

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13, Supl 2, JUNIO 2014

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

Reunión de panel de expertos en cáncer de próstata



SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2014 - 2015

Dra. Laura Torrecillas Torres
Presidenta

Dr. Samuel Rivera Rivera
Vicepresidente

Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Secretario

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Tesorero

Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz
Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous
Dr. Germán Calderillo Ruiz
Dra. María de Lourdes Vega Vega
Dr. Enrique Ávila Monteverde

Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Dr. Rogelio Martínez Macías

Asistente editorial

Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,
D.F., C.P. 06760
Tel. 55 74 14 54 /
Fax 55 84 12 73
smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología
y miembros de la Sociedad Mexicana de
Oncología

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Del. Benito Juárez, México D.F.
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Junio 2014, Vol. 13, Supl. 2

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",
IMSS

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico
Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

Comité editorial

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO AGUILAR

Psico-Oncología

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y pán-
creas. Tubo digestivo

DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

QUELJEIRO

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

DRA. ERIKA RUIZ GARCIA

Oncología Traslacional

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

Advances in prostate cancer 1
Aura Erazo Valle Solis

Meeting panel of experts in prostate cancer 2
Aura Erazo-Valle, et al.

Contenido

EDITORIAL

Avances en cáncer de próstata 1
Aura Erazo Valle Solis

Reunión de panel de expertos en cáncer de pró- 2
stata
Aura Erazo-Valle, et al.





EDITORIAL

Avances en cáncer de próstata

Advances in prostate cancer

El trabajo previo en la primera reunión del 2011¹ requirió de un gran esfuerzo y trabajo, pero como siempre sucede en oncología, el paso de los años y la aparición de nueva evidencia científica convierte a las publicaciones previas en documentos que pierden cierta actualidad; es por esto que nos hemos reunido nuevamente con la finalidad de actualizar, mantener al día la información y poder contar con escrito de orientación y consulta vigente.

Existe una gran variabilidad de los tratamientos de acuerdo a la disponibilidad de cada centro, así como de las herramientas diagnósticas, por lo que es necesario elaborar unas guías de tratamiento con evidencia científica y que además participen las diferentes instituciones de salud del país.

Debido a la segmentación del sistema de salud en México, se han tomado en cuenta las diferentes características de cada institución, por lo que se invitaron a todos los responsables de tratar esta patología, tales como urólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas, entre otros, así como especialistas con consulta privada y/o institucional de diferentes lugares e instituciones del país.

El cáncer de próstata representa uno de los retos más importantes para los profesionales de la salud encargados de atender a pacientes con tumores malignos; en las últimas décadas la incidencia y mortalidad se ha incrementado de forma lenta y sostenida, lo cual representará un gran reto y presión para la población del país que se verá obligada a destinar recursos económicos, materiales y humanos, con la finalidad de ofrecer el mejor tratamiento en tiempo y forma. Una revisión de las principales causas de muerte por cáncer reportadas en el INEGI², en los últimos años se determinó al cáncer de próstata y mama como las enfermedades oncológicas con la mayor tasa de mortalidad en el país y, debido a los cambios en la pirámide poblacional se espera que este problema se agrave en las décadas por venir.

El abordaje y tratamiento del cáncer de próstata ha cambiado en fechas recientes, la incorporación de nuevos fármacos como el cabazitaxel, abiraterona³ y enzalutamida transformarán la forma de tratamiento que durante muchos años se les ofreció a los pacientes. Independientemente del acceso y los recursos con que se pueda contar, una de las limitantes actualmente es la dificultad de poder asimilar la generación de información que se publica de forma cotidiana, o por otro lado, la escasa información disponible al momento de tomar una decisión médica, lo cual puede generar duda o confusión. Con este documento tratamos de ofrecer una orientación de forma simple y ordenada, evaluando en todo momento la calidad y cantidad de información disponible con la idea de ayudar a “estandarizar” los tratamientos en el país con base en la mejor opción disponible; así como, maximizar los recursos económicos y materiales limitados con que contamos.

Referencias

1. Erazo A, Aguilar JM, Aguilar S, et al. Reunión panel de expertos cáncer de próstata. Gaceta Mexicana Oncología 2011;10(suppl 3).
2. Aldaco F, Pérez P, Cervantes G, et al. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. Gaceta Mexicana Oncología 2012;11(suppl 6).
3. Charles J. Ryan, Mattheew R Smith, Johann S de Bono, et al. Abiraterona para el cáncer de próstata metastásico sin quimioterapia previa. N Engl J Med 2013;368:138-48.

Dra. Aura Erazo-Valle

División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE
México, D.F.



Reunión de panel de expertos en cáncer de próstata

Mayo 24-25, 2013. Hacienda Cantalagua, Michoacán

A. Erazo-Valle^a, J. Martínez-Cedillo^b, S. Rivera-Rivera^c, A. Fernández-Orozco^a, M.A. Jiménez Ríos^b, F. López-López^d, J.M. Lázaro-León^e, M.A. Álvarez-Avitia^b, R. Grajales-Álvarez^c, B. Sánchez-Llamas^f, D. Gómez-Gómez^g, J.J. Poot-Braga^h, D. Green-Rennerⁱ, P. Pérez-Pérez^a, J.L. Aguilar-Ponce^b, J. Reinso-Toledo^j, M. Escobar-Gómez^e, G. Martínez-Martínez^c, P. Cabrera-Galeana^k, A. Pointevin-Chacón^b, C. Flores Balcazar^l, J. Huerta-Bahena^c, J. Sáenz-Frias^j, M. Flores-Castro^b, N. Barroso-Quiroga^m, P. Lujan-Castilla^e, S. Santana-Ríos^b, H.A. Manzanilla-García^e, R. Cortés-Betancourt^e, F. Mendoza-Peñaⁿ, C. Pacheco-Gahbler^e, J. Torres-Aguilar^o, A. Aragón-Tovar^j, J.C. Cázares-Price^p

^a Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México DF

^b Instituto Nacional de Cancerología, México DF

^c Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México DF

^d Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

^e Hospital General de México, México DF

^f Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.

^g Hospital Regional de Orizaba No. 1, IMSS, Veracruz, Ver.

^h Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Mérida, Yuc.

ⁱ Centro Médico ABC, México DF

^j Hospital de Especialidades No. 25, IMSS, Monterrey, NL

^k Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM, Toluca, Edo. Méx.

^l Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México DF

^m Hospital Dr. Ángel Leño, Zapopan, Jal.

ⁿ Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos", ISSSTE

^o Hospital Juárez de México, México, DF

^p Hospital General de Zona Bicentenario San Pedro Xalpa No. 48, IMSS, Edo, Méx.

PALABRAS CLAVE

Reunión expertos,

Resumen El cáncer de próstata representa una de las neoplasias más frecuentes en el mundo. En México ocupa el primer lugar como diagnóstico de cáncer, la primera causa de muerte por

México, Cáncer, hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia, diagnóstico.

cáncer entre los hombres, y la tercera de mortalidad global incluyendo hombres y mujeres. El abordaje multidisciplinario es la piedra angular del diagnóstico y tratamiento de esta patología. Esta reunión revisó y actualizó las recomendaciones del panel de expertos del año 2011 en cáncer de próstata, incluyendo modificaciones en el ámbito del diagnóstico, tratamiento y terapias de soporte. Se actualizaron conceptos de urología, radioterapia y oncología médica, incluyendo recomendaciones para el uso de nuevos fármacos.

KEYWORDS

Experts Meeting, Mexico, Cancer, hormone therapy, chemotherapy, radiation therapy, diagnostic.

Meeting panel of experts in prostate cancer

Abstract Prostate cancer represents one of the most common cancers in the world. In Mexico ranks in the first place as a diagnosis of cancer, the leading cause of cancer death among men and the third overall mortality including men and women. The multidisciplinary approach is the cornerstone of the diagnosis and treatment of this disease.

In this meeting was reviewed and updated the recommendations of the expert panel in the year 2011 in prostate cancer, including changes in the field of diagnosis, treatment and supportive therapies. Concepts of urology, medical oncology and radiation therapy have been updated, including recommendations for the use of new drugs

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Objetivos

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad que requiere un manejo multidisciplinario. La primera reunión de expertos en cáncer de próstata del año 2011 permitió unificar los diversos criterios clínicos existentes en México relativos al abordaje y tratamiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata¹.

En esta publicación se actualizan los criterios incluidos en esa primera reunión teniendo como resultado una guía de abordaje y/o tratamiento del carcinoma prostático (CaP) con el objetivo de unificar criterios y garantizar la mejor atención de los pacientes.

Metodología

Se realizó una revisión de la primera reunión de expertos en cáncer de próstata publicada en el año 2011¹. Se identificaron los temas que debían ser actualizados y se formó un panel multidisciplinario de expertos en CAP en el cual se incluyeron especialistas en urología, oncología médica y radio-oncología (para cada uno de los tres grupos de especialistas se asignó un coordinador). Se establecieron mesas o grupos de trabajo para discutir de forma abierta la nueva información disponible y determinar los puntos a ser modificados. Los grupos de trabajo se dividieron de acuerdo al área de experiencia: urología con cáncer de próstata en etapa temprana y metastásico no resistente a la castración, tratamiento del paciente con cáncer de próstata resistente a la castración, radioterapia y manejo de la salud ósea y enfermedad metastásica al hueso.

