

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD ONCOLOGIA MEDICA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“EXPERIENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA  
CASTRACIÓN METASTASICO TRATADOS CON ABIRATERONA O ENZALUTAMIDA EN  
EL CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL ISSEMYM DEL AÑO 2013-2019”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS  
CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGIA MEDICA**

**PRESENTA:  
M.C. RAMIRO GARCIA ORTIZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
E. EN ONCOLOGIA MEDICA SAUL CAMPOS GOMEZ**

**REVISORES  
DR. EN C. ALBERTO E. HARDY PEREZ  
E. EN C.ONC. ANDRES BLANCO SALAZAR  
E. EN C.ONC. JUAN MANUEL MEDINA CASTRO  
E. EN O.MED. MARICELA GARCIA GARCES**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO ENERO 2021**

## **INDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>4</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>19</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>20</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
<b>METODOLOGIA</b>	<b>20</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>40</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de próstata resistente a castración ( CPRC) ha conducido a la generación de nuevas terapias anti androgénicas con impacto en la supervivencia de los pacientes, tales como los son La Abiraterona y enzalutamida actúan bloqueando la síntesis de andrógenos, han sido aprobadas en diferentes escenarios clínicos tanto antes como después del tratamiento con citotóxicos y han demostrado su eficacia en el tratamiento de CPRC , sin embargo, a la fecha no se cuenta con estudios sobre la experiencia de estas terapias en población mexicana ni tampoco en nuestra institución

**Objetivo:** Describir la experiencia en pacientes con cáncer de próstata Resistente a la castración metastásico tratados con Abiraterona o enzalutamida en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM del año 2013-2019

**Metodología:** Se trata de un estudio analítico de cohorte retrospectiva, donde se incluyeron pacientes masculinos mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a la castración, que hayan recibido tratamiento con Abiraterona o Enzalutamida del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM durante el periodo de Enero de 2013 a Diciembre de 2019 en donde se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG), además de las características demográficas de los pacientes. El análisis de supervivencia se realizó con el estimador de Kaplan y Meier. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS para Windows versión 2.0.

### **Resultados:**

En total se identificaron 43 pacientes de los cuales se excluyeron 9 por no cumplir con los criterios de inclusión. De estos 34 pacientes incluidos que cumplieron criterios, se observó una edad promedio de 66 año, se logró observar una media de SLP bioquímica de 12 meses, SLP radiográfica con una media de 12.2 meses con una supervivencia global media de hasta 16.4 meses en pacientes tratados con Abiraterona y/o enzalutamida, en nuestro centro oncológico. En cuanto a la respuesta del APE >50% se logró observar en el 50% de los pacientes, observando un mayor beneficio en supervivencia global. 20.55 meses (IC 95 % 12.97-28.13) así como una supervivencia libre de progresión bioquímica de 15.87 meses (IC 95% 10.03-21.716).

## **MARCO TEORICO**

### **INTRODUCCION**

A nivel global el cáncer de próstata es la neoplasia con mayor frecuencia en hombres alrededor del mundo y representa la segunda causa de muerte por cáncer en EE. UU., convirtiéndolo en un problema de salud pública importante. Sin embargo, con una reducción importante en la mortalidad por cáncer, debido a la detección temprana, secundario al tamizaje basado en la detección del Antígeno prostático específico. Por todo lo anterior, es de suma importancia, contar con opciones terapéuticas que permiten mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.(1)

La terapia de deprivación androgénica es la pieza fundamental de la terapia sistémica en paciente con CAP, con un 44.8% de los pacientes recibéndola en el primer año posterior al diagnóstico en un estudio norteamericano. Tras la exposición prolongada a la terapia de deprivación androgénica, muchos pacientes desarrollan cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) impulsado por uno o más mecanismos de resistencia, principalmente tras el incremento o la retención de la señalización de los receptores de andrógenos.(1)

El reconocimiento de que el CPRC sigue siendo impulsado por el eje del receptor de andrógenos, condujo al desarrollo de nuevas terapias dirigidas al receptor de andrógenos, tales como son el acetato de Abiraterona, enzalutamida, apalutamida, y darolutamida. (2)

A nivel internacional la eficacia de la enzalutamida y la Abiraterona ha sido probada en diferentes escenarios tanto antes como después del tratamiento con citotóxicos y se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad, sin embargo, a la fecha no se cuenta con estudios sobre la eficacia clínica de estas terapias en nuestra población, siendo que este trabajo permitirá describir la respuesta a estos fármacos en nuestra población.(2)

En cambio, en México En México se cuenta con estas pero el acceso a nivel de las instituciones públicas de nuestro país es limitado, principalmente de acuerdo con los costos tan importantes que tienen este tipo de terapias anti androgénicas como tratamiento para el cáncer de próstata metastásico resistente a castración como lo son la Enzalutamida o la Abiraterona. Estas opciones no

forman parte del cuadro básico de todas las instituciones, lo que limita importantemente el uso de dicho fármaco en diferentes centros de tratamiento de nuestro país.

Debido a todo lo anterior, no se tiene evidencia sobre el uso en mundo real en pacientes mexicanos, sin embargo, gracias a la disponibilidad de estas terapias en el cuadro básico de nuestra institución, considero importante dar a conocer la experiencia con el uso de estos fármacos en nuestra institución. (3)

Así mismo facilitará un panorama más claro de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global alcanzada con el uso de estos tratamientos, además de identificar los efectos adversos más comúnmente asociados a dichas terapias, en pacientes nacionales, pudiéndose de esta forma estimar su efectividad en la vida real.

## **ANTECEDENTES**

El cáncer de próstata (CP) es a nivel mundial la segunda causa de muerte por cáncer en hombres. Se estima que uno de cada seis hombres será diagnosticado con CP a lo largo de su vida y de acuerdo con GLOBOCAN en 2018 se diagnosticaron en el mundo más de 1, 250,000 nuevos casos. En Latinoamérica no se cuenta con un registro sistemático de CP, aunque la organización panamericana de la salud (OPS) estima que en la región cada año se diagnostican 400,000 nuevos casos y se registran 80,000 defunciones. En México, en 2018 se diagnosticaron 25,000 nuevos casos, siendo el cáncer no dermatológico con más incidencia y con 6,915 defunciones se ubicó como la causa número uno de mortalidad por cáncer (8.3% del total), superando incluso al cáncer de mama (8.2% del total). (3)

La incidencia de CAP ha registrado un aumento sostenido y se prevé que para 2030 se duplique en Latinoamérica, por lo que el desarrollo de estrategias de detección oportuna y cobertura médica de tratamientos debe ser considerado como prioridad en las políticas de salud pública. Sin embargo, algunos indicadores sugieren que en esta región el CP está relegado en las campañas de concientización pública, detección oportuna y gastos de salud. En México sólo el 8% de los casos de CP se diagnostican en estadio clínico I y el 33% se diagnostican en estadio clínico IV. Esto contrasta con los datos de Estados Unidos, en donde el 38% se detecta en estadio clínico I y sólo el 5.8% en

estadio clínico IV. Una búsqueda realizada en marzo de 2020 por el autor en el motor de búsqueda en línea de Google® con las palabras “mes de lucha contra el cáncer de mama” arrojó 5,150,000 resultados mientras que “mes de lucha contra el cáncer de próstata” obtuvo 462,000. (4)

Dentro de una revisión publicada en 2010, que englobó datos de hasta 37 países europeos, se observó un aumento marcado en la incidencia en los países del norte de Europa, y disminución de esta enfermedad en Europa del Este. (4) En el análisis global evaluando la incidencia en las últimas dos décadas, se mostró un incremento anual en el número de casos entre el 3% y el 7% en la mayoría de los países. Otra de las cosas importantes para resaltar en dicho trabajo es la importante reducción de la mortalidad posterior al año de 1990, todo esto atribuible a las importantes mejoras en el tratamiento y el efecto de las pruebas de antígeno prostático específico como prueba de tamizaje. (5)

Hace más de 60 años, el paciente con cáncer de próstata era un hombre de 70 años en promedio, quien había sido diagnosticado con enfermedad metastásica, característicamente con lesiones de gran tamaño e histología poco diferenciada. (5) El diagnóstico en etapas avanzadas eran prácticamente una sentencia de muerte, con una expectativa de vida menor a dos años, sin embargo, hoy en día el panorama ha cambiado de manera significativa, aumentando la supervivencia de los mismos pacientes importantemente. (6)

