprobada en el 2018 en Estados Unidos y Europa en el estudio SPARTAN. Dicho estudio que se incluyen 1207 pacientes con nmCPRC con una randomización 2:1 (240mg diarios). Los principales criterios de inclusión fué el paciente con nmCPRC con un DTAPE \leq 10 meses, la estadificación incluyó TC de Tórax y Abdomen así como Centellografía Ósea negativa. El objetivo principal del estudio MFS fue significativamente largo con una media de 40.5 meses comparada con 16.2 meses en el grupo placebo. El beneficio también se observó en los objetivos secundarios como el tiempo de progresión a síntomas. En relación a la calidad de vida relacionada con los efectos adversos indican que los pacientes que recibieron apalutamida se mantienen bajo los mismos estándares que los que recibieron placebo (2,10).

DAROLUTAMIDA

Darolutamida es la tercera droga de los Superantiandrógenos, la cual se da a conocer en el estudio ARAMIS publicado en febrero del 2019, tal como la Enzalutamida y Apalutamida es un antagonista del Receptor Androgénico, sin embargo difiere en estructura lo cual resulta en una disminución del crecimiento de las células cancerígenas de próstata, además Darolutamida evidencia que no cruza la barrera hematoencefálica lo cual teóricamente resultaría en una disminución importante del riesgo de efectos secundarios cerebrales comparados con los otros dos nuevos antiandrógenos.

El estudio ARAMIS evalúa la eficacia y seguridad de Darolutamida (600mg diarios) en pacientes con nmCPRC. El estudio involucra 1408 pacientes randomizados 2:1 con un DTAPE \leq 10 meses, APE \geq 2 ng/dl, la estadificación se realiza con TC o RMN y centellografía ósea, en este estudio se permite pacientes con presencia de nódulos menores de 2 cm por debajo de la bifurcación de la aorta. El objetivo principal al igual que los otros estudios fue determinar el

tiempo de progresión a metástasis (MFS), así como los objetivos secundarios tiempo a eventos sintomáticos, y tiempo a quimioterapia.

La mediana del MFS fue de 40.4 meses en el grupo de Darolutamida y 18.4 meses en el grupo placebo. Todos los objetivos secundarios fueron favorables para Darolutamida.

La calidad de vida en el estudio fue similar en el grupo que recibe Darolutamida como con el grupo placebo (4,10).

Tabla 3.