Sistema GRADE de clasificación de la evidencia

El sistema GRADE clasifica la evidencia y establece la fuerza de las recomendaciones o guías clínicas^{2,3}. Es fruto de un esfuerzo internacional por uniformar el registro de la calidad de la evidencia presentada en los trabajos publicados, así como una forma para orientar la metodología en la elaboración de guías, lineamientos y recomendaciones clínicas. Lo sugirió el *British Journal of Medicine* en 2006, ya que ofrece una independencia clara entre la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Al valorar la calidad de la evidencia se consideran cuatro aspectos: riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La calidad se define como alta cuando es poco probable realizar más investigación que cambie la estimación del efecto ya establecida. Se define como moderadamente alta cuando se considera que llevar a cabo más investigación podría tener repercusiones que cambien el estimado del efecto. Se califica baja cuando es muy probable efectuar más investigación que cambie la percepción del efecto. Por último, se estima muy baja si cualquier estimación del efecto es incierta. El sistema GRADE califica la calidad de la evidencia como A, B, C y D para alta, moderada, baja y muy baja, respectivamente, mientras que la fuerza de las recomendaciones se califica como 1, 2, 3 y 4 para fuerte, débil para recomendar el uso (2), débil para desaconsejar el uso (3) y fuerte para desaconsejar el uso (4).

Antecedentes

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial con un registro de 899.000 casos

nuevos cada año. De forma global ocupa el quinto lugar en frecuencia. La mortalidad es de 258.000 casos cada año, lo que corresponde al 6.1% de todas las muertes por cáncer⁴. En México, de acuerdo a los datos de Globocan 2008 se diagnostican cada año 14.217 pacientes con CaP, lo que representa el 11.7% de todos los tumores nuevos en el país ocupando el primer lugar entre hombres y mujeres. En los hombres ocupa el primer lugar con el 24.1% de los tumores de reciente diagnóstico⁴. En México, el cáncer de próstata ocupa el tercer lugar (7.3%) de forma global como causa de muerte con 5.508 casos en el año 2010, representa la primera causa de muerte por cáncer en hombres con el 15% de los casos y la tasa (no ajustada por edad) es de 10 muertes por cada 100.000 hombres, observando un notable incremento en relación a la última década con una tasa de 8,1 en el año 2000⁵.

El correcto abordaje diagnóstico y terapéutico es de vital importancia, ya que en países desarrollados la tasa de supervivencia global a 5 años en pacientes con CAP no diseminado es de prácticamente el 100%, mientras que para los casos de enfermedad diseminada a distancia el 30% estará vivo a 5 años⁶.

En pacientes con CAP temprano el objetivo del tratamiento es la curación mediante cirugía y/o radioterapia principalmente, mientras que en los casos de enfermedad avanzada los tratamientos buscan mejorar la calidad de vida, el tiempo a la progresión así como la supervivencia global. La relación entre el CAP y los andrógenos está claramente descrita desde la década de 1940 por Huggins and Hodges, por lo que hoy día la mayoría de los tratamientos en la enfermedad avanzada están basados en la manipulación hormonal \pm un tratamiento local \pm terapia de soporte⁶⁻⁸. En los casos de pacientes con CAP metastásico resistentes a la castración está indicado el uso de quimioterapia con docetaxel o nuevas opciones terapéuticas como abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel, sipuleucel-T y denosumab entre otros que han sido evaluados en estos pacientes^{9,10}.

Abordaje y diagnóstico del cáncer de próstata

Se debe tener en cuenta los factores de riesgo para esta patología; los plenamente establecidos son: Edad mayor a 65 años, raza afroamericana, la herencia y algunos otros como la dieta con alto contenido en grasas animales¹¹⁻¹³. En el 25% de los casos son asintomáticos; a partir de la década de 1980 con la introducción del Antígeno Prostático Específico (APE) se ha logrado diagnosticarlo en etapas más tempranas, sin embargo en México más del 50% de los casos son diagnosticados en etapas localmente avanzadas y metastásicas¹³. Gracias al diagnóstico temprano se puede ofrecer tratamiento potencialmente curativo.

Los principales instrumentos diagnósticos para obtener indicios de CaP, son el tacto rectal, la concentración sérica de APE y el ultrasonido transrectal¹⁴⁻¹⁸.

La primera determinación de APE se sugiere realizar a partir de los 40 años^{1,13,14}.

- En pacientes con antecedentes familiares de riesgo y APE <1 ng/ml se recomienda un seguimiento con APE anual y se puede valorar el uso de fármacos inhibidores de la 5-alfa reductasa.

- Pacientes con APE <1 ng/ml a los 40 años, se recomienda repetir el marcador a los 45 años, en caso de estar elevado (>1 ng/ml) se debe repetir de forma anual; en caso de un valor de control < 1 ng/ml se debe repetir a los 50 años (fig. 1).

De acuerdo a los valores del APE, el riesgo de encontrar CaP con un valor de 0.5 ng/ml es de 6.6%, el cual aumenta al 26.9% con valores de 3.1-4 ng/ml¹⁴.

El APE es un marcador no específico de CaP y existen diferentes formas de interpretación para aumentar la especificidad como son el antígeno libre, la velocidad de incremento, la densidad del antígeno, el antígeno ajustado a la edad y algunas formas moleculares del APE.

El diagnóstico definitivo depende de la verificación histopatológica de adenocarcinoma por biopsias o pieza quirúrgica^{1,13-15}.

Biopsia de próstata

Las indicaciones para llevar a cabo la biopsia transrectal de próstata guiada con ultrasonido son: Alteraciones en el tacto o elevación del antígeno prostático. Se recomienda que se tomen de 10 a 12 fragmentos en la biopsia inicial^{1,13,14,19,20}.

Existen indicaciones para repetir una biopsia prostática como es la presencia de proliferación atípica de células pequeñas (ASAP) o una neoplasia intraepitelial prostática extensa (NIP), en estos casos la biopsia se realizará 3 a 6 meses después. En caso de una biopsia negativa y un APE persistentemente elevado, se sugiere realizar biopsias por saturación tomando por lo menos 20 fragmentos^{14,21-24}.

Estudios de extensión

1. *Gammagrama óseo*^{14,15,25,26}:
 - T2 o mayor con APE >10 ng/ml
 - APE >20 ng/ml
 - Suma de Gleason 4+3 o superior
 - Dolor óseo
 - Fosfatasa alcalina elevada (casos seleccionados)
2. *Tomografía Axial Computada (TAC)*^{14,15,27-29}:
 - T3-T4
 - T1 y T2 con alta probabilidad de afección ganglionar (Gleason mayor de 8 y antígeno mayor a 20)
3. *Resonancia Magnética*^{14,15,30-32}:

Evidencia reciente ha mostrado un papel de la Resonancia Magnética multiparamétrica en el diagnóstico de pacientes con biopsias negativas y APE persistentemente elevado, por lo que puede considerarse en casos seleccionados.

4. *PET-CT*^{14,15,33,34}:

Los estudios de PET-CT se realizan con ¹¹C-colina/acetato, sin embargo, no se recomiendan debido a que no se cuenta con un consenso homogéneo de su indicación y no se puede considerar un estudio estándar en cáncer de próstata.

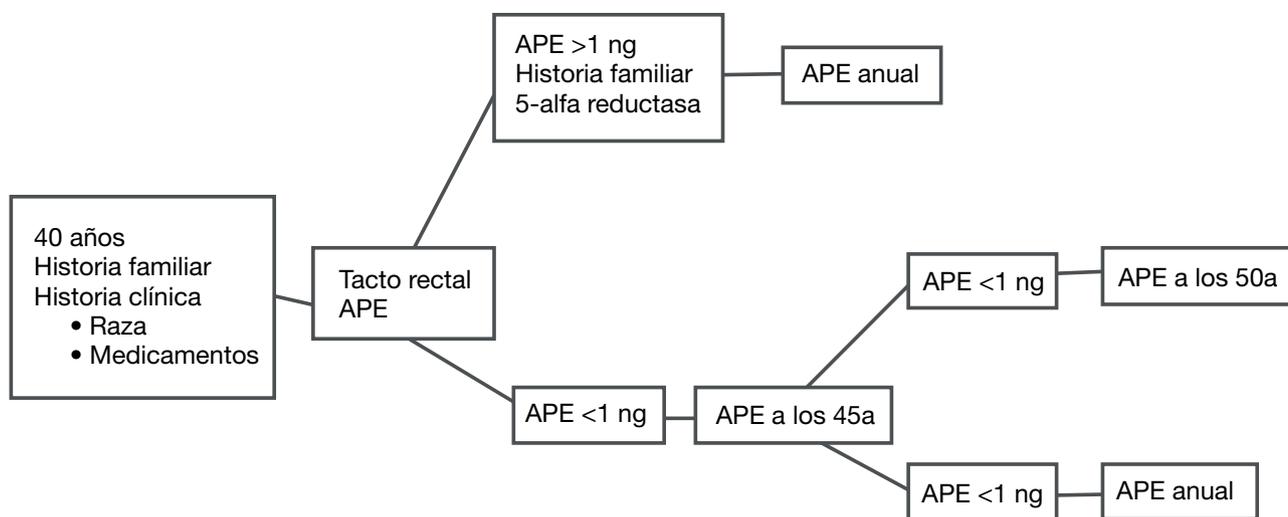


Figura 1 Flujograma diagnóstico cáncer de próstata (APE: Antígeno prostático específico).