### **Factores de riesgo, tamizaje y presentación clínica del cáncer de próstata**

La edad es el principal factor de riesgo para el CP, siendo raro antes de los 40 años y con un pico de incidencia entre los 65 y 74 años. (7)

Los pacientes de raza negra tienen una prevalencia mayor de Cáncer de Próstata, además en esta población se presenta a edades más tempranas y con mayor volumen tumoral, mayores niveles de APE y peor pronóstico. Por otro lado, se han encontrado tasas mucho menores en asiáticos, lo cual se ha relacionado con la dieta, los estilos de vida y los factores ambientales. (8)

Cerca del 15-20% de los hombres con cáncer de próstata tienen, por lo menos, un familiar con antecedente de esta patología. Se estima que contar con un familiar de primer grado de

consanguinidad con CAP incrementa el RR 2 a 4 veces y es 5 veces mayor si son dos los familiares con dicho diagnóstico.(8)

Además, se han encontrado alteraciones en genes supresores de tumores como el p53 y el PTEN, los cuales se relacionan con aumento de la incidencia, progresión y agresividad del CAP. Entre otros genes alterados se ha encontrado: oncogén RAS, EIF3S3, BCL2 (anti-apoptosis), EGFR, FGFR2c, ERBB2, BRCA 2, MET, además de algunas mutaciones en el cromosoma 1 (riesgo CAP familiar) y 8 (cáncer esporádico). Asimismo, se han evidenciado polimorfismos genéticos en algunas enzimas como: 5 alfa reductasa, mayor en raza negra; receptor de vitamina D (VDR), el cual ha sido reconocido como un factor protector, aunque en pacientes de raza negra se disminuye e incrementa el riesgo de CAP; receptor androgénico (AR), el cual aumenta el riesgo de CAP familiar, y telomerasa, un factor para cáncer esporádico. (9)

La presentación clínica del CP es muy variada y abarca desde una enfermedad clínicamente silente, de bajo grado y sin invasión a distancia detectada mediante tamizaje hasta los casos tardíos con enfermedad metastásica, sintomáticos, de comportamiento agresivo y con un mal pronóstico. El esqueleto axial es el principal sitio de diseminación metastásica del CP y el dolor es el síntoma más común de las metástasis óseas. Otros síntomas frecuentes del CP metastásico incluyen pérdida de peso, debilidad por compresión medular, fracturas patológicas, retención urinaria, hematuria o enfermedad renal crónica. A la exploración física, el tacto rectal puede revelar nódulos prostáticos indurados y secuelas por fracturas patológicas.(10)

### **Diagnóstico y evaluación inicial del Cáncer de próstata.**

En la actualidad, APE y el tacto rectal constituyen los métodos diagnósticos más usados en la clínica para detectar el CAP; sin embargo, estos tienen bajo rendimiento diagnóstico, tanto a nivel individual como en conjunto.

Por otro lado, la biopsia transrectal es el estándar de oro para el diagnóstico del CAP en la actualidad. Las muestras son tomadas en la periferia prostática, que es el sitio en el que más se presenta carcinoma. Por lo general, en la primera biopsia se deben tomar mínimo seis cilindros por

cada lóbulo; en caso de contar con biopsia negativa con persistencia de PSA elevado, es necesario proceder a la realización de una biopsia por saturación (>10-12 muestras/lóbulo). (10)

### **Antígeno Prostático Específico (APE)**

El APE es una enzima natural que se produce casi exclusivamente por las células epiteliales de la próstata y se usa como un marcador de suero para el cáncer de próstata. Sin embargo, el APE es específico del órgano, pero no específico del cáncer, ya que las condiciones benignas como la hipertrofia prostática benigna (HPB), la prostatitis y otros síntomas urinarios pueden causar niveles elevados de APE. (11).

No hay un nivel de corte de APE absoluto que indique cáncer de próstata y no hay un nivel de APE por debajo del cual se garantice que un hombre no tenga cáncer de próstata, aunque el riesgo de cáncer se asocia con niveles más altos de APE. Tradicionalmente, se ha establecido un nivel umbral de  $\geq 4$  ng/ml como sospechoso de cáncer de próstata que desencadena biopsias. El nivel de APE también se utiliza en la estratificación del riesgo de los pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticados, incluidos en los normogramas de estadificación predictiva y para monitorear la respuesta al tratamiento. (11)

### **Grados de Cáncer de Próstata usando la puntuación de Gleason (Gleason score) GS**

La agresividad histopatológica del cáncer de próstata es clasificada por el gas. El tejido canceroso se clasifica en una escala de 1 a 5 según la disposición histopatológica y la aparición de células cancerosas. Esta discrepancia entre el tejido normal y el canceroso refleja la agresividad del cáncer.

Como más de un grado de Gleason puede estar presente en el tejido de la biopsia, se asigna un GS compuesto (que va de 2 a 10) que combina “el dominante” y “el grado más alto”. Un grado de Gleason  $\geq 3$  o un GS  $\geq 6$  es el patrón celular más utilizado como distinción de tejido canceroso. La GS asignada después de la prostatectomía radical difiere, ya que es la suma de “el grado de Gleason más dominante” y “el segundo más dominante”. La GS está fuertemente relacionada con el comportamiento clínico del tumor y es un factor pronóstico para la respuesta al tratamiento. Un GS alto implica un aumento de la agresividad del tumor y un mayor



riesgo de propagación del tumor local y distante con un peor pronóstico. Por lo tanto se ha propuesto dividir el GS en grupos de riesgo según el riesgo de progresión y metástasis. (13)

## **Puntaje de Gleason y grupos de grado 2014 de la Sociedad Internacional de Patología Urológica**

La puntuación de Gleason modificada por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) del cáncer de próstata detectado por biopsia, comprende el grado de Gleason o el patrón más extenso (patrón primario), más el segundo patrón más común (patrón secundario), si hay dos. (14)

Si hay un patrón presente, se debe duplicar para obtener el puntaje de Gleason. Para tres grados, el puntaje de Gleason comprende el grado más común más el grado más alto, independientemente de su alcance. (11) Cuando un carcinoma es mayormente de grado 4/5, la identificación de <5% de las glándulas de Gleason grado 2 o 3 no debe incorporarse en la puntuación de Gleason. No debe administrarse una puntuación de Gleason <4 basada en las biopsias de próstata. Además del informe de las características del carcinoma para cada biopsia, se puede proporcionar una puntuación de Gleason general (o global) basada en las biopsias positivas para el carcinoma. La conferencia de clasificación ISUP Gleason del carcinoma de próstata de 2014 limita el número de grados de cáncer de próstata, que van de 1 a 5 con el fin de:

1. Alinear la clasificación de cáncer de próstata con la clasificación de otros carcinomas.
2. Eliminar la anomalía de que el cáncer de próstata más altamente diferenciado tiene un puntaje de Gleason 6.
3. Para definir mejor la distinción clínicamente altamente significativa entre el puntaje de Gleason 7 (3 + 4) y 7 (4 + 3) del cáncer de próstata.(14)

## Definición de Grupo de Grado Histológico (G)

Grupo de Grado	Puntuación de Gleason	Patrón de Gleason
1	<6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4
5	9 o 10	4+5, 5+4, o 5+5

## Estadificación clínica del cáncer de próstata

La estadificación clínica del cáncer de próstata se basa en la clasificación TNM (12). El estadio del tumor clínico (cT) se basa en 4 categorías principales (cT1-T4) con subgrupos, que describen la extensión local del tumor. (12)

Categoría T	T Criterio
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente no aparente que no es palpable
T1a	Tumor hallazgo histológico incidental en 5% o menos de tejido resecado
T1b	Tumor hallazgo histológico incidental en más de 5% de tejido resecado
T1c	Tumor identificado por biopsia con aguja en uno o ambos lados, pero no palpable
T2	El tumor es palpable y está confinado dentro de la próstata.
T2a	El tumor involucra la mitad de un lado o menos
T2b	El tumor involucra más de la mitad de un lado, pero no ambos lados
T2c	El tumor involucra ambos lados
T3	Tumor extraprostático que no se fija o no invade estructuras adyacentes
T3a	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade la (s) vesícula (s) seminal (es)
T4	El tumor es fijo o invade las estructuras adyacentes aparte de las vesículas seminales, como el esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y / o pared pélvica

### T patológica (pT)

Categoría T	Criterio
T2	Órgano confinado
T3	Extensión extraprostática
T3a	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral) o Invasión microscópica de cuello vesical.
T3b	El tumor invade la vesícula (s) seminal (es)
T4	El tumor es fijo o invade otras estructuras adyacentes diferentes a vesículas seminales como esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y / o pared pélvica

