



BUAP

Facultad de Medicina

**Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho**

“Supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” tratados con Abiraterona/Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Oncología medica

Presenta:

Adriana Avila Burciaga

Directores

Jose Gustavo Nuñez Cerrillo

Arturo Garcia Galicia



N° de registro: R-2024-2101

H. Puebla de Z. Febrero 2025

DEDICATORIA

A mi Madre que desde el cielo se que esta orgullosa de mis logros

A mi Padre que pese a la distancia ha demostrado su amor incondicional y apoyo constante

A mi esposo que ha sido muy paciente y ha estado conmigo desde el inicio de este largo camino para continuarlo juntos

A mis increíbles hermanas y primas por enseñarme el valor de la felicidad



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CE 21 114 059
Registro CONRIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Miércoles, 13 de marzo de 2024

Doctor (a) José Gustavo Nuñez Cerrillo

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho" tratados con Abiraterona/Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2024-2101-066

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Impreso

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD MEDIANTE EL SERVICIO



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

Dr. José Gustavo Núñez Cerrillo

Dr. Arturo García Galicia

DE LA TESIS TITULADA:

"Supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho" tratados con Abiraterona/Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Adriana Ávila Burciaga

DE LA ESPECIALIDAD: Oncología médica

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCO
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Núñez Cerrillo José Gustavo



Oncología Médica
Matrícula 99015971

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA) 26/09/24

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Arturo García Galicia
JEFE DE DIVISION
DE INVESTIGACION EN SALUD
UNAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMNMAC

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 26 de Septiembre de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Adriana Ávila Burciaga, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Oncología Médica de fecha 2022-2025, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado "Supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho" tratados con Abiraterona/Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel", el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) José Gustavo Núñez Cerrillo, en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Adriana Ávila Burciaga

Nombre y firma

INDICE

RESUMEN.....	8
<u>1.- ANTECEDENTES GENERALES</u>	<u>10</u>
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	10
1.2 FACTORES DE RIESGO	10
1.3 TAMIZAJE.....	11
1.4 DIAGNOSTICO	11
<u>2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS</u>	<u>12</u>
2.1 DEFINICIÓN	12
2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA CASTRACION	12
2.3 FACTORES PRONOSTICOS.....	13
2.4 ABORDAJE.....	13
2.5 TRATAMIENTO.....	14
2.5.1 TERAPIA DE DEPRIVACION ANDROGENICA (ADT POR SUS SIGLAS EN INGLES)	15
2.5.1 QUIMIOTERAPIA	15
2.5.2 ANTI ANDRÓGENOS DE NUEVA GENERACIÓN	16
2.5.3 OTRAS OPCIONES	19
<u>3.- JUSTIFICACION</u>	<u>21</u>
<u>4.- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA</u>	<u>21</u>
<u>5.- OBJETIVOS.....</u>	<u>23</u>
5.1 OBJETIVO GENERAL:.....	23
5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	23
<u>6.- HIPOTESIS</u>	<u>24</u>
6.1 HIPÓTESIS NULA.....	24
<u>7.- METODOLOGIA.....</u>	<u>25</u>
<u>8.- ASPECTOS ETICOS.....</u>	<u>26</u>

9.- RESULTADOS29

10.- DISCUSION31

11.- CONCLUSIONES33

12.- REFERENCIAS.....34

13.- ANEXOS.....37

RESUMEN

Título: “Supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional “General de división Manuel Ávila Camacho” tratados con abiraterona /prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel”

Autores: Ávila Burciaga Adriana, Núñez Cerrillo José Gustavo García Galicia Arturo

Introducción: El cáncer de próstata ocupa el segundo lugar en incidencia de cáncer. Resistencia a castración se define como: progresión de la enfermedad (radiográfica, clínica o bioquímica) pese a terapia de deprivación androgénica en contexto de niveles de testosterona < 50ng/d. Abiraterona + prednisona disminuye riesgo de muerte 25% e incremento la supervivencia libre de progresión radiográfica 8.2 meses, en pacientes que no recibieron tratamiento previo con docetaxel.

Objetivo: Evaluar la supervivencia libre de progresión radiográfica de los pacientes adscritos al HES Puebla con diagnóstico de Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración tratados con abiraterona / prednisona pre docetaxel, del 1 de enero de 2022 al 1 de diciembre de 2023

Material y métodos: Se revisaron expedientes electrónico y físico de hombres >18 años, derechohabientes, adscritos a esta unidad con cancer de prostata metastasico resistente a castracion en primera línea de tratamiento paliativa con abiraterona / prednisona. Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva, para comparación de medias se utilizó la prueba t de Student, para comparación de medianas la prueba de U de Mann-Whitney, mediante graficas de kaplan Meier se demostro la supervivencia libre de progresión radiografica.

Resultados: Se incluyeron 42 pacientes. La media de edad al inicio del tratamiento fue 75 años, El 95.8% de los pacientes tenían ECOG 0-2. 81% con etapa clínica IV. La supervivencia libre de progresión radiográfica media fue de 13 meses. Principales sitios de progresión fueron ósea 45%, visceral 4.8%, ganglionar 2.4%

Conclusion: La supervivencia libre de progresión radiográfica media fue 13 meses en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración en esta unidad.

1.- ANTECEDENTES GENERALES

1.1 Epidemiología

El cáncer de próstata una forma común de cáncer en todo el mundo con una inmensa heterogeneidad en su presentación, biología molecular y pronóstico. El tipo histológico mas frecuente es adenocarcinoma (95%) En estos pacientes la terapia de deprivación androgénica es la piedra angular de tratamiento sobre todo en enfermedad avanzada¹ Respecto a comportamiento epidemiológico, existe una desproporción entre la incidencia y mortalidad. Se ubica en segundo lugar en incidencia de cáncer en hombres, en el año 2020 de acuerdo con GLOBOCAN se diagnosticaron 1 414 259 casos nuevos y se registraron 373 303 muertes, representando solamente 6.8% de las causas de muerte por cancer.¹ De acuerdo a investigadores de American Cancer Society en 2023 se estiman 34 700 muertes² Según las estadísticas del GLOBOCAN para nuestro país sobre la incidencia y mortalidad se reportaron 26 742 casos nuevos y 7 457 muertes en 2020, con una prevalencia a 5 años de 90 670 casos.³