Estadificación y grupos de riesgo

Características histopatológicas del tumor

El sistema de Gleason es el más utilizado; describe la suma de los patrones glandulares más frecuentes. La suma va del 2 al 10 representando este último el más agresivo y de peor pronóstico³⁵.

Afección a distancia

Para la valoración de la extensión de la enfermedad se pueden utilizar las tablas específicas o en su defecto se recomienda el empleo de las fórmulas de ROACH³⁶:

FÓRMULA PARA DETERMINAR PROBABILIDAD DE AFECCIÓN A VESÍCULAS SEMINALES (VS)

Probabilidad de afección a VS $\geq 15\%$ = $APE + (GLEASON - 6) \times 10$

FÓRMULA PARA DETERMINAR PROBABILIDAD DE AFECCIÓN A GANGLIOS PÉLVICOS (GS)

Probabilidad de afección a GS $\geq 15\%$ = $2/3 APE + (GLEASON - 6) \times 10$

TNM

El sistema TNM es el que se debe utilizar para estadificar a los tumores, a continuación se describe las características del mismo³⁷.

T (tumor)

TX = no se puede evaluar el tumor primario
 T0 = no hay prueba de tumor primario
 T1 = tumor clínicamente no aparente, no palpable o no visible mediante imagenología
 T1a = hallazgo histológico accidental del tumor en $\leq 5\%$ del tejido resecado

T1b = hallazgo histológico accidental del tumor en $>5\%$ del tejido resecado

T1c = tumor identificado mediante biopsia con aguja (por ejemplo, por APE elevado)

T2 = tumor confinado en la próstata

T2a = tumor que compromete $\leq 50\%$ de un lóbulo

T2b = tumor que compromete $>50\%$ de un lóbulo, pero no ambos lóbulos

T2c = tumor que compromete ambos lóbulos.

T3 = el tumor se extiende a través de la cápsula prostática

T3a = diseminación extra capsular (unilateral o bilateral)

T3b = tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es)

T4 = tumor que está fijo o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como la vejiga, los esfínteres externos, el recto, los músculos elevadores o la pared pélvica.

N (ganglios)

N1 = metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es).

M (metástasis a distancia)

M0 = no hay metástasis a distancia

M1 = metástasis a distancia

M1a = ganglio(s) linfático(s) no regional(es)

M1b = hueso(s)

M1c = otro(s) sitio(s), con enfermedad ósea o sin ésta

G (Grado de diferenciación/Gleason)

GX = no se puede evaluar el grado

G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2-4)

G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5-6)

G3-4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7-10) (tabla 1).

Tabla 1 Etapas (TNM)

Etapa	TNM
I	T1a, N0, M0, G1
IIA	T1a, N0, M0, G2-4 T1b, N0, M0, cualquier G T1c, N0, M0, cualquier G
IIB	T2, N0, M0, cualquier G
III	T3, N0, M0, cualquier G
IV	T4, N0, M0, cualquier G Cualquier T, N1, M0, cualquier G Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G

Estadio anatómico/grupos pronósticos³⁸

Estadio I:

- T1a-c, N0, M0, APE <10, Gleason ≤6,
- T2a, N0, M0, APE <10, Gleason ≤6
- T1-2a, N0, M0, APE X, Gleason X

Estadio IIA:

- T1a-c, N0, M0, APE <20, Gleason 7
- T1a-c, N0, M0, APE ≥10 <20, Gleason ≤6
- T2a, N0, M0, APE <20, Gleason ≤7
- T2b, N0, M0, APE <20, Gleason ≤7
- T2b, N0, M0, APE X, Gleason X

Estadio IIB:

- T2c, N0, M0, Cualquier APE, Cualquier Gleason
- T1-2, N0, M0, APE ≥20, Cualquier Gleason
- T1-2, N0, M0, Cualquier APE, Gleason ≥8

Estadio III:

- T3a-b, N0, M0, Cualquier APE, Cualquier Gleason

Estadio IV:

- T4, N0, M0, Cualquier APE, Cualquier Gleason
- Cualquier T, N1, M0, Cualquier APE, Cualquier Gleason
- Cualquier T, Cualquier N, M1, Cualquier APE, Cualquier Gleason

Los grupos de riesgo utilizados con mayor frecuencia son los manejados por la NCCN, la cual comprende un total de 4 grupos, mientras que el sistema de D'Amico más la adaptación del Anderson para el riesgo intermedio, incluye únicamente tres grupos^{15,38}.

Grupos de riesgo (NCCN)¹⁵

Muy bajo riesgo:

- T1c
- Gleason < o = 6
- Menos de 3 fragmentos positivos en la BTRUS con <50% de cáncer en cada fragmento
- Densidad de APE <0.15 ng/ml

Bajo riesgo:

- T1 o T2a.
- Gleason 2 a 6
- APE < 10 ng/ml

Riesgo intermedio:

- T2b - T2c
- Gleason 7
- APE 10 a 20 ng/ml

Alto riesgo:

- T3a
- Gleason 8 a 10
- APE > 20 ng/ml

Muy alto riesgo (Localmente avanzado):

- T3b - T4
- N1 o M1

Clasificación D'Amico³⁸

Riesgo bajo:

- T1-T2a
- Gleason ≤ 6
- APE <10 ng/dl

Riesgo intermedio:

- T2b
- Gleason < 7
- APE 10 - 20 ng/dl

Riesgo alto:

- T2c - T3
- Gleason <8-10
- APE >20 ng/d

Consideraciones especiales de radioterapia

El tratamiento con radioterapia radical debe ser empleado de forma ideal con el uso de aceleradores lineales que cuenten con la capacidad mínima de hacer terapia conformal, IMRT o IGRT.

La selección de los tratamientos con radioterapia en los pacientes con cáncer de próstata se puede basar en los grupos de riesgo de D'Amico, el cual clasifica en tres grupos: riesgo bajo, intermedio y alto³⁸.

Riesgo bajo: Vigilancia activa sólo en pacientes con expectativa de vida <10 años. En pacientes candidatos a cirugía o radioterapia radical, se debe discutir con el paciente los riesgos y beneficios de cada una de las modalidades terapéuticas antes de ofrecer una opción terapéutica.

Para los pacientes con T1a, expectativa de vida >10 años y Gleason alto se debe valorar el caso y considerar sólo vigilancia^{39-41,15,16}.

Riesgo intermedio: Las opciones terapéuticas incluyen^{14,15,42-47}:

- Radioterapia radical más tratamiento hormonal en esquema corto (4 a 6 meses)
- Cirugía radical
- No se recomienda vigilancia activa o bloqueo anti-androgénico como única modalidad de tratamiento

Riesgo alto: Las opciones terapéuticas incluyen^{14,15,42-47}:

- Radioterapia radical más bloqueo anti-androgénico por 2 a 3 años (de 3 a 6 meses de hormonoterapia como modalidad neoadyuvante)
- No se recomienda el manejo con cirugía

Radioterapia post-operatoria

Se indica el manejo con radioterapia posterior a la cirugía en un lapso no mayor a 6 meses después del procedimiento quirúrgico en los siguientes casos^{14,15,48}:

- pT3
- Bordes quirúrgicos positivos
- APE detectable (0.2 ng/dl)
- Gleason > 8

Radioterapia de rescate^{14,15}

Está indicada en pacientes con falla bioquímica posterior a cirugía con elevación del APE, al menos con dos elevaciones consecutivas separadas por un mes posterior a un APE de 0.2 ng. Se recomienda agregar tratamiento anti-androgénico en presencia de factores de alto riesgo de falla sistémica.

Radioterapia paliativa^{14,15}

La radioterapia externa o uso de radiofármacos en el contexto de la enfermedad avanzada o diseminada y con fines paliativos, está indicada en pacientes sintomáticos y/o con falla a BAT con fines de control sintomático, reducción de riesgo o manejo de fracturas patológicas, sangrado o compresión linfática asociada a tumor. La dosis y pro-tracción es variable.

En pacientes con reporte de ganglios positivos (pN1) el tratamiento estándar es con hormonoterapia, sin embargo, en casos seleccionados se puede valorar el uso de tratamiento anti-androgénico + radioterapia (nivel 2B)^{14,15,48}.