### Definición de ganglio linfático regional (N)

N	Categoría	Criterios N
NX		Los ganglios regionales no fueron evaluados
N0		No hay nodos regionales positivos
N1		Metástasis en ganglio (s) regional (es)

### Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterios M
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Ganglios linfáticos no regionales

## Grupos pronósticos de la AJCC 8

Cuando	T es	N es	M es	APE es	Grupo de grado	Estadio de grupo
cT1a-c	N0	M0	<10		1	I
cT2a						
pT2	N0	M0	<10		1	I
cT1a-c	N0	M0	≥10<20		1	IIA
cT2a						
cT2b-c	N0	M0	<20		1	IIA
T1-2	N0	M0	<20		2	IIB
T1-2	N0	M0	<20		3	IIC
T1-2	N0	M0	<20		4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20		1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Cualquiera		1-4	IIIB
Cualquier T	N0	M0	Cualquiera		5	IIIC
Cualquier T	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera		IVA
Cualquier T	N0	M1	Cualquiera	Cualquiera		IVB

### Relevancia pronóstica de la estratificación

Una estratificación más precisa del subconjunto clínicamente heterogéneo de pacientes de grupos de riesgo intermedio podría proporcionar un mejor marco para su gestión. El desarrollo del actual sistema de clasificación ISUP, que define la división de los cánceres con puntaje de Gleason 7 en ISUP grado 2 (grado 3 de Gleason primario) y ISUP 3 (grado 4 de Gleason primario) debido a su impacto pronóstico distinto, fortalece tal separación del grupo de riesgo intermedio en un grupo de nivel intermedio bajo (ISUP grado 2) y de riesgo intermedio alto (ISUP grado 3). Los datos clínicos emergentes apoyan esta distinción entre las categorías de pacientes de riesgo favorable y de riesgo desfavorable dentro del grupo de riesgo intermedio. (14)

### Cáncer de próstata metastásico hormono-sensible

En 1941 se demostró que los andrógenos tienen un papel trascendental en la estimulación del crecimiento tumoral del cáncer de próstata. Virtualmente todos los casos de CP metastásico al diagnóstico que no han sido sometidos a tratamiento previo presentan una dependencia a la estimulación androgénica continua para su proliferación, en un escenario que se conoce como cáncer de próstata hormono sensible (CPHS). Esta es la base lógica por la que las distintas terapias de privación androgénica otorgan beneficio en supervivencia como primera línea de tratamiento al utilizarse como monoterapia o en combinación con otros fármacos.(14)

## **Terapias de privación androgénica de primera línea en CPHS metastásico**

El 95% de los andrógenos circulantes se produce en los testículos y el restante 5% en las glándulas suprarrenales. Las terapias de privación androgénica se basan en eliminar este estímulo y se puede lograr por medios quirúrgicos (orquiectomía bilateral) o farmacológicos (bloqueo hormonal). Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como leuprolide, Goserelina, busserelina y triptorelina al utilizarse de forma ininterrumpida suprimen la liberación de hormona luteinizante (LH) y por lo tanto la producción testicular de testosterona. El antagonista de GnRH degarelix produce el mismo efecto. Estos fármacos son los más utilizados para la castración farmacológica en CP. (15)

La privación androgénica como monoterapia fue considerada hasta hace algunos años el estándar de tratamiento inicial en CP metastásico por sus altas tasas de respuesta, suprimiendo los niveles de APE en más del 90% de los pacientes y con respuestas objetivas hasta en un 80% (15). Esta actividad antitumoral permite mejorar la calidad de vida y disminuir la posibilidad de complicaciones. Recientemente se han desarrollado nuevos fármacos que proporcionan un beneficio adicional en supervivencia al utilizarse en combinación con la privación androgénica en el escenario metastásico hormonosensible.(16) Algunos ejemplos incluyen Abiraterona que actúa bloqueando la conversión intracelular de los precursores androgénicos en los testículos, glándulas suprarrenales y células tumorales, enzalutamida que actúa inhibiendo la unión de los andrógenos a sus receptores y docetaxel, que pertenece al único grupo de citotóxicos que ha demostrado actividad en CP.(16)

Desde 2015 la combinación de TBH más docetaxel se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento inicial en CP metastásico basado en los resultados de tres ensayos clínicos fase 3 en los que la combinación mejoró la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Un metaanálisis posterior que incluyó a estos estudios demostró una reducción de 23% en el riesgo de muerte.(17)

A pesar de la respuesta inicial y del beneficio agregado de este esquema combinado, tras una media de 26 meses los pacientes progresan a cáncer de próstata resistente a la castración, requiriendo de terapias sistémicas adicionales de salvamento.

## **Progresión a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)**

El estado de CPRC se define en aquellos pacientes con evidencia de progresión de la enfermedad (aumento en APE, nuevos sitios de metástasis o incremento en los sitios ya conocidos) que se encuentran en tratamiento con terapia de privación androgénica, óptima y con niveles de testosterona sérica suprimidos. En aquellos pacientes en quienes la única evidencia de progresión de la enfermedad es la elevación del APE, ésta se considera clínicamente significativa cuando el valor incrementa por encima del umbral de los 2 ng/ml o cuando el APE duplica su valor nadir. Esta definición se basa más en cuestiones operacionales y deriva de los criterios utilizados comúnmente en los ensayos clínicos aleatorizados. Distintos mecanismos han sido propuestos como responsables del desarrollo de resistencia a la castración, entre ellos la amplificación y sobreexpresión de receptores de andrógenos, mutaciones en receptores que demuestran actividad autónoma, expresión alterada de co-reguladores de las vías androgénicas y síntesis intratumoral de andrógenos [13]. La progresión a CPRC se considera un evento clínico importante ya que deteriora la clase funcional del paciente, denota mal pronóstico y a la fecha existen pocos estudios que hayan evaluado las opciones de terapias de salvamento.(18)

El bloqueo hormonal es continuado en pacientes con CPRC para evitar la elevación de los niveles de testosterona séricos que aún tendrían un efecto estimulante del crecimiento tumoral. El bloqueo hormonal se combina con otros agentes de salvamento, entre los que se encuentran docetaxel como reintroducción, cabazitaxel, Abiraterona, enzalutamida, Apalutamida, carboplatino, Radio-223, sipuleucel-T, dietilestilbestrol entre otros. Todos han demostrado incremento en supervivencia global en ensayos clínicos fase III, sin embargo, es importante resaltar la heterogeneidad de los criterios de inclusión utilizados en cada uno. Se ha reportado la resistencia cruzada entre enzalutamida y Abiraterona lo que limita su uso secuencial en pacientes previamente expuestos a alguno de estos agentes.(18)

En la actualidad no existen estudios concluyentes que comparen entre si estos agentes en el escenario de CPRC, por lo que la decisión de qué esquema utilizar se ve influida más por otros factores como velocidad y sitios de progresión, comorbilidades, efectos adversos, experiencia del oncólogo, costos y cobertura en seguros médicos. En nuestra institución y el Seguro Popular (ahora desaparecido), proporciona cobertura para análogos de GnRH, docetaxel, Abiraterona y

enzalutamida, siendo estas terapias de alto costo y con poco acceso de acuerdo con la accesibilidad del sistema de salud.(19)

### **Acetato de Abiraterona**

El acetato de Abiraterona es una pro-droga de la Abiraterona, que bloquea la síntesis de andrógenos mediante la inhibición del esteroide 17-hidroxilasa/17,20- liasa (citocromo P450c17/ CYP17A1). El acetato de Abiraterona en combinación con una dosis baja de prednisona o prednisolona ha mostrado mejorar la supervivencia global en pacientes con mCRPC previamente expuestos o no a docetaxel. (20)

La administración del acetato de Abiraterona en conjunto con glucocorticoides es necesario para mitigar los efectos adversos relacionados con el exceso de mineralocorticoides generados por el mismo tales como son la hipocalcemia, hipertensión arterial, retención de líquidos, principalmente como resultado de la inhibición del CYP17A1.