1.2 Factores de riesgo

Dentro de los factores que mayor evidencia tienen se encuentra:

Edad: existe una clara asociación con la edad, Estudios realizados en autopsias han demostrado la correlación de edad avanzada con la probabilidad de encontrar evidencia histopatológica de cáncer de próstata.⁴

Herencia: familiares portadores de cáncer de próstata incrementan riesgo relativo, padre 2.3, hermano 3.14, dos o mas familiares de primer grado 4.39. Edad de diagnostico y antecedente de mortalidad asociada a cáncer de próstata en familiar también se consideran componentes esenciales en el pronóstico

Mutaciones germinales en genes involucrados en la reparación del ADN incrementan riesgo de cáncer de próstata, las mas frecuentes son: BRCA2 en 44%, ATM 13%, CHEK2 12% y BRCA 7%

Inflamación crónica se cree impulsa la carcinogénesis, exámenes histológicos de tejidos resultado de biopsia de próstata se encontró que en esas áreas de células neoplásicas existía infiltración de células inmunológicas e hipermetilación del gen GSTP1, que codifica para una enzima implicada en reversión de daño inflamatorio.

Raza es un importante factor de riesgo, a nivel mundial el Caribe y África reportan las tasas mas altas de mortalidad por cáncer de próstata. Incluso en Estados unidos, estadísticas reportan que los afroamericanos tienen 1.5 mas riesgo de ser diagnosticados con cáncer de próstata y 2 veces mas riesgo de muerte por esa causa, se desconoce la razón exacta de esta diferencia, sin embargo se infiere que es debido al acceso a sistemas de salud.⁵

1.3 Tamizaje

De acuerdo con la evidencia proporcionada por US Preventive Services Task Force Recommendation Statement, hombres de 55-69 años es poco el beneficio detección de cáncer de próstata basado en cifras de APE. Se analizaron una serie de ensayos clínicos aleatorizados y se reporto que los programas de detección pudieron prevenir solo 1.3 muertes por cáncer de próstata por cada 1000 hombres sometidos a tamizaje. Y no es útil someter a tamizaje a pacientes con expectativa de vida menor a 10 años.⁶

1.4 Diagnostico

Elevación en cifras de APE y tacto rectal anormal son indicadores de sospecha de cáncer de próstata. Sin embargo el diagnostico definitivo se hace mediante biopsia de próstata

ya sea guiada por ultrasonido o mediante prostatectomía radical. Los estudios de imagen son útiles para la estadificación y la detección de recurrencia o enfermedad metastásica, estos incluyen: rayos X, ultrasonido, tomografía, resonancia magnética, tomografía computarizada por emisión de foto único (SPECT), así como tomografía por emisión de positrones PET CT con radio trazador PSMA (antígeno de membrana específico de próstata).⁷

2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

En 2008 el Grupo de Trabajo 2 sobre el cáncer de próstata acuñó el término de cáncer de próstata resistente a castración para aquel grupo de pacientes con progresión clínica y/o bioquímica en contexto de castración (ya sea quirúrgica o farmacológica)

2.1 Definición

Resistencia a castración se define como enfermedad presente en pacientes con cáncer de próstata avanzado, determinado de forma:

Radiográfica: Presencia de ≥ 2 lesiones nuevas o enfermedad visceral de acuerdo con criterios RECIST 1.1

Bioquímica: 3 elevaciones consecutivas de APE separadas por 1 semana entre ellas, con 2 incrementos del 50% sobre el nadir o APE >2 ng/dL o >1.7 nmol/L

Progresión clínica manifestado por incremento de sintomatología asociada a sitios de metástasis.⁷

2.2 Mecanismos de resistencia a la castración

Los mecanismos responsables del desarrollo de resistencia a castración son:

- Sobreexpresión o amplificación del receptor de andrógenos (RA) considerado como el principal detonante de progresión de la enfermedad a durante la terapia de privación androgénica conlleva a una proliferación celular sostenida
- Hipersensibilidad de receptor de andrógenos o incremento en especificidad de receptor de andrógenos por otros ligandos
- Mutaciones puntuales que dan como resultado variantes de empalme (RA-V7 variante de empalme 7 de isoforma de receptor de andrógenos): estos receptores carecen de sitio de unión para el andrógeno
- Sobreexpresión de enzima citocromo p450 17-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasa (CYP17) encargada de convertir pregnenolona en testosterona, la inducción de esta enzima es suficiente para activar al receptor de andrógenos y promover crecimiento tumoral
- Activación de receptor de andrógenos independiente de andrógenos es decir por otros ligandos.⁸

2.3 Factores pronósticos

Dentro de los principales factores asociados a impacto negativo en mortalidad por cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se encuentra: presencia de metastasis viscerales, elevación de fosfatasa alcalina, nivel bajo en cifras de hemoglobina, elevación de APE, puntaje de Gleason 8,9 y 10, ECOG 0-1, presencia de dolor que requiera dosis de opioides y progresión tanto radiográfica como bioquímica.⁹

2.4 Abordaje

De acuerdo a las recomendaciones propuestas por NCCN 2023 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración la conducta a seguir es: biopsia de lesión

metastásica, pruebas de para determinar si existen niveles altos de inestabilidad microsatelital y deficiencia de errores de emparejamiento (por sus siglas en inglés MSI - H y dMMR) ya que en caso de encontrarse, se debe derivar a asesoramiento genético para evaluar posibilidad de síndrome de Lynch, además estos pacientes son acreedores para pruebas de detección en línea germinal BRCA1, BBRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12.⁷

2.5 Tratamiento

El tratamiento de pacientes portadores de cáncer de próstata metastásico resistente a castración representa un reto para los clínicos pese a que en la actualidad contamos con múltiples alternativas de tratamiento, no se ha logrado un impacto en el pronóstico, aunado a que generalmente los pacientes con este padecimiento presentan múltiples comorbilidades, múltiples sitios de metastasis y deterioro en estado funcional que limitan su adecuado tratamiento.