En pacientes con cáncer de próstata avanzado (con enfermedad sistémica controlada) y resistente a la castración en donde el único sitio de progresión documentado es el área prostática (no aplica para obstrucción urinaria), se puede valorar el uso de radioterapia.

Las dosis recomendadas de radioterapia para manejo radical en pacientes de riesgo bajo es de hasta 74 Gy a la próstata; para riesgo intermedio 76 -78 Gy y para alto riesgo la dosis mínima 78 Gy. En centros con experiencia se pueden

emplear esquemas hipo fraccionados equivalentes. Para paliación se recomiendan dosis hipo fraccionadas de acuerdo al criterio del Radio-oncólogo considerando la edad, el estado funcional, sitio de actividad y recursos del centro⁴³⁻⁴⁸.

Criterios de falla bioquímica posterior a radioterapia

En pacientes que sólo recibieron manejo con radioterapia, la falla se determina utilizando la definición de Phoenix (Nadir más 2 ng/dl de APE) debido a que se debe considerar que se pueden presentar oscilaciones de los niveles del APE con el uso de BQT o SBRT. Cuando se agrega tratamiento con bloqueo androgénico se recomienda documentar el Nadir una vez que se alcancen niveles óptimos de testosterona^{14,49-53}.

Manejo hormonal en cáncer de próstata avanzado

En 1941 Huggins y Hodges demostraron que el CaP es hormono-sensible con una buena respuesta del mismo a la castración quirúrgica o la administración de estrógenos sin haber demostrado un beneficio en la supervivencia^{1,7}.

El 95% de los andrógenos son producidos en los testículos y el 5% restante es producido por las glándulas suprarrenales^{1,14,50,52}.

Existen diferentes tipos de terapia hormonal:

- Castración quirúrgica
- Castración farmacológica
- Bloqueo androgénico total
- Bloqueo androgénico intermitente
- Bloqueo androgénico inmediato
- Bloqueo androgénico diferido

Efecto “llamarada”

Cuando se utiliza un análogo LHRH, el efecto inicial es una elevación en los niveles de testosterona, lo que produce incremento en la actividad tumoral, lo que se conoce como efecto “llamarada”, para evitarlo se recomienda usar un antiandrógeno que bloquea la producción de testosterona, y aunque se ha demostrado que se puede administrar concomitantemente, se recomienda iniciar el antiandrógeno unos días antes de aplicar el análogo LHRH^{1,14,15,54,55}.

El tratamiento hormonal debe estar enfocado a la supresión de los niveles de testosterona en sangre, llevando a niveles iguales o menores a 50 ng/dl. La recomendación de tratamiento de primera línea, incluyen la castración quirúrgica o farmacológica con análogos LHRH^{14,15,52}.

- El bloqueo androgénico total como tratamiento de primera línea no se recomienda de forma estándar debido a su bajo impacto (<5%) con un incremento en la toxicidad y costos del tratamiento^{14,15}.
- El uso de bloqueo androgénico de forma intermitente no debe ser utilizado de forma rutinaria debido a que no ha demostrado beneficio significativo en el tiempo a la progresión y supervivencia global^{14,15}.
- En pacientes con cáncer de próstata metastásico y asintomáticos no se recomienda el bloqueo hormo-

nal diferido ya que el bloqueo hormonal inmediato ha demostrado disminuir la progresión de la enfermedad y las complicaciones, por lo que debe ser considerado un estándar. Debido a que el bloqueo diferido puede mejorar la calidad de vida, esta opción suele ser discutida con el paciente en casos seleccionados^{14,15}.

Prostatectomía radical

En términos generales, la Prostatectomía radical (tabla 2) debe ser discutida con los pacientes en lo relativo a los potenciales beneficios y riesgos o complicaciones del procedimiento; en etapas tempranas y bajo riesgo se debe valorar las diferentes opciones de tratamiento con radioterapia o vigilancia; en etapas avanzadas o riesgo alto no se considera una opción de tratamiento estándar. Para pacientes con riesgo intermedio y expectativa de vida mayor a 10 años y en quienes aceptan las posibles complicaciones se puede considerar un estándar de tratamiento. Para todos los casos se debe evaluar el riesgo de afección ganglionar y la extensión de la linfadenectomía^{14,15,55-81}.

Cáncer de próstata resistente a la castración (CAPRC)

Los criterios para poder determinar la resistencia a la castración son:

1. Progresión bioquímica: Elevación en tres determinaciones consecutivas del APE separados entre sí al menos por dos semanas con dos incrementos de al menos 50% respecto al Nadir con APE >2 ng/ml con suspensión del antiandrógeno por al menos 4 semanas en el caso de flutamida y 6 semanas con bicalutamida^{1,14,15}.
2. Progresión por estudios de imagen, radiología o estudios de medicina nuclear por criterios RECIST, las cuales pueden ser lesiones óseas (2 o más lesiones), viscerales o ganglionares (ganglios mayores de 2 cm)⁸².
3. Progresión clínica: Retención urinaria, datos de compresión medular o incremento del dolor.

Para todos los casos se deben considerar niveles de testosterona <50 ng/dl. El manejo hormonal de acuerdo a la evolución debe contemplar el uso de bloqueo androgénico con castración quirúrgica o análogos LHRH; en caso de progresión se puede incluir manipulación con fármacos anti-androgénicos (agregar, cambiar, suspender). Ante la falla a la manipulación con anti-andrógenos es posible contemplar el uso de ketoconazol/DES^{1,14,15}.

Para aquellos pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y progresión de la enfermedad en el contexto de la enfermedad no metastásica, pueden considerarse como opciones de tratamiento de segunda línea, únicamente cuando no hay opciones con beneficio en supervivencia global disponibles⁸²⁻¹⁰³:

- Anti-andrógenos
- Retiro del antiandrógeno utilizado
- Ketoconazol
- Prednisona

- Ingreso a estudio clínico
- Observación (Nivel IIA)

Tratamiento del CAPRC previo a docetaxel

Los pacientes con cáncer de próstata pueden ser clasificados de acuerdo al tipo de progresión, sitios afectados y síntomas asociados. Una limitante para este sistema de clasificación y determinación del tratamiento subsecuente es el hecho de que no se cuenta con una validación de este sistema en la población mexicana, por lo que no debe ser tomado en cuenta de forma rutinaria (evaluación mediante el uso del *Brief Pain Inventory-Short Form* o BPI-SF; este sistema asigna un puntaje en donde se consideran asintomáticas a aquellas personas con 0-1 puntos y levemente asintomáticos con 2 a 3 puntos)¹⁰⁴ (fig. 2).

Pacientes sin metástasis viscerales y asintomáticos

Acetato de abiraterona

El acetato de abiraterona es un inhibidor de CYP17 bloqueando a la 17-alfa hidroxilasa y 17-21 lyasa impidiendo la síntesis de andrógenos¹⁰⁵.

El estudio de abiraterona (COU-AA-302) demostró una ganancia en supervivencia global utilizada previo a la exposición de docetaxel. La supervivencia se incrementó de 30.1 meses a 35.3 meses incluyendo un beneficio en la supervivencia radiológica libre de progresión (HR 0.53; CI 95%, 0.45 - 0.62; p <0.001), (Nivel 2A)^{104,106}.

Sipuleucel T

En pacientes con metástasis no viscerales asintomáticos o síntomas mínimos, el sipuleucel T ha demostrado impacto en la supervivencia con una ganancia absoluta de 4.1 meses vs. placebo (HR 0.78); sin embargo, se debe considerar que esta opción de tratamiento no está disponible en el país y que no contamos con cuestionarios validados en la población mexicana para clasificar a los pacientes como mínimamente sintomáticos¹⁰⁷.

Quimioterapia^{1,13-15,108-111}

- Quimioterapia de primera línea: El uso de quimioterapia se reserva a los pacientes con enfermedad metastásica con resistencia a la castración.
- En pacientes que tienen únicamente incremento en valores del APE es preciso documentar dos elevaciones consecutivas del APE sérico en más del 50% por encima de un valor de referencia. *Grado B de evidencia*
- Se deben considerar con cada paciente los beneficios potenciales de la quimioterapia y los efectos secundarios esperables. *Grado B de evidencia*
- La quimioterapia se debe seleccionar de acuerdo a cada escenario de cada paciente considerando siempre la presencia o ausencia de síntomas, así como la afección visceral o la tasa de duplicación del APE. *Grado B de evidencia*

Tabla 2 Tratamiento por etapas^{14,15}.