Dentro de la evidencia clínica reportada se encuentra que, el acetato de Abiraterona a una dosis de 1000 mg al día junto con 5mg de prednisona dos veces al día, fue comparado contra placebo en pacientes con CPRC en dos estudios Fase III, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados por placebo. El primer estudio realizado fue el COU-AA-301, que incluyó pacientes que progresaron a terapia previa con quimioterapia (docetaxel), mientras que el segundo; el estudio COU-AA-302 incluyó pacientes vírgenes a quimioterapia (docetaxel) asintomáticos. El objetivo primario de ambos estudios era evaluar la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, así como los efectos adversos, demostrando beneficios significativos a favor del uso de acetato de Abiraterona / prednisona. (21)

El estudio COU-AA-301 incluyó un total de 1095 pacientes previamente tratados con docetaxel, los cuales fueron aleatorizados 2:1 para recibir 1000mg de acetato de Abiraterona más 5mg dos veces al día de prednisona (797 pacientes) o placebo (398 pacientes), siendo su administración hasta progresión definida por los niveles del APE, imagen o deterioro clínico. El objetivo primario evaluado fue la supervivencia global y los secundarios fueron: tiempo a la progresión del APE, supervivencia libre de progresión según hallazgos radiológicos específicos y la tasa de respuesta por APE. ( 21)

Criterios de elegibilidad fueron: 2 aumentos consecutivos del APE sobre el valor de referencia, evidencia radiológica de progresión a nivel de tejidos blandos u óseo con o sin progresión del APE, constatar deprivación androgénica con niveles de testosterona en sangre  $\leq 50\text{ng/dl}$ , tener un ECOG (escala funcional de la Organización Mundial de la Salud)  $\leq 2$ , pacientes con metástasis hepáticas y niveles de transaminasas  $\leq 5$  veces el límite superior normal. Eran elegibles los sitios de enfermedad metastásica ósea, hepática y ganglionar. Entre los criterios de exclusión se definieron: transaminasas  $\geq 2,5$  veces el límite superior normal, comorbilidades serias no oncológicas coexistentes, síntomas activos de hepatitis viral o enfermedad hepática crónica, hipertensión no controlada, historial de disfunción a pituitaria, enfermedad cardíaca con significancia clínica, o tratamiento previo con ketoconazol. (21)

En cuanto a supervivencia global, se obtuvo un beneficio a favor del acetato de Abiraterona más prednisona de 14,8 meses versus 10,9 meses, con una disminución en el riesgo de muerte del 35%, prolongación del tiempo para progresión del APE de 10,2 meses versus 6,6 meses, supervivencia libre de progresión de 5,6 meses versus 3,6 meses y tasa de respuesta del APE de 29% versus 6% todas estadísticamente significativas.

El efecto adverso más común fue la fatiga, pero se reportó similar en ambos grupos, otros efectos comunes fueron dolor de espalda, náuseas, constipación, dolor óseo y artralgias, la mayoría de ellos grado 1 y 2. De los efectos adversos relacionados al uso de mineralocorticoides documentados fueron: retención de líquidos, hipertensión e hipercalemia, que se presentaron mayormente de forma significativa en el grupo experimental. Los eventos cardíacos también fueron más comunes en el grupo que recibió acetato de Abiraterona, sin embargo, sin diferencia significativa. (21)

Por otra parte, el estudio COU-AA-302, incluyó en total 1088 pacientes, evaluó el uso de acetato de Abiraterona en pacientes con CPRC metastásico que no habían sido expuestos previamente a quimioterapia, en una relación 1:1, el grupo experimental recibió 1000mg de acetato de Abiraterona más prednisona 5mg dos veces al día, comparado con placebo más prednisona a misma dosis. Los pacientes elegibles debían tener niveles de testosterona  $\leq 50\text{mg/dl}$ , ECOG entre 0 y 1; y pacientes del todo asintomáticos o con síntomas leves. De este estudio fueron excluidos los pacientes con metástasis viscerales y aquellos que habían recibido terapia con ketoconazol previa por más de 7

días. Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiográfica. (22)

En cuanto a objetivos secundarios evaluaron: el tiempo de uso de terapia con opiáceos por dolor oncológico, el tiempo al inicio de terapia con citotóxicos, el deterioro del ECOG y la progresión por APE.

De sus resultados se obtuvieron un tiempo libre de progresión radiográfica de 16,5 meses versus 8,3 meses a favor de Abiraterona, así como superioridad de la Abiraterona con respecto al tiempo al inicio de la terapia citotóxica, al inicio de opiáceos para control del dolor oncológico, progresión del APE y el retraso en el deterioro del estado funcional. En cuanto a toxicidad reportada, los grados 3 y 4 secundarios al uso de mineralocorticoides fueron más comunes en la población que recibió Abiraterona; pero la mayoría de los efectos adversos reportados fueron catalogados como grado 1 y 2.

En una actualización del COU-AA-302, con 49,2 meses de seguimiento, se reportó un beneficio en supervivencia global estadística significativo a favor del tratamiento con acetato de Abiraterona de 34,7 meses versus 30,3 meses. En donde además se documentó que los efectos adversos asociados grado 3 y 4 fueron: cardíacos, aumento de alanino aminotransferasa sérica e hipertensión arterial, todos los anteriores más frecuentes en el grupo experimental. (22)

## **Enzalutamida**

La enzalutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos, que se une competitivamente al mismo, de esta manera inhibiendo su traslocación al núcleo celular y la consecuente unión del receptor de andrógenos con el ADN.

La eficacia de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración fue evaluada en dos estudios Fase III, el estudio AFFIRM y el estudio PREVAIL.(23,24)

El estudio AFFIRM es un estudio con diseño doble ciego, placebo controlado, que incluyó un total de 1199 pacientes con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración que progresaron a



tratamiento con docetaxel, aleatorizó a los pacientes en una relación 2:1 a recibir 160 mg de enzalutamida al día contra placebo. El objetivo primario era evaluar la supervivencia global.

Se incluyeron pacientes con niveles séricos de testosterona <50ng/dl, que hayan presentado progresión radiológica o bioquímica al docetaxel, ECOG 0 a 2 y con una expectativa de vida  $\geq$  6 meses. Se excluyeron a los pacientes con metástasis cerebrales, transaminasemia >2 veces el límite superior normal, creatinina >2mg/dl, antecedente de alguna otra neoplasia (excepto cáncer de piel no melanoma), el antecedente de progresión de la enfermedad sobre ketoconazol o planes para iniciar dicho tratamiento durante el estudio, historia de crisis convulsivas en los últimos 12 meses, enfermedad cardiovascular reciente. (24)

Los resultados del estudio AFFIRM fueron alentadores a favor de la enzalutamida, en cuanto al objetivo primario con resultados favorecedores en cuanto a supervivencia global de hasta 18,4 meses con enzalutamida versus 13,6 meses con placebo. En cuanto a las tasas de respuesta bioquímica se logró observar una reducción del APE en el brazo experimental de 54% versus 2% en el brazo control. Tasas de respuesta en cuanto a la enfermedad visceral 29% versus 4%; calidad de vida según tasa de respuesta de 43% versus 18%; tiempo a la progresión del APE de 8,3 meses versus 3,0 meses y el tiempo del primer evento óseo de 16,7 meses versus 13,3 meses, todos los anteriores a favor del brazo de enzalutamida y significativamente estadístico. (24)

En cuanto a la toxicidad, las tasas de fatiga, diarrea y bochornos fueron más altas en el grupo experimental, se reportaron hasta 5 eventos de crisis convulsivas en 5 pacientes que recibieron enzalutamida lo que correspondía al 0,6% de la población. Por otro lado, el estudio PREVAIL evaluó pacientes con las mismas características, sin embargo vírgenes a quimioterapia. Se incluyeron un total de 1712 pacientes aleatorizados 1:1 a recibir enzalutamida o placebo. Dentro de los criterios de inclusión, debían tener enfermedad metastásica documentada con progresión del APE, radiológica (tejidos blandos y hueso) o ambas, a pesar de niveles de testosterona <50ng/dl logrados mediante el uso de análogos de LHRH o bien mediante orquiectomía. Sin haber recibido previamente, quimioterapia, ketoconazol, acetato de Abiraterona, con ECOG entre 0 y 1; y asintomáticos o con síntomas leves. Se permitió participar a pacientes con enfermedad visceral a nivel de pulmón y hepático. Por otro lado, se excluyó a paciente con historia de convulsiones o con predisposición a las mismas. (25)

Se definieron como objetivos primarios: la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiográfica; como objetivos secundarios: el tiempo para el inicio de quimioterapia, el tiempo al primer evento óseo, la respuesta en tejidos blandos, el tiempo a la progresión en APE y el tiempo para disminución del APE al 50% o menos del valor basal. (25)