Tabla 3 Summary of SPARTAN, ARAMIS, and PROSPER trial.			
	Apalutamide (SPARTAN)	Enzalutamide (PROSPER)	Darolutamide (ARAMIS)
Inclusion criteria	M0 N0-N1 CRPC PSADT <10 months	M0 N0 CRPC PSADT <10 months PSA >2 ng/ml	M0 N0-N1 CRPC PSADT <10 months PSA >2 ng/ml
Number of patients	1,207	1,401	1,509
Median age (range)	74 (48-94) vs. 74 (52-97)	74 (50-95) vs. 73 (53-92)	74 (48-95) vs. 74 (50-92)
Randomization	2 (apalutamide): 1 (placebo)	2 (enzalutamide): 1 (placebo)	2 (darolutamide): 1 (placebo)
- Dosis	- 240 mg	- 160 mg	- 600 mg
-ADT	- yes	- yes	- yes
Diagnostic evaluation	CT (pelvis, abdomen, chest, head) Technetium-99m bone scan	CT or MRI Technetium-99m bone scan	CT or MRI (pelvis, abdomen, chest) Technetium-99m bone scan
Primary endpoint	40.5 vs. 16.2	36.6 vs. 14.7	40.4 vs. 18.4
-Metastasis-free survival	HR 0.28; 95%CI 0.23-0.35; P < 0.0001	HR 0.29; 95%CI 0.24-0.35; P < 0.001	HR 0.41; 95%CI 0.34-0.5; P < 0.001
Secondary endpoints	NR vs. 39.0	NR vs. NR	NR vs. NR
- Overall survival	HR 0.70; 95%CI; 0.47-1.04; P = 0.07	HR 0.80; 95%CI; 0.58-1.09; P = 0.15	HR 0.71; 95%CI; 0.5-0.99; P = 0.045
-Time to PSA progression	NR vs. 3.7	37.2 vs. 3.9	33.2 vs. 7.3
	HR 0.06; 95%CI; 0.05-0.08; P < 0.001	HR 0.07; 95%CI; 0.05-0.08; P < 0.001	HR 0.13; 95%CI; 0.11-0.16; P < 0.001
-Median time to metastasis	40.5 vs. 16.6	N/A	N/A
	HR 0.27; 95%CI; 0.22-0.34; P < 0.001		
-Progression-free survival	40.5 vs. 14.7	N/A	36.8 vs. 14.8
	HR 0.29; 95%CI; 0.24-0.36; P < 0.001		HR 0.38; 95%CI; 0.32-0.45; P < 0.001
-Time to symptomatic progression	NR vs. NR	N/A	40.3 vs. 25.4 (pain progression)
	HR 0.45; 95%CI; 0.32-0.63; P < 0.001		HR 0.65; 95%CI; 0.53-0.79; P < 0.001
-Time to subsequent therapy	NR vs. NR	39.6 vs. 17.7	NR vs. NR
	HR 0.44; 95%CI 0.29-0.66 P < 0.001	HR 0.21; 95%CI 0.17-0.26; P < 0.001	HR 0.33; 95%CI; 0.23-0.47;
-Secondary PFS	NR vs. 39	N/A	N/A
	HR 0.49; 95%CI 0.36-0.66		
Adverse events (any, %)	96.5 vs. 93.2	87 vs. 77	83.2 vs. 76.9
Adverse events (≥grade 3, %)	45.1 vs. 34.2	24 vs. 18	24.7 vs. 19.5

Heidegger et al. / Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 00 (2019) 1-8

La experiencia inicial que se tienen en nuestro medio con Enzalutamida y Apalutamida tal y como lo evidencia la presente publicación es sumamente positiva y pues viene a llenar una necesidad insatisfecha que se tenía previamente en el tratamiento de los pacientes con Cáncer de Próstata cuando falla la Terapia de Deprivación Androgénica en sus diferentes modalidades.

Aun no está definido cual es la secuenciación terapéutica más adecuada luego de la progresión a estas drogas. El estudio SPARTAN se secuencía a los pacientes con Acetato de Abiraterona teniendo una respuesta adecuada a la segunda progresión, sin embargo aun no hay nada definido.

Es importante resaltar el que ya contamos con estos tipos de tratamiento en nuestro país (a excepción de Darolutamida), como herramientas para el tratamiento de Cáncer de Próstata

Resistente a la Castración tanto en etapas No Metastásicas, como Metastásicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith MR, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117 (10) 2077-85. <https://doi.org/10.1002/cncr.25762>
2. Smith MR, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>
3. Saad F, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer, (an análisis of the Spartan trial. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1404-16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30456-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30456-X)

4. Fizazi K, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>

5. Hussain M, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>

6. Penson DF, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2098-106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.9285>

7. Smith MR et al. Randomized Controlled Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for

Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Urol* 2003;169 2008-2012. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>

8. Smith MR, et al. Denosumab a bone metastasis free survival in men with castration-resistant prostate cancer, results of a phase 3 randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 2012; 31 3800-3806. <https://doi.org/10.1016/j.yuro.2012.06.017>

9. H. Scher et al. Prostate Cancer Working Group. *J Clin Oncol* 2008 (PCWG).

10. Heidegger I, et al. Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020. *J.urolonc.*2019; 1 - 8.

Copyright (c) 2020 Dr. Carlos Figueroa Lémus, Dr. Erick Stanley Petersen Juárez.



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumendelicencia](#) - [Textocompletodelalicencia](#)