Estadio	Tratamiento	Comentario
T1a	Vigilancia	Tratamiento estándar de tumores con Gleason: 5-6, antígeno ≤ 10 , menos de 3 muestras con más de 50% en cada fragmento y con una expectativa de vida mayor a 10 años. En pacientes con una expectativa mayor a 10 años se recomienda re-estadificar con biopsias transrectales de próstata. (GR B)
	Prostatectomía Radical	Opcional en pacientes menores de 60 años con una expectativa de vida de más de 10 años. (GR B)
	Radioterapia	Opcional en pacientes menores de 60 años con expectativa de vida, especialmente para tumores mal diferenciados. (GR B)
	Bloqueo Hormonal Combinación	No es opción. (GR A) No es opción. (GR C)
T1b-T2b	Vigilancia	Pacientes asintomáticos con tumores bien y moderadamente diferenciados con una expectativa de vida menor a 10 años. Pacientes que no aceptan el tratamiento por las complicaciones. (GR B)
	Prostatectomía Radical	Tratamiento estándar en pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años quienes aceptan el tratamiento y sus complicaciones. (GR A) Se debe realizar linfadenectomía pélvica extendida a todos los pacientes a partir del riesgo intermedio. (GR A)
	Radioterapia	Pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años quienes aceptan el tratamiento y sus complicaciones. Pacientes con contraindicaciones para cirugía. Paciente en malas condiciones con expectativa de vida de 10 años y tumores mal diferenciados. (GR B) Análogos LH-RH en pacientes sintomáticos que necesitan paliación de los síntomas, no candidatos a tratamiento curativo. (GR C) Los anti-andrógenos no se recomiendan. (GR A)
	Bloqueo Hormonal Combinación	Bloqueo hormonal neoadyuvante (THNA) + Prostatectomía radical, no ha probado beneficio. (GR A) THNA+ radioterapia, mejor control local no ha probado beneficios en la supervivencia. (Recomendación grado B) Bloqueo (dos a tres años) + radioterapia mejor que radioterapia sola en tumores mal diferenciados. (GR A)
T3-T4	Vigilancia	Opción en pacientes asintomáticos con T3, tumores bien y moderadamente diferenciados, con expectativa de vida menor a 10 años. (GR C)
	Prostatectomía Radical	Opcional en pacientes seleccionados T3a y expectativa de vida mayor a 10 años. (GR C) A todos se les deberá realizar linfadenectomía pélvica extendida.
	Radioterapia	T3 con expectativa de vida mayor a 5 - 10 años. Si no está disponible se recomienda combinación con terapia bloqueo hormonal. (GR A)
	Bloqueo Hormonal Combinación	Pacientes sintomáticos con T3 a T4, concentración de APE > 20 ng/ml, mejor que vigilancia. (GR A) Radioterapia + bloqueo hormonal es mejor que radioterapia sola. (Recomendación grado A) THNA+ Prostatectomía radical no ha probado beneficio. (GR B)
N+ M0	Vigilancia	Pacientes asintomáticos con antígeno menor de 20-50 con periodo de doblaje del antígeno prostático específico menor a 12 meses pueden tener una peor supervivencia. (GR C) No es la opción estándar. (GR C)
	Prostatectomía Radical	No es la opción estándar. (GR C) Terapia estándar. (GR A)
	Radioterapia Bloqueo Hormonal Combinación	No es la opción estándar. (GR C)
M+	Vigilancia Prostatectomía Radical	No es la opción estándar. (GR C) No es la opción estándar. (GR C)
	Radioterapia Bloqueo Hormonal	Está indicada en el caso de metástasis óseas dolorosas o compresión radicular, hemorragia u obstrucción urinaria y/o rectal. (GR C) Terapia estándar, no debe negarse tratamiento a pacientes sintomáticos. (GR B)
	Combinación	No es la opción estándar. (GR C)

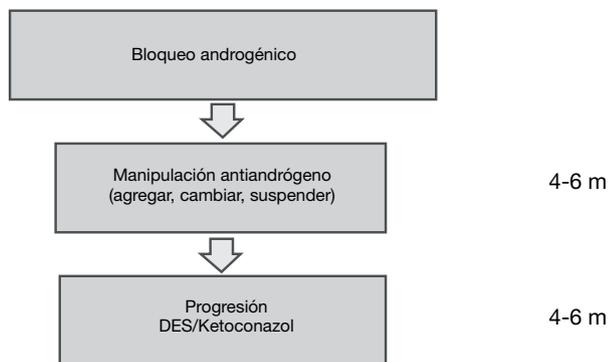


Figura 2 Flujo de tratamiento hormonal (los meses se refiere al tiempo de una respuesta del tratamiento)

- Los factores que influyen en la selección del tratamiento son: Edad (<55 o >75 años), estado funcional (ECOG 0, 1, 2 o 3), tiempo duplicación del APE (< o >3 meses), intensidad del dolor (ausente, leve, moderado o severo) y comorbilidades (DM, HAS, desnutrición, anemia, neuropatía, etc.). *Grado B de evidencia.*
- Evaluación de respuesta: Reducción en más del 50% de los niveles de APE con una duración de cuatro semanas sin evidencia de progresión clínica o radiológica. *Grado B de evidencia*
- En el CaP metastásico refractario a la terapia hormonal, el docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada tres semanas ofrece un beneficio significativo en la supervivencia y control de síntomas, representando al día de hoy la primera línea de tratamiento. Su principal toxicidad es la neuropatía. *Grado A de evidencia*
- En el CaP metastásico con progresión a docetaxel, el cabazitaxel a razón 25 mg/m² cada tres semanas más prednisona, demostró beneficio en sobrevida y síntomas dolorosos. Su principal toxicidad es neutropenia, única droga que al momento muestra mejoría en enfermedad visceral. *Grado A de evidencia*
- El paciente debe continuar con análogos de LHRH o tener castración quirúrgica. *Grado B de evidencia*
- Se debe considerar para el CaP indiferenciado sin variedad neuroendocrina el mismo esquema de quimioterapia para el CaP metastásico refractario al tratamiento hormonal, docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada tres semanas. *Grado B de evidencia*
- Para los pacientes con la CaP y variedad neuroendocrina, el esquema de elección es CBP-etopósido. *Grado B de la evidencia*

Docetaxel más prednisona o mitoxantrona más prednisona para cáncer de próstata avanzado (TAX 327)

El estudio clásico TAX 327 de Tannock et al., demostró la eficacia del docetaxel en CaP¹⁰⁸⁻¹¹⁰. De marzo de 2000 a

junio de 2002 se analizaron a 1.006 varones con cáncer de próstata metastásico con resistencia a castración. Recibieron tratamiento con 5 mg de prednisona dos veces al día y fueron aleatorizados a recibir mitoxantrona (MP) 12 mg/m² cada tres semanas vs. docetaxel 75 mg/m² cada tres semanas, o docetaxel semanal a dosis de 30 mg/m² día 1 por cinco semanas con una semana de descanso. El objetivo primario era evaluar el impacto en la sobrevida global, y como secundarios dolor, calidad de vida y niveles de antígeno prostático específico.

Resultados

El grupo que recibió docetaxel trisemanal tuvo una reducción de riesgo de muerte de 0.76 (IC 95%:0.62-0.94; p = 0.36) comparado con mitoxantrona (tabla 3).

El análisis original, realizado en agosto de 2003, muestra tasas superiores en supervivencia, reducción del dolor, disminución en niveles de antígeno prostático específico (APE) y mejoría en calidad de vida en el brazo de docetaxel trisemanal. En la revista *Journal Clinical Oncology* de 2008, Berthold publica una actualización en donde se observan resultados consistentes en sobrevida global. La mediana de tiempo de supervivencia fue de 19.2 meses (IC 95%, 17.5 a 21.3 meses) en el grupo trisemanal, 17.8 meses (IC 95%, 16.2 a 19.2 meses) en el grupo con semanal y 16.3 meses (IC 95%, 14.3 a 17.9 meses) en el grupo con MP. El mismo beneficio en sobrevida se observa en varones menores y mayores de 65 años, y en aquellos con APE basal mayor y menor de la mediana de 115 ng/mL.

Tanto en el estudio inicial como en su actualización, docetaxel a 75 mg/m² cada tres semanas muestra resultados consistentes en sobrevida, calidad de vida, control del dolor y reducción en niveles de APE convirtiéndose en el tratamiento de referencia en primera línea en cáncer de próstata metastásico resistente a castración.

Prednisona más cabazitaxel o mitoxantrona para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con progresión después del tratamiento con docetaxel: un estudio aleatorizado (TROPIC TRIAL)

El estudio TROPIC comparó dos esquemas de tratamiento a falla a docetaxel e incluyó 755 pacientes. Ambos grupos recibieron prednisona a 10 mg al día y se comparó mitoxantrona (M) 12 mg/m² cada 21 días (377 pacientes) vs. cabazitaxel (C) 25 mg/m² cada 21 días (378 pacientes). Se permitió el uso de bifosfonados y de antagonistas LHRH. Se excluyeron pacientes con una dosis acumulada de docetaxel 225 mg/m² previos al ingreso de tratamiento¹¹¹.