Derivado del estudio PREVAIL se obtuvo, una supervivencia global de 32,4 meses, tasa de supervivencia libre de progresión radiográfica a los 12 meses del 65% en el grupo de enzalutamida comparada con 14% en el grupo placebo, además, disminución del riesgo de muerte del 29% a favor del grupo que recibió enzalutamida. El tratamiento con enzalutamida favoreció en todos los objetivos primarios, tales como la respuesta completa o parcial en tejidos blandos fueron de 59% versus 5%, teniendo en cuenta adversos más comunes asociados al uso de enzalutamida fueron fatiga e hipertensión arterial.(26)

A la fecha, múltiples estudios han mostrado un beneficio en cuanto a supervivencia global en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con el uso de terapias como docetaxel, enzalutamida, Abiraterona, radium-223 y sipuleucel-T. El beneficio que se alcanza en supervivencia global con tratamientos como Abiraterona o enzalutamida se basa en evidencia grado A, en los dos escenarios: poblaciones expuestas previamente a docetaxel o individuos sin tratamiento previo con dicho tratamiento.(26)

Actualmente en el tratamiento de primera línea de la enfermedad resistente a la castración, no existe evidencia que favorezca el uso de un tratamiento sobre otro. Sin embargo, nuevos estudios, han generado hallazgos que siguieran una mejor secuencia de tratamiento.(27)

En septiembre de 2019, se publica el estudio aleatorizado Fase III: CARD, en el cual se estudió una población de 225 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración previamente tratados en primera línea con docetaxel o inhibidor de señalización androgénica (Abiraterona o enzalutamida), para recibir cabazitaxel o el inhibidor androgénico que no había recibido previamente (según fuese Abiraterona o enzalutamida) en segunda línea. Como objetivo primario se evaluó, supervivencia libre de progresión por imágenes, y objetivos secundarios supervivencia global, respuesta y seguridad. Los resultados favorecieron el tratamiento con cabazitaxel reportando una

supervivencia libre de progresión radiográfica de 8 meses versus 3,7 meses; supervivencia global de 13,6 meses versus 11 meses; respuesta del APE de 4,4 meses versus 2,7 meses. Los efectos adversos grado 3 o mayores se presentaron con mayor prevalencia en el grupo que recibió cabazitaxel. ( 28)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente a nivel mundial en hombres mayores de 50 años. Sin embargo, de acuerdo con los registros epidemiológicos en México se observa que más de 60% de los pacientes acuden en etapas avanzadas, lo que representa un problema importante al disminuir la posibilidad de curación. En enfermedad metastásica, existen opciones de tratamiento de deprivación androgénica y tras la progresión a la misma, convirtiéndose en un paciente resistente a la castración, teniendo como opción de tratamiento diferentes antiandrogénicos de nueva generación, dentro de los cuales existe un acceso limitado al mismo a nivel nacional.

En nuestro hospital, existen múltiples opciones con tratamiento anti androgénico de nueva generación entre ellos la Abiraterona o enzalutamida, sin embargo, no hay evidencia sobre el uso de estos medicamentos y su beneficio basado en resultados terapéuticos en nuestra población, es por lo que se planteó la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuáles es la experiencia de uso de Abiraterona o enzalutamida en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración en pacientes del COE ISSEMYM?

## **JUSTIFICACIÓN**

El tratamiento con enzalutamida o Abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración, ha demostrado mejorar tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión, así contribuyendo de manera positiva en la calidad de vida del paciente, y con efectos adversos menos intensos en comparación con los que acompañan otras alternativas, como la quimioterapia, sin embargo en nuestra población no existe información que soporte lo previamente mencionado, por lo tanto este trabajo ayudará a conocer los resultados terapéuticos en nuestra

población y evaluar si éstas características son similares a los resultados reportados para Latinoamérica y a nivel internacional

## **HIPÓTESIS:**

El uso de la terapia de antiandrogénica de nueva generación tiene impacto en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración tratados en el COE ISSEMyM del año 2013 al 2019.

## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIO**

Describir la experiencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico tratados con Abiraterona o enzalutamida en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM del año 2013-2019

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Describir características demográficas y clínicas de la población en el estudio.
- Evaluar la supervivencia libre de progresión bioquímica y radiológica.
- Evaluar la supervivencia global.
- Evaluar el tiempo al inicio de tratamiento con quimioterapia, definido desde la aleatorización a la fecha de inicio de tratamiento con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de próstata.
- Evaluar respuesta del APE de  $\geq 50\%$  .
- Identificar el grado de efectos adversos más comunes asociados a las terapias en estudio.

## **METODOLOGIA**

### **Diseño del estudio:**

Observacional, retrospectivo, transversal, analítico.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Descripción operacional de las variables.

Variable que estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento	Tiempo de la fecha de nacimiento al diagnóstico por biopsia	Cuantitativa Continua.	Fecha de Nacimiento
Estado funcional	Capacidad de los pacientes con cáncer Para realizar tareas rutinarias.	En base a escala de ECOG. ECOG 0: paciente asintomático y es capaz de realizar actividades normales de la vida diaria. ECOG 1: paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña normalmente sus actividades cotidianas. Permanece en cama durante las horas de sueño nocturno. ECOG 2: No es capaz de desempeñar ningún trabajo, tiene síntomas que le obligan a permanecer en la cama < 50% del día. ECOG 3: Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia. ECOG 4: Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla. 5 muerto	Cualitativa ordinal.	1: ECOG 0 2: ECOG 1 3: ECOG 2 4: ECOG 3 5 ECOG 4 6 ECOG 5
Quimioterapia primera línea	Tratamiento sistémico citotóxico administrado como primera, segunda o tercera línea dependiendo del padecimiento.	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento. Revisión de Expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1.Docetaxel 2.Cabazitaxel 3. Mitoxantrona 4. Vinorelbine
Quimioterapia segunda línea	Tratamiento sistémico citotóxico administrado como primera, segunda o tercera línea dependiendo del padecimiento	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento. Revisión de Expediente clínico.	Cualitativa nominal	1.Docetaxel 2.Cabazitaxel 3. Mitoxantrona 4. Vinorelbine

Quimioterapia tercera línea	Tratamiento sistémico citotóxico administrado como primera, segunda o tercera línea dependiendo del padecimiento	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento. Revisión de Expediente clínico	Cualitativa nominal	1.Docetaxel 2.Cabazitaxel 3. Mitoxantrona 4. Vinorelbine
<b>Orquiectomía</b>	Tratamiento quirúrgico, en relación con la extirpación testicular, realizado en el tratamiento del cáncer de próstata	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento	Cualitativa Dicotómica	Si / No
<b>Terapia androgénica de nueva generación</b>	Tratamiento médico anti androgénico para el tratamiento del Cancer de próstata metastásico resistente a la castración	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento	Cualitativa nominal	1. Enzalutamida 2. Abiraterona
<b>Terapia androgénica de nueva generación</b>	Tratamiento médico antiandrogenico para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento	Cualitativa nominal.	1. Primera Línea 2. Segunda línea 3. Tercera línea 4. Cuarta línea
<b>Tratamientos previos Hormonosensible</b>	Tratamiento médico establecido para el tratamiento de Cancer de próstata hormonosensible	Con base en guías de tratamiento para cada padecimiento.	Cualitativa nominal.	1. Bloqueo androgénico 2. Radioterapia 3. Prostatectomía radical
<b>Estadio clínico</b>	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos	En base a TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal	1.- Estadio 0. 2.- Estadio I. 3.- Estadio IIA. 4.- Estadio IIB. 5.- Estadio IIIA. 6.- Estadio IIIB. 7.- Estadio IIIC. 8.- Estadio IV.