El acceso a los anti androgénicos de nueva generación recientemente aprobados, así como pruebas genéticas, representa una barrera de países con ingresos bajos o medianos ingresos, no solo por su precio si no por el acceso a los servicios de salud.¹⁰

La decisión de iniciar terapia en contexto de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, debe basarse en evidencia de seguridad, eficacia y tolerabilidad de los agentes terapéuticos, así como exposición a otros fármacos previamente utilizados. Hasta el momento se desconoce la mejor secuencia de tratamiento. Dentro de las opciones de tratamiento.⁷

2.5.1 Terapia de deprivación androgénica (ADT por sus siglas en inglés)

Las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomiendan el uso de terapia de deprivación androgénica (ADT) inducida de manera farmacológica (mediante agonista LHRH o antagonista LRHR) o quirúrgica (orquiectomía) y no debe suspenderse mientras se encuentra en tratamiento con cualquiera de los agentes actualmente aprobados para la indicación de cáncer de próstata resistente a la castración.¹¹ El motivo es porque el receptor de andrógenos sigue siendo el principal impulsor de la supervivencia y proliferación de las células de cáncer de próstata.⁸

2.5.1 Quimioterapia

Mitoxantrona fue el primer fármaco usado en cáncer de próstata por mejoría en sintomatología. En la actualidad su única utilidad es en pacientes que han progresado a docetaxel o cabazitaxel.¹²

Docetaxel ha sido el estándar de tratamiento, desde 2010. En el ensayo clínico TAX 327 demostró que docetaxel a dosis de 75mg/m² intravenoso trisemanal más prednisona 5mg vía oral se asoció con mediana de supervivencia global 18.9 meses, con disminución de riesgo de muerte 25% de los pacientes al compararlo con el grupo de pacientes que recibió mitoxantrona (HR 0.75), además de reducción de dolor en el 35% de los pacientes (p0.01).⁹

Cabazitaxel derivado de taxano sintético aprobado en 2010 por FDA para pacientes que progresaron a Docetaxel, posterior a resultados obtenidos en ensayo clínico TROPIC que demostró que cabazitaxel a dosis de 25mg/m² intravenosa trisemanal + prednisona 5mg vía oral continua disminuye el riesgo de muerte en 30% (HR 0.7) y prolonga la

supervivencia libre de progresion alcanzando mediana 2.8 meses al compararlo con mitoxantrona (p 0.0001).¹³

Posteriormente el ensayo clinico PROSELICA demostro que cabazitaxel a dosis 20mg/m2 intravenoso trisemanal no es inferior a cabazitaxel a dosis de 25mg/m2 trisemanal en terminos de supervivencia global (HR 1.024). Los subgrupos de pacientes donde se observo mayor beneficio de esta dosis fueron ECOG 2 (HR 0.778), pacientes con enfermedad metastasica osea unicamente (HR 0.896). Evento adverso mas comun que provoco la muerte fue sepsis neutropenia presnetandose solamente en 0.2% de los pacientes del grupo que recibio cabazitaxel 20mg/m2, tasas de neutropenia grado \geq grado 3 reportadas fueron 41.8% y 73.3%.¹⁴

2.5.2 Anti andrógenos de nueva generación

Abiraterona inhibidor selectivo la enzima p450 17-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasa (CYP17) encargada de la sintesis de testosterona en testiculos, glandula suprarrenal y celulas tumorales.

La eficacia y seguridad de la abiraterona en cancer de prostata metastasico resistente a la castracion se evaluo en los siguientes ensayos clinicos.

COU-AA-301: incluyo pacientes tratados previamente con docetaxel y progresion de la enfermedad (por aumento consecutivo en cifra APE sobre valor de referencia o evidencia radiografica de progresion con o sin elevacion de APE durante terapia de deprivacion de androgenos. En este ensayo clinico 1195 pacientes se aleatorizaron a dos brazos de estudio:

Abiraterona 1000mg VO cada 24 horas + Prednisona 10mg VO cada 24 horas vs Placebo + Prednisona 10mg VO cada 24 horas hasta progresion o toxicidad inaceptable. Se reporto incremento en mediana de supervivencia libre de progresion 14.8 meses vs 10.9 meses y beneficio en el analisis por subgrupo (HR 0.66), con disminucion de riesgo de progresion radiografica 33% (HR 0.67) ($p < 0.001$), prolongacion de tiempo a eventos esqueléticos 9.9 meses vs 4.9 meses y tasa de disminucion de dolor 44% vs 27% ($p < 0.002$). Eventos adversos mas comunes asociados al farmaco fueron edema (31%) hipocalcemia (17%), trastornos cardiacos (13%) y anomalias en pruebas de funcion hepatica (10%).¹²

COU-AA-302: englobo pacientes con progresion por APE, progresion radiografica con o sin elevacion APE, niveles de testosterona 50ng/dL, terapia previa con andriandrogeno, excluyo pacientes con metastasis viscerales que recibieron terapia previa con ketoconazol durante mas de 7 dias. En este estudio 1088 pacientes se aleatorizaron a dos brazos de tratamiento:

Abiraterona 1000mg VO cada 24 horas mas Prednisona 10mg VO cada 24 horas contra Prednisona 10mg VO cada 24 horas hasta progresion o toxicidad inaceptable. Se demostro que abiraterona prednisona disminuyo el riesgo de progresion radiografica o muerte en 57% de los pacientes ($p < 0.001$), en el momento de segundo analisis intermedio, la mediana de tiempo transcurrido hasta progresion radiografica fue 16.5 meses en el grupo que recibio abiraterona prednisona y 8.3 meses en el grupo que recibio solamente prednisona. Eventos adversos grado 3 a grado 4 de especial interes fueron: hipertension 4.6%, hipocalcemia 2.6%, elevacion ALT 5.9%, elevacion AST 3.3%, edema 1.1%.¹⁵

El uso de la abiraterona también ha sido estudiado posterior a terapia con enzalutamida. Como en el ensayo clínico PLATO evaluo si existe beneficio de agregar abiraterona a 251 pacientes tratados con enzalutamida que presentaron progresión bioquímica (definido como elevación APE \geq 25% e incremento APE \geq 2ng/dL sobre el nadir confirmado mediante segunda evaluación consecutiva 3 semanas después), reportando supervivencia libre de progresión 5.7 meses en el grupo de pacientes que recibió abiraterona más enzalutamida y 5.6 meses en el grupo que recibió abiraterona más placebo (HR 0.82), siendo resultados negativos (HR predefinido 0.63).¹⁶

Enzalutamida bloquea la unión de andrógenos al receptor androgénico, inhibe la traslocación nuclear del receptor de andrógenos y altera la unión de receptor de andrógenos activado con el ADN a nivel celular.