La mediana de edad fue de 67 años en ambos grupos, sin diferencias clínicas significativas. Sólo el 12% (n = 46) vs. 28% (n = 105) del grupo de (M) y (C) recibieron los 10 ciclos de tratamiento planeados, y el 86% (n = 325) vs. 70% (n = 266) suspendieron el tratamiento. La principal causa de la suspensión fue la progresión de la enfermedad en el 71% de los pacientes en el grupo de (M) contra el 48% en el grupo de (C). La mediana de ciclos de tratamientos recibidos fue de cuatro y seis respectivamente. En los grupos de (M) y

Tabla 3 Resultados del estudio TAX 327 (mitoxantrona versus docetaxel) en pacientes con cáncer de próstata avanzado.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Objetivos primarios y secundarios	Mitoxantrona 12 mg/m ²	Docetaxel 75 mg/m ² (q3w)	Docetaxel 30 mg/m ² (w)	p
Sobrevida global	16.5 meses	18.9 meses	17.4 meses	0.36
Reducción del 50% en nivel del APE	32%	45%	48%	<0.001
Reducción del dolor	22%	35%	31%	0.01
Mejoría en la calidad de vida	13%	22%	23%	0.005

(C) la tasa de respuesta fue de 4.4% vs. 14.4% ($p = 0.0005$); la respuesta del APE fue de 17.8% vs. 39.2% ($p = 0.0002$); la respuesta o mejoría del dolor fue de 7.7% y 9.2%, respectivamente. El tiempo a la progresión fue de 5.4 vs. 8.8 meses ($p = 0.0001$), en el caso de APE 3.1 vs. 6.4 ($p = 0.001$) para (M) y (C). Un dato interesante fue la mediana de progresión del dolor que fue de 11.1 meses para cabazitaxel y no se alcanzó para el grupo de mitoxantrona, y se estima que puede ser por la medición al evaluar el dolor atribuido a la enfermedad.

En cuanto a la supervivencia global, la mediana fue 15.1 meses para cabazitaxel vs. 12.7 meses para mitoxantrona con una reducción en el riesgo de muerte del 30% (HR 0.70, CI 95%; 0.59-0.83, $p < 0.0001$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2.8 contra 1.4 meses entre cabazitaxel y mitoxantrona, respectivamente (HR 0.74, CI 95% 0.64-0.86, $p < 0.0001$).

En relación a la toxicidad, la grado 3-4 reportada principalmente fue la neutropenia, 58% para mitoxantrona y del 82% en el brazo de cabazitaxel; la toxicidad restante fue similar. Se concluye que el cabazitaxel es un fármaco con utilidad significativa en una segunda línea de tratamiento.

Otros citotóxicos con beneficio en cáncer de próstata con resistencia a castración

Se han evaluado diversos medicamentos para el cáncer de próstata resistente a castración. Desde la década de 1990 se han probado medicamentos como la vinorelbina obteniendo tasas de respuesta y control de síntomas. Abratt et al. publicaron los resultados de un estudio fase III de vinorelbina IV más prednisona, que comparado con prednisona monodroga mostró beneficio en control del dolor y reducción en niveles de APE¹¹². Asimismo, se han explorado otros fármacos como el paclitaxel, carboplatino y estramustina, ya sea solos o en combinación en estudios fase II¹⁴.

En aquellos pacientes con cáncer de próstata que no sean candidatos a un tratamiento estándar por contraindicación o acceso a los mismos, se deberá hacer una evaluación de otras opciones terapéuticas tomando en cuenta los niveles de evidencia científica de cada uno de los estudios publicados en la literatura internacional, evaluando riesgos vs. beneficios y en casos seleccionados, la valoración de ingreso a un protocolo de investigación clínica.

Hasta ahora, posteriormente al uso de docetaxel se tienen dos opciones aprobadas fuera del contexto de quimioterapia: abiraterona y enzalutamida.

Tratamiento de CAPRC con falla a docetaxel (no quimioterapia)

Abiraterona

Los resultados del estudio fase III COU-AA-301 fueron reportados recientemente^{113,114}. Un total de 1.195 pacientes con CAPRC fueron aleatorizados 1:1 entre acetato de abiraterona más placebo o placebo más prednisona. Todos los pacientes tuvieron enfermedad progresiva (basada en los criterios PCWG2 -Prostate Cancer Working Group-) a docetaxel con un máximo de dos regímenes de quimioterapia previos. El objetivo primario fue supervivencia global (SG). Después de un seguimiento de 20.2 meses, la SG mediana en el grupo de abiraterona fue de 15.8 meses comparado a 11.2 meses en el brazo de placebo (HR: 0.74, $p < 0.001$). El beneficio fue observado independientemente de la edad, intensidad basal del dolor y tipo de progresión. Todos los objetivos secundarios fueron a favor de abiraterona (PSA, respuesta radiológica, tiempo a la progresión objetiva o por PSA). Con respecto a la terapia previa con docetaxel, fue observado beneficio en el brazo de abiraterona cuando docetaxel había sido usado por más de 3 meses, pero el beneficio permaneció independiente del retardo desde la última dosis de docetaxel (menos o más de 3 meses). La incidencia de efectos adversos grado 3-4 no difirió significativamente entre ambos brazos, sin embargo, los efectos secundarios relacionados a mineralo-corticoides fueron más frecuentes en el grupo de abiraterona, principalmente grado 1-2 (retención de líquidos, edema o hipokalemia). Con un seguimiento más prolongado no se encontró toxicidad inesperada comparada con el análisis preliminar.

Enzalutamida

Se ha demostrado que la actividad del receptor de andrógenos (RA) se mantiene a nivel molecular en los pacientes que desarrollan resistencia a la castración, atribuido a uno o más de los siguientes mecanismos: amplificación del gen del RA, mutación del gen, incremento de la expresión o incremento de la biosíntesis de andrógenos a nivel tumoral. Enzalutamida se une al receptor intracitoplasmático e induce

un cambio conformacional que impide la transcripción de genes regulados por el RA¹¹⁵.

Enzalutamida es un antiandrógeno oral de segunda generación, que no requiere la administración de esteroides concomitantes¹¹⁵⁻¹¹⁷. En los estudios fase I/II, en pacientes con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CAPCR), donde 78% eran metastásicos y 50% habían recibido al menos una línea de quimioterapia; las cohortes recibieron dosis desde 30 hasta 600 mg diariamente. Los objetivos del estudio eran la eficacia y la seguridad, sin embargo, la enzalutamida mostró beneficio y actividad antitumoral en todas las dosis. Determinándose una dosis de máxima eficacia y seguridad de 240 mg/día¹¹⁶.

En el estudio fase III AFFIRM¹¹⁸ (*A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Investigational Drug MDV3100*), diseñado para evaluar la eficacia de enzalutamida en pacientes con CAPCR que previamente habían fallado a un esquema de docetaxel. Se aleatorizaron 1.199 pacientes en 166 sitios, en proporción 2:1 a favor del brazo con enzalutamida, los pacientes en el brazo de enzalutamida (800) recibieron 160 mg/día. El objetivo primario fue la supervivencia global. Los objetivos secundarios fueron el tiempo la progresión por APE, tiempo a la progresión radiológica, calidad de vida y tiempo al primer evento esquelético.

En el primer análisis interino planeado se encontró incremento en la supervivencia global en el brazo de enzalutamida con 4.8 meses más que en el brazo de placebo ($p < 0.0001$). La mediana de supervivencia fue de 18.4 meses en los pacientes con enzalutamida contra 13.6 meses en el brazo de placebo (HR 0.63) con una reducción del riesgo de muerte del 37%. Este beneficio fue observado a pesar de un gran entrecruzamiento de pacientes del brazo de placebo al brazo activo.

Igualmente, enzalutamida demostró superioridad en los objetivos secundarios, con incremento de la supervivencia libre de progresión medida por APE (8.3 vs. 3.0 meses, HR 0.25, $p < 0.001$) e incremento en la supervivencia libre de progresión radiográfica (8.3 vs. 2.9 meses, HR 0.40, $p < 0.001$). Los pacientes que recibieron enzalutamida mostraron una reducción de ³50% del APE en el 54% de los pacientes. El 30% de los pacientes con enfermedad medible que recibieron enzalutamida lograron una respuesta completa.

La elección del tratamiento posterior a la falla de docetaxel entre el tratamiento hormonal (enzalutamida o abiraterona) o segunda línea de quimioterapia (cabazitaxel) permanece no clara. No conocemos la secuencia adecuada de medicamentos. Además el costo de los mismos es un reto mayor para la salud pública.

En la actualidad no se cuenta con evidencia científica para poder determinar la mejor secuencia de tratamiento con ambos fármacos, por lo que se puede considerar cualquier opción como adecuada.

Salud ósea en cáncer de próstata metastásico

El uso de tratamiento anti-resorción ósea no se recomienda de forma rutinaria en aquellos pacientes sensibles a la castración^{14,15,119}, sin embargo, en aquellos pacientes en que se decide el inicio de tratamiento se debe contemplar:

- Obligatoria la revisión por cirujano dentista para disminuir el riesgo de osteonecrosis mandibular
- Se recomienda dar suplementos de calcio y vitamina D además de vigilar niveles de calcio sérico y corregirlo de ser necesario
- El tiempo de administración sugerido como mínimo es de 2 años.