<b>Evento adverso</b>	Cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento médico.	En base a la clasificación del NCI CTCAE 4.3	Cuantitativa continua	Grado 1.- Leve, asintomático o síntomas leves; solo observación clínica o diagnóstica; sin indicación de intervención. Grado 2.- Moderada; indicación de intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades instrumentales de la vida diaria. Grado 3.- Severa o medicamento significativa pero que no compromete inmediatamente la vida; requiere hospitalización. Limita las actividades básicas de la vida diaria, como el autocuidado. Grado 4.- Situación que ponen en peligro la vida. Requiere intervención urgente. Grado 5.- Muerte.
<b>Diarrea</b>	Trastorno caracterizado por movimientos intestinales frecuentes y acuosos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	Grado 1.- Aumento de < 4 evacuaciones al día. Grado 2.- Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día. Grado 3.- Aumento de ≥ 7 evacuaciones al día, incontinencia o indicación de hospitalización. Grado 4.- consecuencias que comprometen la vida. Grado 5.- Muerte.
<b>Toxicidad hepática</b>	Daño, sea funcional o anatómico, del hígado inducido por compuestos químicos u orgánicos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	<b>Fosfatasa alcalina:</b> Grado 0: dentro de límite normal. Grado 1: del límite inferior normal (ULN) a 2.5 x ULN. Grado 2: >2.5 a 5 x ULN Grado 3: >5 a 20 x ULN Grado 4: >20 x ULN <b>Bilirrubina:</b> Grado 0: dentro de límite normal. Grado 1: > ULN a 1.5 x ULN Grado 2: >1.5 a 3 x ULN Grado 3: >3 a 10 x ULN Grado 4: >10 x ULN Transaminasas (AST y ALT)

<b>Neutropenia</b>	Disminución en el número de neutrófilos.	Hallazgo basado en resultados de laboratorio en una muestra de sangre.  En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	<b>Grado 1:</b> <límite inferior normal - 1500/mm3. <b>Grado 2:</b> <1500 - 1000/mm3. <b>Grado 3:</b> <1000 - 500/mm3. <b>Grado 4:</b> <500 /mm3.
<b>Dermatosis (Rash)</b>	Trastorno caracterizado por maculas, pápulas y/o pústulas.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cualitativa ordinal	<b>Grado 1:</b> cubre < 10% de SC. <b>Grado 2:</b> Cubre de 10 a 30% de SC. <b>Grado 3:</b> Cubre >30% de SC.
<b>Respuesta completa</b>	Desaparición de todas las lesiones por estudios de Imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No
<b>Respuesta parcial</b>	Reducción de todas las lesiones en un rango de 30% A 99% en relación con la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No



<b>Enfermedad estable</b>	Reducción de todas las lesiones en un 30% o un incremento del tamaño no mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
<b>Antígeno prostático inicial Castrato-resistente</b>	Determinación del Antígeno prostático al inicio de la terapia para el cáncer de próstata resistente a la castración	En base al registro laboratorial de la institución	Cuantitativa continua	Ng / dl
<b>Fecha Cancer de próstata resistente a la castración</b>	Fecha en la que se identifica al paciente con cáncer de próstata resistente a la castración.	Tiempo en meses calculado desde el inicio del tratamiento para hormonosensible hasta el inicio del tratamiento castrato resistente.	Cuantitativa continua	Tiempo en meses
<b>Progresión radiológica</b>	Incremento del tamaño mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No
<b>Resistente a la castración</b>				
<b>Respuesta completa en hueso</b>	Se define como la desaparición completa de lesiones líticas en la RXy CT Normalización de la densidad ósea en RX o TAC Normalización de la intensidad en RM Normalización del radio trazador en GO	En base a criterios de MDA	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No

<b>Respuesta Parcial en hueso</b>	Disminución en más del 50% en las lesiones medibles por RX, TAC o RM Disminución en más del 50% radio trazador en GO	En base a criterios de MDA	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
<b>Progresión de la enfermedad en hueso</b>	>25% incremento en el tamaño de las lesiones óseas >25% incremento en la captación del radio trazador por GO	En base a criterios de MDA	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
<b>Enfermedad estable en hueso</b>	Sin cambios < 25% incremento o <50% de disminución en las lesiones medibles Sin lesiones nuevas.	En base a criterios de MDA	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
<b>Tasa de Beneficio Clínico</b>	Porcentaje de pacientes con Respuesta completa, respuesta parcial O enfermedad estable	En base a criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Porcentaje
<b>Tiempo a la progresión APE</b>	Tiempo medido en meses entre el inicio del fármaco y progresión del APE	Determinación laboratorial del APE.	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses
<b>Supervivencia Global.</b>	Tiempo medido en meses entre el inicio del tratamiento antihormona de nueva generación y la muerte o desaparición del paciente	Tiempo medido en meses entre el inicio del tratamiento en estudio o y la muerte	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses

<b>Supervivencia libre de progresión</b>	Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento para la enfermedad resistente a la castración hasta la progresión por antígeno prostático o imagen	De acuerdo con el expediente clínico	Cuantitativa continua	Tiempo en meses.
<b>Tiempo al inicio de la quimioterapia</b>	Tiempo medido en meses entre el inicio del fármaco en estudio y el inicio del tratamiento de la quimioterapia	Tiempo al inicio de algún tratamiento	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses
<b>Escala de Gleason</b>	Clasificación de la agresividad histopatológica del cáncer de próstata.	De acuerdo con el reporte histopatológico de nuestro equipo de patólogos.	Cuantitativa: Numérico.	<b>1. Gleason 6</b> <3+3 <b>2. Gleason 7</b> 3+4 <b>3. Gleason 7</b> 4+3 <b>4. Gleason 8</b> 4+4 <b>5. Gleason 9 o 10</b> 4+5, 5+4 o 5+5
<b>Radioterapia Paliativa</b>	Es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes cuyo fin es tratar el cáncer.	Se obtendrá del expediente clínico si se sometió a un procedimiento de radioterapia con fines paliativos	Cualitativa nominal dicotómica	0) Si 1) No
<b>Dosis de RT paliativa</b>	Es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes cuyo fin es tratar el cáncer	Se obtendrá del expediente clínico si se sometió a un procedimiento de radioterapia con fines paliativos	Cuantitativa discreta	Dosis en Grey
<b>Causa Muerte</b>	Motivo por el cual el paciente fallece	Se obtendrá del expediente clínico.	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Cancer 2) Otra causa no relacionada con la enfermedad

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes del centro oncológico I Centro Oncológico Estatal ISSEMYM que cuenten con el diagnóstico con cáncer de próstata metastásico basado en sistema de etapificación TNM y que se haya documentado resistencia a la castración de acuerdo con los criterios PCGW2 que hayan sido tratados con antiandrogénico de nueva generación ( abiraterona o enzalutamida) durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2019.

## **MUESTREO**

No probabilístico de conveniencia y del total de expedientes con los criterios de inclusión y datos completos para la realización del estudio en el Centro Oncológico estatal del ISSEMyM durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2019

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

A conveniencia y de cuota conformada por el total de expedientes clínico con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico confirmado mediante reporte histopatológico en el centro oncológico estatal ISSEMyM durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2019.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con reporte histopatológico de cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración de enero de 2013 a diciembre de 2019, tratados con Abiraterona o enzalutamida.
- Hombres mayores de 18 años
- Diagnóstico de Cáncer de próstata comprobado histológicamente
- Enfermedad metastásica
- Cumplan criterios de resistencia a la castración
- Progresión a una o más líneas de tratamiento.
- Haber recibido al menos algún tratamiento con Abiraterona o enzalutamida.
- Que cuenten con expediente completo en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con expedientes incompletos que no documenten la respuesta al medicamento y los efectos adversos del tratamiento, así como aquellos que no cumplan los criterios de inclusión previamente mencionados.

## **INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN**

Se utilizó una hoja de recolección de datos que incluyó las variables descritas previamente, que se usaran para realizar el análisis de las variables previamente descritas.

## **DISEÑO DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la descripción de las variables demográficas y clínicas de tipo cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, en cuanto a las variables de tipo cualitativo se describieron mediante frecuencia y porcentajes. El análisis de supervivencia global y supervivencia libre de progresión se realizó mediante el análisis de supervivencia de Kaplan Meyer. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 2.0 versión para Windows.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

El estudio fue evaluado por el Comité de Investigación y Ética del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM. Este protocolo que diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones

internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004. El estudio se realizará de acuerdo con las normas contempladas en la ley general de salud en materia de investigación para la salud, se mantendrá la confidencialidad del expediente clínico sin revelar nombre de los pacientes. Dado el diseño retrospectivo, no se presentan mayores implicaciones.

Los datos recolectados, fueron resguardados en la coordinación de Oncología Médica, los cuales se encontrarán en un lugar seguro respaldados por una contraseña.

## **ORGANIZACIÓN**

La realización del presente trabajo corrió a cargo de Ramiro García Ortiz, residente de tercer año de Oncología Médica del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM, con asesoría del Dr. Saúl Campos Gómez, subespecialista en Oncología Médica y coordinador del área.