La eficacia y seguridad de la enzalutamida en el escenario de cáncer de próstata metastásico resistente a castración fue determinado en los siguientes ensayos clínicos:

AFFIRM: incluyó a 1199 pacientes con cáncer de próstata metastásico con niveles de testosterona <50 ng/dL o <1.7 nmol/L, que tuvieron progresión bioquímica o radiográfica con o sin elevación de APE, previamente tratados con docetaxel. En este estudio se aleatorizaron los pacientes a dos brazos de tratamiento: Enzalutamida a dosis de 160mg vía oral por día o placebo. Se reportó incremento en supervivencia global a favor del grupo que recibió enzalutamida alcanzando medianas de 18.4 meses contra 13.6 meses en el grupo que recibió placebo (HR 0.63), prolongó la mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica 8.3 meses contra 2.9 meses (HR 0.40) ($p < 0.001$) así como la

mediana de tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto 16.7 meses contra 13.3 meses ($p < 0.001$).¹⁷

PREVAIL: abarco 1717 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con progresión bioquímica, radiográfica o clínica que no habían recibido previamente tratamiento con quimioterapia, ketoconazol o abiraterona. Este ensayo aleatorizo a los pacientes a recibir enzalutamida a dosis 160mg vía oral por día o placebo. Enzalutamida se asocio a disminución de riesgo de progresión radiográfica o muerte de 81% ($p < 0.001$), mediana de tiempo al primer evento relacionado con esqueleto 31.1 meses ($p < 0.001$) y tasa de respuesta objetiva 59% ($p < 0.001$). Eventos adversos mas frecuentes en general fueron fatiga (36%), dolor de espalda (27%) y estreñimiento (22%). Eventos adversos grado 3/4 hipertensión (7%) y cardiovasculares (3%). Crisis convulsivas se presentaron solo $< 1\%$.¹⁸

2.5.3 otras opciones

Dentro de otras opciones de tratamiento encontramos

- Radiofarmacos: Radio 223 y Lutecio avalado por el ensayo clinico ALSYMPCA y VISION en cuyos resultados se alcanzaron medias de supervivencia global de 14.9 meses (HR 0.70 y $p < 0.001$), y 15.3 mses ($p < 0.001$).^{19 20}

- Terapias dirigidas: Ipatasertib avaldo por en ensayo clinico IPATential donde se documento mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica 18.5 meses.²¹ 25% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tienen alteraciones que inactivan la reparación del ADN. PROSPER y PROPEL demostraron que olaparib a dosis de 300mg cada 12 horas se asocio a mediana de supervivencia global 18.5 meses (HR0.64) y mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica

24.4 meses (HR 0.66).^{23 24} Rucaparib y Neriparib demostraron beneficio en medianas de supervivencia global de 24.3 meses (HR0.81) y 13 meses, así como supervivencia libre de progresión radiográfica medianas 10.2 meses (HR 0.61) y 8.0 meses.^{25 26}

- Inmunoterapia: no ha tenido gran importancia en el tratamiento de cáncer de próstata. Sipuleucel T demostró que disminuye el riesgo de muerte 22%, incrementa la mediana de tiempo hasta la progresión radiológica 14.6 meses (HR0.95).²⁸ Actualmente indicado en pacientes asintomáticos o con síntomas menores, sin metastasis hepáticas, expectativa de vida mayor a 6 meses, ECOG 0-1.⁷ Nivolumab (anti PD-1) e ipilimumab (anti CTLA-4) demostraron beneficio en supervivencia global media en pacientes pre-tratados con al menos un anti androgénico de segunda generación o quimioterapia, en el reporte preliminar se encontraron medianas 15-19 meses, de acuerdo al ensayo Checkmate 650.²⁹

3.- JUSTIFICACION

Existe una discrepancia entre la incidencia y mortalidad de cáncer de próstata, dado que se considera una enfermedad indolente, asociada a buen pronóstico, ya que la supervivencia global a 5 años en pacientes con enfermedad localizada o localmente avanzada es de >90%, la historia natural de la enfermedad es progresión, debido a la dependencia de andrógenos para la proliferación de celular. Por años la piedra angular en el tratamiento de cáncer de próstata ha sido la terapia de deprivación androgénica farmacológica como quirúrgica. La mediana de supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración desde el inicio de tratamiento de primera línea paliativa es de 22 meses y el costo de anual por atención medica: ingresos hospitalarios, visitas a sala de emergencia y consultas medicas fue de 99 540 dólares por año de acuerdo a análisis proporcionado por SEER, en nuestro país no contamos con estadísticas que evalúen supervivencia libre de progresión radiográfica asociado a terapias con antiandrógenos de segunda generación como Abiraterona + Prednisona que evalúen específicamente la población Mexicana, y en ensayos clínicos aleatorizados nuestra población es subrepresentada.

4.- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

El cáncer de próstata es un problema de salud complejo. Existe una diferencia en supervivencia global a 5 años del 75% entre enfermedad temprana y enfermedad tardía. De acuerdo con los ensayos clínicos COU-AA-301 y COU-AA-302 que evaluación el papel de la abiraterona/prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración disminuyo el riesgo de progresión radiográfica y muerte 33% y 57% en pacientes con y sin terapia previa con docetaxel. Incluso alcanzando medianas

de supervivencia libre de progresión de 14.8 y 16.5 meses, por esta razón y al no existir estadísticas que evalúen supervivencia libre de progresión radiográfica en el Hospital de Especialidades UMAE Manuel Avila Camacho, desconocemos el beneficio que existe de este antiandrógeno de nueva generación, en nuestra población. Por lo que nos planteamos:

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” tratados con Abiraterona + Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel?

5.- OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

Evaluar la supervivencia libre de progresión radiográfica de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, que recibieron tratamiento con Acetato de Abiraterona + Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel en el Hospital de Especialidades UMAE “Manuel Avila Camacho” IMSS Puebla..

5.2 Objetivos Secundarios

Evaluar sitios de metastasis de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, que recibieron tratamiento con Acetato de Abiraterona + Prednisona en el Hospital de Especialidades UMAE “Manuel Avila Camacho” IMSS Puebla.