En aquellos pacientes en que se decide utilizar un tratamiento anti-resorción ósea, los dos fármacos aceptados son el ácido zoledrónico y denosumab^{14,15,119}

- Ácido zoledrónico: es el único bisfosfonato aprobado por la FDA para pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración (CAPRC). Esto debido a un estudio conducido por Saad donde se aleatorizaron 643 hombres a dosis de 4 u 8 mg tri-semanal vs. placebo; tempranamente se ajustó la dosis de 8 mg a 4 mg por toxicidad renal. El periodo de seguimiento fue de 24 meses. El grupo que recibió ácido zoledrónico tuvo una reducción en la frecuencia de eventos esqueléticos (38% vs. 49%) así como en la media al tiempo de presentación de estos eventos (488 vs. 321 días). De igual forma existió mejoría en las escalas del dolor y analgesia. No se obtuvo beneficio en supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global. Los principales efectos tóxicos fueron: artralgias, mialgias, hipocalcemia y osteonecrosis mandibular^{120,121}.
- Denosumab: Es un anticuerpo monoclonal humano en contra del ligando RANK (receptor activador del factor nuclear kappa B) que inhibe la destrucción ósea mediada por osteoclastos. De acuerdo a un estudio Fase III con 1.904 pacientes que comparó ácido zoledrónico 4 mg intravenosa vs. denosumab 120 mg subcutáneo; se demostró un retraso en la presentación de un evento esquelético con 20.7 meses contra 17.1 meses ($p = 0.0002$) a favor de denosumab. Los principales efectos adversos fueron hipocalcemia y osteonecrosis submandibular; no fue necesario ajustar la dosis de acuerdo a función renal. En contraste, no se demostró beneficio en eventos esqueléticos ni supervivencia global en hombres sensibles a la castración tratados con ácido zoledrónico¹²².

Radionúclidos

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata metastásico tendrán afectación ósea que causa síntomas importantes deteriorando la calidad de vida y causando muerte debido a sus complicaciones.

Los radionúclidos están indicados en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en donde se ha demostrado por rastreo óseo positivo una enfermedad multifocal dolorosa, además de dolor persistente o recurrente después de haber recibido radioterapia. Su mayor acción es en lesiones osteoblásticas^{14,15,123}.

Los fármacos indicados son el samario 89, estroncio 153 y RAD 223^{123,124}.

Samario-89 y estroncio-153:

Disminuyen el dolor óseo pero no tienen impacto en supervivencia global. Se deben tener precauciones

en pacientes tratados previamente con bisfosfonatos, radioterapia o antecedentes de mielosupresión.

Su administración disminuye parcial o totalmente el dolor óseo hasta en el 70% de los pacientes. El uso precoz puede producir mielosupresión, lo que dificulta la quimioterapia posterior, aunque en un ensayo en fase I reciente se ha constatado una toxicidad hematológica controlable con la administración repetida de docetaxel y samario-153¹²⁵. El uso de samario-153 como tratamiento de consolidación, posterior a una respuesta evidente a docetaxel, puede ayudar en caso de metástasis óseas inicialmente dolorosas. Ninguno de los dos radioisótopos se ha asociado con incremento en supervivencia libre de progresión o supervivencia global¹²³⁻¹²⁵.

RAD-223

El radio-223 es un emisor de partículas alfa de alta energía que se une selectivamente a las zonas de mayor recambio óseo en las metástasis óseas. Es el primer emisor alfa evaluado en estudios fase III y aprobado por la FDA de Estados Unidos para su uso clínico en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas. El estudio ALSYMPCA fase III doble ciego, evaluó la eficacia y seguridad del radio-223 comparado con placebo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas. La mediana de supervivencia fue mejor en el grupo que recibió el radio-223 (14.9 meses vs. 11.3 meses). Igualmente, se demostró retardo significativo en la aparición de nuevos eventos óseos, retardo en el aumento de la fosfatasa alcalina y en el tiempo para la elevación del APE¹²⁴.

Seguimiento

Seguimiento posterior a prostatectomía radical^{1,13-15,125}

- En pacientes asintomáticos, con historia de enfermedad específica y concentraciones de APE que concuerdan con los resultados del tacto rectal se recomienda que el seguimiento sea cada 3 meses durante el primer año; cada 6 meses hasta los 3 años y posteriormente cada año. *Recomendación grado B*
- Los niveles de APE mayores de 0.2 ng/ml después de 3 meses de la prostatectomía están asociados a recurrencia.
- La recurrencia local puede diagnosticarse de acuerdo al periodo de doblaje acelerado; recurrencia sistémica, doblaje lento; recurrencia local. En casos seleccionados se recomienda biopsia y PET con acetato/colina. *Recomendación grado B*
- Las metástasis pueden ser detectadas por gammagrafía ósea, tomografía computarizada, resonancia magnética pélvica y PET con acetato. *Recomendación grado B*
- Si un paciente tiene dolor óseo se debe hacer gammagrafía ósea independientemente del APE. *Recomendación grado B*

Seguimiento posterior a tratamiento hormonal

(Indicado para pacientes con enfermedad localmente avanzada y sistémica)

De acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales y/o nacionales^{1,13-15,127}:

- Los pacientes deben ser evaluados a los 3 y 6 meses después del tratamiento inicial (el Nadir se alcanza a los 6 meses).
- Los exámenes deben incluir al menos determinación de APE, tacto rectal y evaluación cuidadosa de los síntomas, para evaluar la respuesta al tratamiento y los efectos adversos del tratamiento administrado. *Recomendación grado B*
- El seguimiento debe ser individualizado según los síntomas, factores pronósticos y el tratamiento administrado. *Recomendación grado C*
- En pacientes con estadio M0 que tienen una buena respuesta al tratamiento, el seguimiento debe realizarse cada 6 meses e incluir al menos la historia clínica, tacto rectal y APE. *Recomendación grado C*
- En pacientes con estadio M1 que tienen una buena respuesta al tratamiento, el seguimiento debe ser cada 3 a 6 meses. Se debe incluir historia clínica, tacto rectal, APE, hemoglobina, creatinina sérica y fosfatasa alcalina. *Recomendación grado C*
- No se recomiendan estudios de imagen en pacientes estables y/o asintomáticos. *Recomendación grado B*
- La disminución del APE >50% que se mantiene durante 8 semanas está relacionada con un mejor pronóstico que una disminución de 50% del APE. *Evidencia 1A*
- En metástasis no óseas en pacientes con cáncer prostático hormono-resistente es necesario apearse a los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST).

Referencias

1. Erazo A, Aguilar JM, Aguilar S, et al. Reunión panel de expertos cáncer de próstata. Gaceta Mexicana Oncología 2011;10 (suppl 3);1-9.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 Apr;336(7650):924-926.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE working Group from evidence to recommendations. BMJ 2008 May 10;336(7652):1049-1051.
4. Globocan 2008 [página principal en internet]. Lyon, fr: International Agency for research on cancer; c2010 [consultado 6 agosto 2013]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
5. Aldaco F, Pérez P, Cervantes G, et al. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. Gaceta Mexicana Oncología 2012;11(6):366-374.
6. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, c2012. [consultado 6 agosto 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>
7. Huggins C, Hodges CU. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration of estrogen and androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293.
8. Crawford ED. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches- Rev Urol 2004;6(suppl 7):S3-S1.
9. Amaral TM, Macedo D, Fernandes I, et al. Castration-resistant prostate cancer: mechanisms, targets, and treatment. Prostate Cancer. 2012;2012:1-11.