## **RESULTADOS:**

Los datos demográficos del paciente, las características clínico-patológicas y los datos médicos como la edad, la puntuación de Gleason, la puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), los antecedentes de tabaquismo, el APE basal, los sitios de metástasis, la hemoglobina (Hb), los niveles de fosfatasa alcalina (FA), el tipo de progresión previo al inicio de la Abiraterona, así como la administración de quimioterapia previo o posterior al uso de la Abiraterona se recopilaron retrospectivamente de los registros médicos. Se analizó la Supervivencia Global, así como la supervivencia libre de progresión del APE y radiológica.

La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo de la primera dosis de Abiraterona a la muerte y/o el primer evento de progresión radiográfica o APE o muerte, respectivamente. La progresión de la enfermedad radiológica o bioquímica se definió de acuerdo con los criterios de PCWG2. Los pacientes que lograron una respuesta del APE >50% se consideraron como respondedores bioquímicos, más sin embargo la progresión del PSA se definió como un incremento del 25% sobre el nadir. Los datos de los eventos adversos relacionados al exceso mineralocorticoides (edema pretorial, hipocalcemia, así como hipertensión) de igual manera fueron analizados.

Durante el periodo del estudio 34 pacientes completaron los criterios de inclusión y se incluyeron en el análisis. Las características basales de los pacientes se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con Diagnóstico de mCRPC	
Variable	Pacientes (n=34)
Edad en años, mediana (rango)	66 (50-88)
Tabaquismo	n (%)
Si	17( 50%)
No	17 (50%)
ECOG	n (%)
0-1	17 (50%)
>2	17 (50%)
PSA al inicio de ABT ng/dl, mediana (rango)	169.48 (14.45-776)
Gleason	n (%)
6	2 (6.3)
7	3 (9.4)
8	7 (21.9)
9	19 (56.3)
10	2 (3.1)
Debut Metastásico al Diagnostico CP	N (%)
Si	20 (59.4)
No	14 (40.6)
Metástasis al Diagnóstico	N (%)
Solo Hueso	14 (40.6%)
Hueso / Ganglionar	18 (53.1%)
Ganglionar	1 (3.1%)
Visceral	1 (3.1%)
Fosfatasa alcalina basal	N
Normal (<110mcg/dl )	17 (50%)
Elevada (>110mcg/dl)	17 ( 50%)
Hemoglobina Basal	N (%)
<12	6 (18%)
>12	26 (82%)
Quimioterapia Hormonosensible	
Si	7 (81.3%)
No	27 (18.8%)
Quimioterapia previa	
Si	17 (50%)
No	17 ( 50%)
Progresion de la enfermedad previo a la abiraterona	
Bioquimica	15(40%)
Radiologica	0(0%)
Ambas	19(60%)



En los 34 pacientes analizados la edad promedio al inicio del tratamiento con Abiraterona y/o enzalutamida fue de 66 años, con un mínimo de 49 y máximo de 88 (tabla 1.1).

<b>Tabla 1.1 Características de los pacientes-edad.</b>				
	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>
<b>Edad</b>	34	49	88	66.97

Se analizó el antecedente de tabaquismo, de los 34 pacientes 17 fumaban (50%) y 17 de ellos (50%) no habían tenido exposición previa al tabaco.

Se analizó el estado funcional basal mediante ECOG al inicio del tratamiento; se estratificaron como ECOG 0 y 1 y > 2, siendo de los 34 casos 17 pacientes (50%) dentro del primero grupo y 17 pacientes (50%) con un ECOG mayor a 2.

En cuanto a la clasificación pronóstica de Gleason, de los 34 pacientes, 2 (6.3%) se encontraron con un Gleason de 6, 3 (9.4%) con un Gleason de 7, un Gleason de 8 fue encontrado en 7 pacientes (21.9%), 19 pacientes (56.3%) con un Gleason de 9 y únicamente 2 pacientes (3.1%) con un Gleason de 10.

En relación a la enfermedad metastásica de inicio, se encontró que de los 34 pacientes 20 ( 59.4%) debutaron con enfermedad metastásica mientras que 14 (40.6%) pacientes progresaron a enfermedad metastásica posterior al diagnóstico inicial, una vez progresaron todos a enfermedad metastásica de igual manera se evaluaron los sitios de afección con predominio de los pacientes con infiltración en hueso únicamente en 14 ( 40.6%) de ellos, 18 (53.1%) pacientes iniciaron el tratamiento con Abiraterona con enfermedad ósea y ganglionar, 1(3.1%) paciente únicamente con enfermedad ganglionar y 1 ( 3.1%) con enfermedad visceral.

Se analizaron los niveles basales de hemoglobina y fosfatasa alcalina reportando a 82% (27) de los pacientes con Hb por arriba de 12 mg/dl, 18% (7) se reportaron con Hb < 12 mg/dl. En cuanto a la fosfatasa alcalina, se encontró que el (17) 50 % de los

pacientes mantenían niveles normales de FA, siendo que la otra mitad se mantuvo por arriba del límite superior normal local (>110)

En el contexto de la administración de algún esquema de quimioterapia previo al inicio de tratamiento con Abiraterona en el contexto resistente a la castración metastásico 17 (50%) pacientes recibieron quimioterapia, teniendo al otro 50% de los pacientes sin administración de quimioterapia previo al tratamiento con Abiraterona.

## **EVALUACION DE RESPUESTA**

En cuanto a la evaluación de la respuesta todos los pacientes tienen al menos una determinación de APE posterior al inicio de Abiraterona, la mediana de duración del tratamiento fue de 14 meses con un rango de 1-24 meses. La respuesta del APE en >50 % fue alcanzada en 17 pacientes (50%) en general, siendo que todas las respuestas bioquímicas se presentaron en los primeros tres meses de iniciado el tratamiento. La evaluación radiográfica de los pacientes se realizó de acuerdo con los criterios de PCWG2. Las tasas de respuestas objetivas se lograron únicamente en 13 pacientes (31.25%) (Respuesta completa 2 pacientes (6.25%), respuesta parcial en 11 pacientes (31.25%)) mientras que en 21 pacientes (62%) se logró observar únicamente enfermedad estable. Progresión de la enfermedad se observó en 2 pacientes (6.25%).

## **EVALUACIÓN DE SUPERVIVENCIA**

Al tiempo del análisis 28 pacientes presentaron progresión por APE o radiológica.

De acuerdo con el análisis por específico por fármaco utilizado, la mediana de exposición al tratamiento con Abiraterona fue de 17 meses. La media de tiempo a la progresión por APE, fue de 12 meses (IC 95% 7.2-16.91) (Gráfico 1), siendo que la media de progresión radiográfica de 12.2 meses (IC 95% 8.6-15.90) (Gráfico2). La media de SG en todos los grupos fue de 16.4 meses (IC (11.61-21.135) (Gráfico3), sin embargo, fue mayor para aquellos pacientes que fueron tratados previo al uso docetaxel con 17 meses vs 14 meses en esos que fueron tratados con quimioterapia posterior a la Abiraterona o a la enzalutamida (Gráfico 5).

En relación a la supervivencia de aquellos pacientes que lograron una respuesta del APE mayor al 50% se observó una mejoría en supervivencia global con una media de

20.55 meses ( IC 95 % 12.97-28.13) así como una supervivencia libre de progresión bioquímica de 15.87 meses ( IC 95% 10.03-21.716), logrando observar mayor beneficio en este tipo de pacientes tratados con algún anti andrógeno de nueva generación, todo esto en un análisis conjunto con el uso de Abiraterona y enzalutamida.

Dentro del grupo de enzalutamida en específico únicamente se lograron incluir tres pacientes de los cuales, pudieron mantener un promedio de supervivencia libre de progresión bioquímica de 6 meses, asociado a una sobrevida de progresión radiográfica de 8 meses, todos los pacientes recibiendo la terapia en un contexto previo al uso de docetaxel.

En el análisis del uso de terapia anti androgénica de nueva generación, y el impacto que tiene en el retraso del inicio de quimioterapia con docetaxel, se observó una media de 10 meses en los 17 pacientes que recibieron estos tratamientos de inicio al diagnóstico de resistencia a la castración.

En cuanto a los efectos adversos relacionados al exceso de mineralocorticoide se observaron principalmente edema pretibial en 17 pacientes (53.1%), hipocalcemia en 11 pacientes (34.4 %) de los pacientes e hipertensión arterial sistémica en 17 de ellos (53%).