Evaluacion de cifras de testosterona al diagnostico de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, que recibieron tratamiento con Acetato de Abiraterona + Prednisona en el Hospital de Especialidades UMAE “Manuel Avila Camacho” IMSS Puebla

6.- HIPOTESIS

Los pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, que recibieron tratamiento con Abiraterona + Prednisona como primera línea de tratamiento con intención paliativa alcanzan mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica mayor a 12 meses

6.1 Hipótesis Nula

Los pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, que recibieron tratamiento con Abiraterona + Prednisona alcanzan mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica menor a 12 meses

7.- METODOLOGIA

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, longitudinal, unicéntrico homodémico, de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración tratados con Abiraterona / prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a quimioterapia con docetaxel del IMSS HE Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, En el periodo comprendido del 1 de enero de 2022 al 1 de diciembre de 2023. Se recabaron los Expediente clínicos físico y digital del IMSS en la consulta de Oncología Médica en pacientes que se encuentren en la base de datos de Torre III y que cumplan con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata, niveles de testosterona <50 ng/dl o 1.7 nmol/L, metastásica: ósea, visceral o ganglionar, documentada en estudios de imagen. Se excluyeron pacientes con histopatológico cáncer de próstata diferenciación neuroendocrina, sarcoma, linfoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes y carcinoma de células transicionales, metástasis cerebrales, enfermedad cardíaca clínicamente significativa, infarto al miocardio en los últimos 6 meses, angina inestable, IC clase funcional II-IV. Se eliminaron pacientes que perdieron seguimiento en la unidad. Para el análisis estadístico se utilizó aplicación SPSS v28 de IBM®, para la estadística. Se realizará el análisis de resultados mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables nominales se expresaron en porcentajes y frecuencia, las cuantitativas se utilizó medias, medianas, desviación estándar y rangos intercuartiles. Para comparación de medias se utilizó la prueba t de Student, para comparación de medianas la prueba de U de Mann-Whitney. Para demostrar la supervivencia libre de progresión radiográfica se utilizarán gráficas de Kaplan Meier.

8.- ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se apega a los artículos 3, 13, 14, 16 y 18 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki de 1975; el resto de los artículos no fueron mencionados por no encontrarse aplicados en este estudio. De igual forma, se apega a los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. La investigación científica ha dado como resultado beneficios substanciales sin embargo han planteado problemas éticos desconcertantes. Los códigos de ética y leyes que protegen y controlan la metodología de la investigación, son reglas que de manera general o específica guían el trabajo de los investigadores. Uno de los primeros esfuerzos por regular la práctica en la investigación, fue el código de Nuremberg de 1978 cuyo objetivo fue juzgar a los médicos y a científicos que llevaron a cabo experimentos biomédicos en prisioneros en campos de concentración y sirvió como piedra angular para asegurar la ética en la investigación con sujetos humanos. El presente estudio de investigación no se utilizó consentimiento informado ya que se trabajó sobre los expedientes clínicos de los pacientes en seguimiento en el servicio de Oncología Médica, no se revela el nombre de los pacientes, se respetaron los principios éticos básicos referentes en el código de Nuremberg de 1978:

- Respeto a las personas: Tratando a los participantes del estudio como seres autónomos, razonables e individuales y se respetan sus correspondientes decisiones de no participar en el estudio o de hacerlo de forma libre, sin privar de información para que realice un juicio meditado sobre el estudio.
- Beneficencia: el término beneficencia se entiende como aquellos actos de bondad y de caridad que van más allá de la obligación estricta; con dos reglas que rigen

nuestro estudio y descritos en el código de Nuremberg 1. No causar ningún daño y 2, maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños, como beneficios traerá una identificación temprana del dolor y de esta manera realizar las medidas adecuadas para su control, y que los resultados beneficiaran a mediano plazo su bienestar social y de salud.

- Justicia: El principio de justicia se aplica en el estudio siguiendo la formulación A cada persona una parte igual, entendiéndose que en el estudio predominara la imparcialidad y sin preferencia en la selección de los médicos que se encuestarán para el estudio

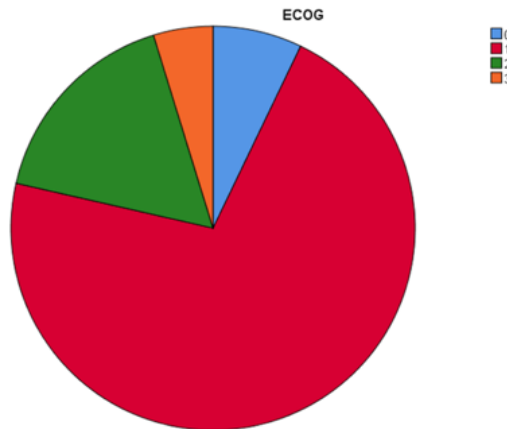
Dentro de la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983, y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989, cumpliendo con dichos principios, dentro de los que se incluyen respeto a las personas, justicia y beneficencia, donde el diseño y la realización del estudio se formula y describe en este protocolo que se llama a consideración del presente comité. Nuestra investigación biomédica se encuentra avalada por personas científicamente cualificadas y bajo supervisión de un facultativo competente, se han evaluado los beneficios del estudio encontrando un beneficio mayor para la población de nuestro hospital que se podrá magnificar y ser aún más un bien común y que se podrá generalizar, mostrando los riesgos casi nulos. Haciendo énfasis en la sección II de investigación médica combinada con asistencia profesional, nos menciona que el médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos únicamente en la medida que

la investigación lo justifique; por último la sección tercera de investigación biomédica no terapéutica menciona que en investigaciones en el hombre, el interés de la ciencia y la sociedad jamás debe prevalecer sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar de las personas, tomando como punto final de consideración y análisis, nuestra investigación respeta cada uno de los principios de la Asamblea Médica Mundial.