10. Ömer Acar, Tarık Esen, Nathan A Lack. New Therapeutics to Treat Castrate-Resistant Prostate Cancer, *The Scientific World Journal*, 2013;ID379641:2013. doi:10.1155/2013/379641
11. McGrowder DA, Jackson LA, Crawford TV. Prostate cancer and metabolic syndrome: is there a link? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(1):1-13.
12. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2007 Oct;1;121(7):1571-8.
13. Jiménez RM, Solares M, Martínez P, et al. Oncoguía: Cáncer de próstata. *Cancerología* 2011;6:13-18
14. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):347-354. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.051. Epub 2013 Jul 9.
15. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. V. 2013.1.
16. Borgermann C, Loertzer H, Hammer P, et al. [problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. *Urologe A* 2010 Feb;49(2):181-189.
17. Roobol MJ, Roobol DW, Schorder FH. Is additional testing necessary in men with prostate specific antigen level of 1.0 ng/ml or less in a population based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005 Feb;65(2):345-6.
18. Schafaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2009 Apr;181(4):1606;1613-1614.
19. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12 core biopsy. *Urology* 2008 Feb;71(2):191-195.
20. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12 core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008 June;11:134-138.
21. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial or atypical foci suspicious for carcinoma: implication for patients care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-834.
22. Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485-490.
23. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan;173(1):70-72.
24. Walz J, Graefen M, Chu FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy serie. *Eur Urol* 2006 Sep;50(3):498-505.
25. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, et al. Metastatic workup of patients with prostate employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999 Jul-Aug;19(4A):2653-2655.
26. Lorente JA, Morote J, Raventos C, et al. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1348-1351.
27. Lee N, NewHouse JH, Olsson MC, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis. An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999 Sep;54(3):490-494.
28. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, et al. Prostate cancer staging: should MT imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000 May;215(2):445-452.
29. Fuchsjaeger M, Shukla-Dave A, Akin O, et al. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107-120.
30. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213(2):473-480.
31. Zakian KL, Sicar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234(3):804-814.
32. Hoivels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63:287-295.
33. Harisinghani MG, Barentsz J, Hann PF, et al. Noninvasive detection of clinical occult lymph node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jun;348(25):2491-2499.
34. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol* 2008 May;20(3):321-326.
35. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;29(9):1228-1242.
36. Roach M, Marquez C, You H, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pretreatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jan;28(1):33-37.
37. Prostate. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-468.
38. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Combination of preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000 Apr;55(4):572-577.
39. Carter HB. Management of low (favourable)-risk prostate cancer. *B JU International* 2011;108:1684-1695.
40. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:435-448.
41. Wever EM, Heijnsdijk EAM, Draisma G. Treatment of local-regional prostate cancer detected by PSA screening: benefits and harms according to prognostic factors. *British Journal of Cancer* 2013;1-7.
42. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-308.
43. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252.
44. Skowronek F. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer - between options. *J Contemp Brachytherapy* 2013;5:1:33-41.
45. Zaorsky NG, et al. Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* (2013),<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.01.008>.
46. Vora SA, et al. 9-Year Outcome and Toxicity in Patients Treated with Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2013 Feb.
47. Kotecha R, et al. Clinical Outcomes of High-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer. *Brachytherapy*, 2013 Jan-Feb;12(1):44-49.
48. Kaplan JR, Kowalczyk KJ, Borza T, et al. Friedlander DF, Trinh QD, Hu JC. Patterns of care and outcomes of radiotherapy for lymph node positivity after radical prostatectomy. *BJU Int* 2013 Apr.

49. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003 Feb;61(2Suppl 1):3-7.
50. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000 Dec;56(6):1021-1024.
51. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Apr;10(4):709-720.
52. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-1295.
53. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr;132(7):566-577.
54. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):5-9.
55. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Jan;73(1):68-91.
56. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94.
57. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Jan;73(1):68-91.
58. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr;29(10):1335-1341.
59. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(18):1708-1717.
60. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, et al. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):118-125.
61. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992 Oct;18(5):456-462.
62. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for palpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1721-1729.
63. Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
64. Gravens PH, Nielsen KT, Gasser TC, et al. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990 Dec;36(6):493-498.
65. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 2010 Jul;106(1):37-43.
66. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-534.
67. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006 Aug;176(2):569-574.
68. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 Sep;27(26):4300-4305.
69. Yossepowitch O, Eggner SE, Bianco FJ Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high-risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007 Aug;178(2):493-499;discussion 499.
70. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003 Apr;57(3):187-194.
71. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103-106.
72. Yamada AH, Lieskovsky G, Petrovich Z, et al. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage TC, prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1994 Aug;17(4):277-285.
73. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005 Apr;95(6):751-756.
74. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):121-128; discussion 128-129.
75. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006 May;42(8):1062-1067.
76. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):253-259.
77. Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010 Jul;58(1):1-7;discussion 10-11.
78. Gontero P, Spahn M, Tombal B, et al. Is there a prostate-specific antigen upper limit for radical prostatectomy? *BJU Int* 2011 Oct;108(7):1093-1100.
79. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006 Jun;106:2603-2609.
80. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):922-9;discussion 929-930.
81. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):472-479.
82. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *J Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-247.
83. Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):457-464.
84. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64-71.
85. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18-27.
86. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, et al. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J Urol* 1997 Jul;158(1):160-163.
87. Desai A, Stadler WM, Vogelzang NJ. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001 Dec;58(6):1016-1020.

88. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003 May;169(5):1742-1744.
89. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32(4):391-395.
90. Tyrrell CJ, Denis L, Newling D, et al. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur Urol* 1998;33(1):39-53.
91. Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999 Apr;39(1):47-53.
92. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1579-1582.
93. Lin GW, Yao XD, Ye DW, et al. The prognostic factors of effective ketoconazole treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: who can benefit from ketoconazole therapy? *Asian J Androl* 2012 Sep;14(5):732-737.
94. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(14):2927-2941.
95. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:D001526.
96. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, et al. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001 Apr;57(4):727-732.
97. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Jul;95(2):361-376.
98. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3437-3445.
99. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):49-59.
100. Mottet N, Goussard M, Loulidi S, et al. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):131;abstract 44.
101. Crook JM, O'Callaghan CJ, Ding K, et al. A phase III randomized trial of intermittent versus continuous androgen suppression for PSA progression after radical therapy (NCIC CTG PR.7/SWOG JPR.7/CTSU JPR.7/ UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013). *J Clin Oncol* 29:2011(suppl;abstract 4514).
102. Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1193-1199.
103. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742-3748.
104. Ryan JC, Matthew RS, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-148.
105. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
106. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502-1512.
107. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan;10;26(2):242-245.
108. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996 Jun;14(6):1756-1764.
109. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct;2;376(9747):1147-1154.
110. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004 Nov;15(11):1613-1621.
111. de Bono JS, Logothelis CJ, Molina A. COU-AA-301 investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;26;364(21):1995-2005.
112. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301. Randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):983-992.
113. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324:787-790.
114. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375:1437-1446.
115. Higano C, Beer TM, Taplin M, et al. Antitumor activity of MDV3100 in pre- and post-docetaxel advanced prostate cancer: Long-term follow-up of a phase 1-2 study. *J Clin Oncol* 2011;29(7):abstract 134.
116. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-1197.
117. Philip J. Saylor, Richard J. Lee, et al. Emerging Therapies to Prevent Skeletal Morbidity in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 29:3705-3714.
118. Fred Saad, Donald M. Gleason, Robin Murray. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468.
119. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Efficacy and safety of zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol* 2013;31:(suppl 6);abstract 27.
120. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813.
121. Roque M, Martinez M, Alonso P, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst* 2003.
122. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007 Aug;28(8):623-630.
123. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Stephenson RD, et al. Phase I study of docetaxel (Tax) and 153Sm repetitively administered for

- castrate metastatic prostate cancer (CMPC).). Abstract. J Clin Oncol May;2008;26(15S):5001.
124. Parker C, Nillson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213-223.
125. A Horwich, C Parker, C Bangma, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21(Suppl. 5):129-133;2010.

Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

“Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncología publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio”.

Autor responsable	(1) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
Otros Autores	(2) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(3) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(4) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(5) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(6) _____ (nombre completo)	_____ (firma)

Fecha: _____



SMO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico smeo@prodigy.net.mx o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.

EL MANUSCRITO COMPRENDE:

- 5.1 **Página frontal:** títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal, institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

- 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.

- 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>

- 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:

- Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
- Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
- Resultados
- Discusión aspectos más importantes del trabajo)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias
- Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.

6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
 - El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
 - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
 - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará “en prensa” cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como “observación no publicada”. No usar la opción automática para la numeración.
14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de “y cols” o “et al”.
15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:
www.icmje.org;
www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
17. *La Gaceta Mexicana de Oncología* enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo
Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología
Sociedad Mexicana de Oncología
Tuxpan No. 59 PH
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Guidelines for Authors

1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
 2. Articles can be sent via e-mail to smeo@prodigy.net.mx or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
 3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
 4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
 5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.
- AN ARTICLE INCLUDES:**
- 5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author or authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city, country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
 - 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
 - 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
 - 5.4. Text of the original article, including the following sections:
 - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
 - Material and methods (ethic issues and statistical tests) o clinical case (as needed) • Outcomes
 - Discussion (main features of the article) • Conclusions
 - Acknowledgments
 - References
 - Tables and/or Figures. The word *imagen* will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word *tabla* will be used for both numeric and text tables.
 6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
 7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

8. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
 - They should be presented in TIFF or JPG (JPEG) format
 - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
 - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
9. In the text should be indicated the point where images will be included.
10. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
11. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
12. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/Figures foots, even if they are explained in the body text.
13. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
14. When there are six or less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "et al" (in Spanish, "y cols.").
15. References should be presented according to in force Vancouver norms.

REFERENCES EXAMPLES:

Regular publication:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Book:

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Book chapter:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Data base or Internet data recuperation systems:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Magazine articles published in Internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 July 4;145(1):62-69. Available in <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Information obtained from an Internet site:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: www.icmje.org; www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Html

16. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
17. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
18. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología
Sociedad Mexicana de Oncología
Tuxpan No. 59 PH
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx