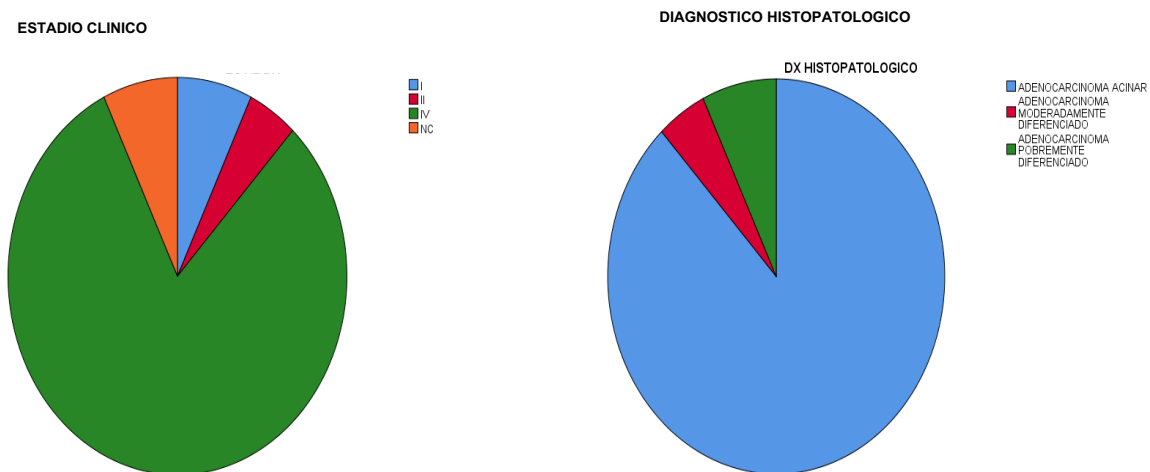
Citando a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud cuyos lineamientos y principios son a los que todo investigadores científico y tecnológico correspondiente a la salud debe someterse, describiendo que la investigación para la salud es un factor determinante para mejora las acciones encaminas a proteger promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, es aquí donde nuestro estudio pretender ajustar sistemas ya validados en otros países y ajustarlas a la población mexicana con el objetivo de asociar y posteriormente calcular el riesgo cardiovascular en nuestra población para adoptar acciones preventivas que beneficien a la población en general. Refiriéndose en el título segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos artículo 17, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Clasificando este estudio con una investigación sin riesgo debido a que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Es así como cumpliendo con los códigos y leyes generales que rigen la investigación se cumplen y se respetan cada uno de sus lineamientos en nuestro estudio.

9.- RESULTADOS

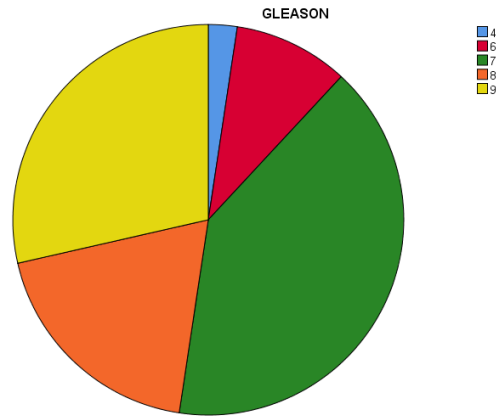
Se incluyó 42 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en tratamiento con abiraterona / prednisona. La media de edad al inicio del tratamiento fue 75 años, mínima 52 años y máxima 92 años. El 95.2% de los pacientes tenían ECOG 0-2.



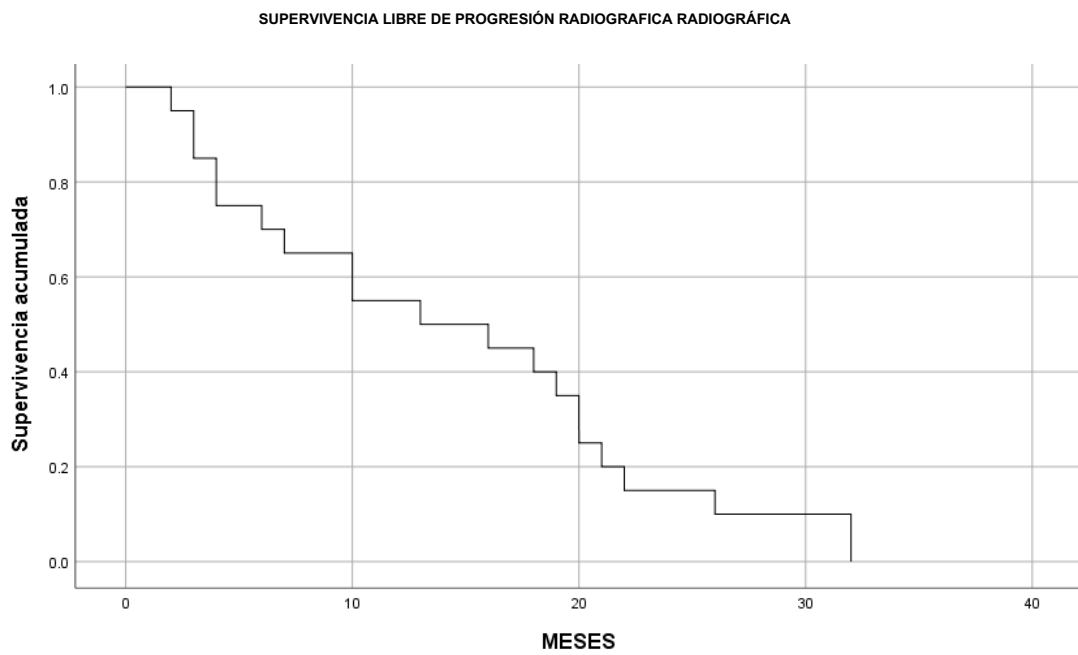
Etapa clínica IV al diagnóstico representó el 88% de la población y solo 7.1% no se estadificaron. 88% se reportaron como adenocarcinoma acinar



Gleason mayor o igual 8 representa 47.6% de la población



La supervivencia libre de progresión radiográfica media fue de 13 meses (intervalo de confianza 95%, 10.19-18.8). Principales sitios de progresión fueron: ósea en el 45%, visceral en 4.8% y ganglionar 2.4%



10.- DISCUSION

Se realizó un análisis retrospectivo en el que se examinaron 42 expedientes de hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, tratados con abiraterona y prednisona en un contexto paliativo previo a la administración de docetaxel, durante el período del 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2023. Al igual que en el estudio COU AA 302, el objetivo primario de nuestra investigación fue determinar la supervivencia libre de progresión radiográfica.

Dentro de los resultados, se determinó una supervivencia libre de progresión radiográfica media de 13 meses, inferior a los 16 meses reportados en el COU AA 302. Esto se debe a que las características de la población incluida difieren de las de dicho ensayo. La edad media al inicio de la terapia fue de 75 años, a diferencia de la media reportada en el estudio pivotal, que fue de 71 años. El 88% de nuestra cohorte presentó enfermedad en etapa clínica IV, y el puntaje de Gleason fue mayor o igual a 8 en el 47.6% de los casos, comparado con el 54% en el COU AA 302.

En este estudio, incluimos pacientes con un 4.8% de la población clasificada como ECOG 3, debido al beneficio conocido de la terapia, aun en población con estado funcional limítrofe. La mediana del antígeno prostático en la resistencia a la castración fue de 56.1 ng/dl, frente a los 42 ng/dl reportados en el COU AA 302. El 95% de nuestra cohorte presentaba actividad tumoral a nivel óseo como único sitio, mientras que en el COU AA 302 solo el 51% de los pacientes tenía enfermedad ósea al inicio del tratamiento.

A la progresión del tratamiento, los principales sitios afectados fueron: óseo (45%), visceral (4.8%) y ganglionar (2.4%).

Las limitaciones a considerar son que el tiempo del estudio fue de 24 meses y el tamaño de la muestra; a pesar de esto, se logró determinar el objetivo del estudio. Es relevante mencionar que los resultados podrían modificarse si se lleva a cabo mayor tiempo de seguimiento, ya que el 52% de los pacientes aún se encontraban en tratamiento.

El panorama para pacientes con este diagnóstico ha cambiado significativamente, dado que actualmente se encuentran aprobadas diversas opciones de tratamiento, como quimioterapia, inmunoterapia, antiandrógenos de nueva generación, radiofármacos e inhibidores de PARP, ya sea en monoterapia o en combinación. Sin embargo, persiste el dilema sobre la secuencia óptima del tratamiento. Por ello, las guías internacionales recomiendan un enfoque individualizado para obtener mejores resultados oncológicos.

11.- CONCLUSIONES

La supervivencia libre de progresión radiográfica media fue 13 meses en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho" tratados con Abiraterona / Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel, inferior a la publicada en los ensayos clínicos de aprobación del fármaco para esta indicación.

12.- REFERENCIAS

- 1.- Getzenberg R, Itty S. How do we define “castration” in men on androgen deprivation therapy?. *Asian Journal of Andrology*. 2020;22(5):441.
- 2.- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48.
<https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- 3.- (N.d.). Iarc.Fr. Retrieved December 22, 2023, from
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- 4.- Jahn, J. L., Giovannucci, E. L., & Stampfer, M. J. (2015). The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 137(12), 2795–2802. <https://doi.org/10.1002/ijc.29408>
- 5.- Reichert ZR. Bittencourt LK Udager AM, Palapattu GS. Spratt DE. Cancer of prostate. En: DeVita, Hellman and Rosenberg´s. *Cancer Principles and practice of oncology*. 12th edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio: Wolters Kluwer; 2023.p, 784-845
- 6.- Grossman, David C., et al. “Screening for Prostate Cancer.” *JAMA*, vol. 319, no. 18, 8 May 2018, p. 1901, <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3710>.
- 7.- Nccn.org. Retrieved December 22, 2023, from
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- 8.- Rebello, Richard J; Oing, Christoph; Knudsen, Karen E; Loeb, Stacy; Johnson, David C; Reiter, et al. (2021). Prostate cancer. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1).
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0>
- 9.- Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K. N., et al. (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 351(15), 1502–1512.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa040720>
- 10.- Sayegh, N., Swami, U., & Agarwal, N. (2022). Recent advances in the management of metastatic prostate cancer. *JCO Oncology Practice*, 18(1), 45–55.
<https://doi.org/10.1200/op.21.00206>
- 11.- Berthold, D. R., Pond, G. R., Soban, F., de Wit, R., Eisenberger, M., & Tannock, I. F. (2008). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(2), 242–245.
<https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.4008>
- 12.- de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., et al (2011). Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New*

England Journal of Medicine, 364(21), 1995–2005.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa1014618>

13.- Oudard, S. (2011). TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncology (London, England)*, 7(4), 497–506. <https://doi.org/10.2217/fon.11.23>

14.- Eisenberger, M., Hardy-Bessard, A.-C., Kim, C. S., Géczi, L., Ford, D., et al (2017). Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer—PROSELICA. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(28), 3198–3206.

<https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.1076>

15.- Ryan, C. J., Smith, M. R., de Bono, J. S., Molina, A., Logothetis, C. J., et al. (2013). Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 368(2), 138–148. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209096>

16.- Attard, G., Borre, M., Gurney, H., Loriot, Y., Andresen-Daniil, C., Kalleda, R., et al (2018). Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(25), 2639–2646. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.9827>

17.- Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M.-E., Sternberg, C. N., Miller, K., et al (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 367(13), 1187–1197.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa1207506>

18.- Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Loriot, Y., Sternberg, C. N., Higano, C. S., et al (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 371(5), 424–433.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa1405095>

19 Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O'Sullivan, J. M., Fosså, S. D., et al (2013). Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 369(3), 213–223. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1213755>

20.- Sartor, O., de Bono, J., Chi, K. N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., et al (2021). Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 385(12), 1091–1103.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa2107322>

21.- Sweeney, C., Bracarda, S., Sternberg, C. N., Chi, K. N., Olmos, D., Sandhu, S., et al (2021). Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind,

phase 3 trial. *Lancet*, 398(10295), 131–142. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00580-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00580-8)

22.- Michael T. Schweizer, Sivakumar, S., Tukachinsky, H., Coleman, I., De Sarkar, N., et al (2021). Concordance of DNA repair gene mutations in paired primary prostate cancer samples and metastatic tissue or cell-free DNA. *JAMA Oncology*, 7(9), 1378. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2350>

23.- de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S., et al. (2020). Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 382(22), 2091–2102. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911440>

24.- Clarke, N. W., Armstrong, A. J., Thiery-Vuillemin, A., Oya, M., Shore, N., Loredó, E., et al. (2022). Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence*, 1(9). <https://doi.org/10.1056/evidoa2200043>

25.- Fizazi, K., Piulats, J. M., Reaume, M. N., Ostler, P., McDermott, R., Gingerich, J. R., et al. (2023). Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 388(8), 719–732. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2214676>

26.- Smith, M. R., Scher, H. I., Sandhu, S., Efstathiou, E., Lara, P. N., Jr, Yu, E. Y., et al (2022). Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 23(3), 362–373. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00757-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00757-9)

27.- Posdzich, P., Darr, C., Hilser, T., Wahl, M., Herrmann, K., Hadaschik, B., Grünwald, V. (2023). Metastatic prostate cancer—A review of current treatment options and promising new approaches. *Cancers*, 15(2), 461. <https://doi.org/10.3390/cancers15020461>

28.- Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., et al (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 363(5), 411–422. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1001294>

29.- ASCO GU 2019: Initial results from Checkmate 650, a phase II study of nivolumab plus ipilimumab for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. (n.d.). Urotoday.com. Retrieved December 22, 2023, from <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2019/asco-gu-2019-prostate-cancer/110238-asco-gu-2019-initial-results-from-checkmate-650-a-phase-ii-study-of-nivolumab-plus-ipilimumab-for-the-treatment-of-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer.html>

13.- ANEXOS

Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medicion	Escala de medicion
Edad	Tiempo trascurrido a partir de la fecha de nacimiento hasta la fecha actual	Periodo referido en años por el individuo al momento del estudio	Independiente	Cuantitativa discreta	Años (0-100)
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	Escala que permite medicion de estado funcional de un paciente oncologico	ECOG 0: paciente asintomatico y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de su vida diaria. ECOG 1: paciente presenta sintomas que impiden realizar trabajos arduos, pero puede desempeñar sus actividades cotidianas y trabajos ligeros. Solo permanece en cama durante horas de sueño. ECOG 2: paciente no es capaz de desempeñar ningun trabajo, la sintomatologia le condiciona permanecer en cama varias horas al dia pero no supera el 50% de las horas diarias. Satisface sus necesidades personales solo. ECOG 3: paciente permanece en cama mas del 50% de las horas del dia por la presencia de sintomas. Requiere ayuda para realizar actividades cotidianas. ECOG 4: paciente permanece postrado en cama el 100% del dia y necesita ayuda para realizar actividades de la vida cotidiana. ECOG 5: fallecido	Independiente	Cuantitativa	ECOG 1-5
Terapia de Deprivacion androgenica	Tratamiento establecido como primera línea al momento del diagnóstico, ya sea quirurgico o farmacologico	Orquiectomia bilateral Agonista antagonista LHRH Antagonista LHRH	Independiente	Cualitativa nominal	Bloqueo hormonal farmacológico (agonista antagonista de LHRH, antagonista LHRH)
Abiraterona + Prednisona	Inhibidor selectivo de enzima CYP17 encargada de la sintesis de androgenos	Anti androgeno de nueva generacion. Inhibidor selectivo de enzima CYP17	Independiente	Cualitativa nominal	Dosis 100mg
Metastasis oseas	Lesiones óseas metastásicas documentadas por gammagrafia ósea de primario de próstata al momento del inicio del acetato de abiraterona	Presencia de lesiones liticas o blasticas en gammagrama oseo	Independiente	Cuantitativa discreta	Numérico (0-20)
Metastasis viscerales	Lesiones metastásicas documentadas por tomografia toracoabdominopélvica, resonancia magnética de acuerdo a los criterios RECIST 1.1 de primario de próstata al momento del inicio de abiraterona + prednisona	Conjunto de lesion o lesiones diana con medida mayor o igual a 10mm en su diametro mayor localizado, maximo 5 lesiones en total y no mas de 2 lesiones por organo	Independiente	Cuantitativa discreta	Numérico
Metastasis ganglionares	Actividad tumoral ganglionar documentada por tomografia toracoabdominopélvica, resonancia magnética de acuerdo a los criterios RECIST 1.1 de primario de próstata al momento del inicio de abiraterona + prednisona	Crecimiento ganglionar con medida mayor de 15mm de eje menor	Independiente	Cuantitativa discreta	Numérico
XSupervivencia libre de progresion radiologica	Periodo de tiempo donde los pacientes se encuentra libres de progresion radiologica o muerte	Tiempo libre de muerte por cancer de prostata y/o progresion radiologica: ausencia de progresion en lesiones de tejidos blandos medidas por TAC o RM de acuerdo a criterios RECIST 1.1 y/o ausencia de progresion en gammagrama oseo	Dependiente	Cuantitativa continua	Numérico
Defuncion	Fallecimiento de individuo	Número de pacientes fallecidos durante el periodo de estudio	Independiente	Cuantitativa discreta	Numérico (0-100)

Cronograma

ACTIVIDAD	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4
Recopilación de expedientes	XX			
Recolección de datos		XX		
Análisis estadístico			XX	
Resultados				XX
Informe final				XX

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

- A. DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO
 - a. SI
 - b. NO
- B. ECOG
 - a. ECOG 0
 - b. ECOG 1
 - c. ECOG 2
- C. NIVELES DE TESTOSTERONA 50NG/DL
 - a. SI
 - b. NO
- D. PROGRESION BIOQUIMICA
 - a. SI
 - b. NO
- E. PROGRESION RADIOLOGICA
 - a. OSEA
 - b. VISCERAL
 - c. GANGLIONAR
- F. TERAPIA DE DEPRIVACION ANDROGENICA PREVIA:
 - a. AGONISTA/ANTAGONISTA LHRH
 - b. ANTAGONISTA LHRH
 - c. ORQUIECTOMIA BILATERAL

Fecha: 22 de diciembre de 2023

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **IMSS HE Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho"** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"Supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho" tratados con Abiraterona/Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel"**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre
- b) Edad
- c) ECOG
- d) Tratamiento

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración del IMSS HE Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho" tratados con Abiraterona/Prednisona como primera línea de tratamiento paliativo previo a tratamiento con quimioterapia con docetaxel"** cuyo propósito es producto tesis

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Jose Gustavo Nuñez Cerrillo

Categoría contractual: Oncólogo médico

Investigador(a) Responsable: Jose Gustavo Nuñez Cerrillo