## GRÁFICOS SUPERVIVENCIA

GRÁFICO 1: SLP BIOQUIMICA

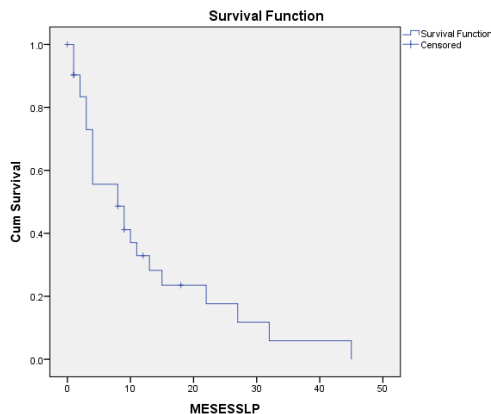
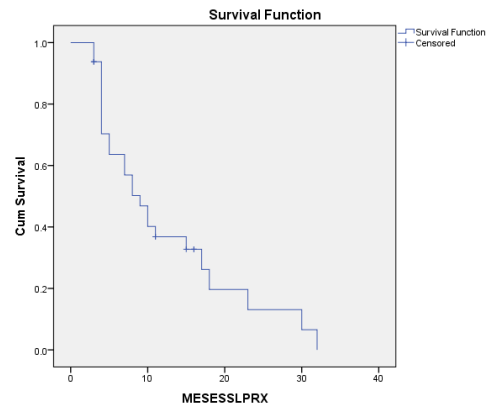
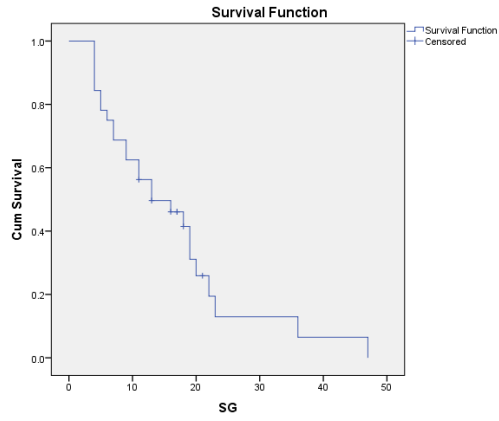


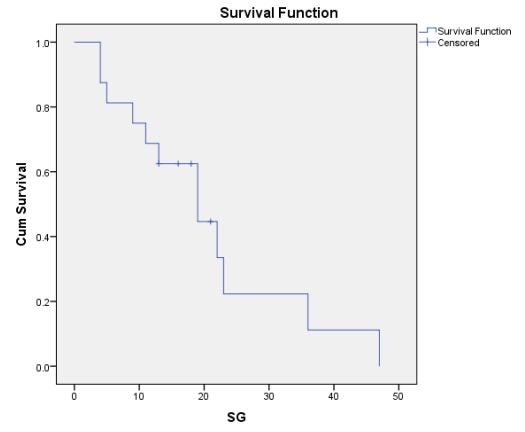
GRÁFICO 2: SLP RADIOGRAFICA



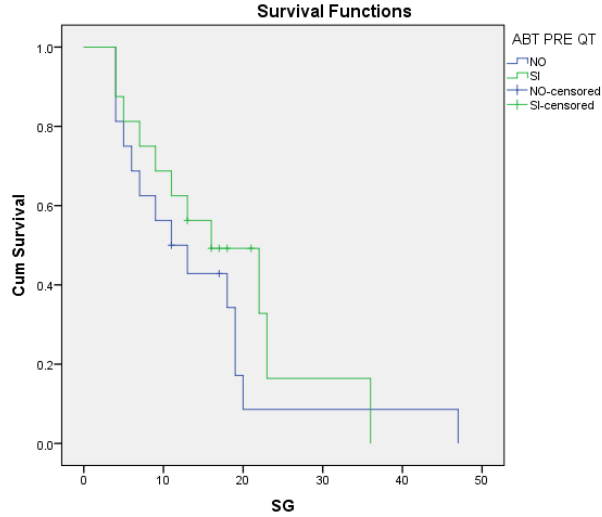
**GRÁFICO 3 SUPERVIVENCIA GLOBAL**



**GRÁFICO 4 : SUPERVIVENCIA GLOBAL >50%**



**Gráfico 5 SLP PRE ABT VS POST ABT**



## **DISCUSIÓN:**

Actualmente en el escenario de los pacientes con mCRPC, el uso de Acetato de Abiraterona y enzalutamida como medicamento de primera o segunda línea, previo o posterior al empleo de quimioterapia, ha demostrado beneficios en la SG y SLP, comparado con placebo, tal y como se reportó en los estudios COU-AA 301, COU-AA 302 para Abiraterona, así como PREVAIL y AFFIRM para Enzalutamida.

En este estudio, se analizó la supervivencia global y la SLP, así como la respuesta al tratamiento tanto bioquímica como radiográfica, en pacientes con mCRPC tratados con Abiraterona y Enzalutamida, previo o posterior al uso de docetaxel. Encontrando una SG de 17 meses, muy similar a lo reportado en los estudios pivotaes. Sin embargo, estas diferencias tan importantes, son debido al carácter retrospectivo de este estudio además de que se analizaron en conjunto todos los pacientes que recibieron tratamiento, ya sea con Enzalutamida y Abiraterona, por lo que no únicamente recibieron un tipo de fármaco, además que el tiempo que recibieron tratamiento hormonal previo a la resistencia a la castración variaba entre cada paciente. Es decir, no cumplían con las mismas características de los pacientes que fueron incluidos en estos dos ensayos clínicos controlados.

En cuanto a la SLP, nuestros hallazgos reportan una SLPr de 12 meses y SLPb de 12.6 meses, más sin embargo en el sub análisis de los pacientes con respuesta de >50% del APE se logró demostrar una SLP así como SG equiparable a los estudios pivotaes de abiraterona y enzalutamida, todo esto se justifica por los protocolos de seguimiento, al tratarse de un estudio retrospectivo, los periodos para la realización de estudios y seguimientos de los pacientes no se realizaba de la misma manera para todos, con el inconveniente de que incluso algunos pacientes no acudieran o perdieran sus citas.

Pese a todo esto, la intención de este estudio era conocer la situación actual en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM, y el efecto de este medicamento en nuestra

población, encontrando que el empleo de Abiraterona, definitivamente tiene un efecto positivo en la SG y SLP, justificando su uso en esta institución, ya que como se sabe, en Cáncer de Próstata avanzado representa una de las principales causas de morbimortalidad en México y que la media de supervivencia una vez que se llega al estado de metastásico resistente a castración es de 2 años con deterioro importante del estado funcional y la calidad de vida.

Las debilidades de este estudio principalmente se centran en su carácter retrospectivo, la heterogeneidad de la muestra y el tamaño tan pequeño de la misma. Así mismo, no fue posible capturar de manera adecuada los efectos adversos presentados por los pacientes, por falta de información en los expedientes. Sin embargo, el objetivo principal se cumplió, el cual era conocer el estado actual del manejo de este grupo de pacientes en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM. Actualmente existen numerosas opciones terapéuticas, para tratar tanto a los pacientes con cáncer de próstata metastásicos o no metastásicos resistentes a la castración, desde terapias hormonales de nueva generación, como agentes citotóxicos, continuando con el dilema sobre cuál es la secuencia ideal a seguir en relación a poder prolongar la supervivencia de nuestros pacientes. La respuesta exacta aún no la tenemos, sin embargo, si podemos afirmar que siempre se debe tener en consideración las características del paciente, su estado funcional, comorbilidades, estrato socioeconómico y etapa de la enfermedad, con la finalidad de brindar lo mas adecuado y lo que la institución o el sistema de salud pueda solventar.

## **CONCLUSIONES:**

El Acetato de Abiraterona, así como la Enzalutamida son agentes hormonales de nueva generación, que se han empleado en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM, el cual ha demostrado tener un efecto benéfico en la SG y SLP en este nicho, así como lo está reportado en la literatura. A pesar de ser un medicamento de alto costo, los efectos a largo plazo, con prolongación del tiempo a la progresión clínica o el tiempo para el uso de otra línea de tratamiento, generan una disminución en los costos que estos pacientes generan a las instituciones públicas tras la progresión de la enfermedad.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Mottet N, Van den Bergh, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines 2019.
- 2.- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. June 4, 2017.
- 3.- Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009;16:458-62.
- 4.- Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23:8253-61.
- 5.- Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol* 2015;67:470–9.
- 6.- Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164:217-27.
- 7.- Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:2815-25.
- 8.- Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-54.
- 9.- Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *EUROPEAN UROLOGY* 75 (2019) 88–99



10. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha- hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem* 1995;38:2463-71.
11. Attard G, Beldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:1241-6.
12. Barrie SE, Haynes BP, Potter GA, et al. Biochemistry and pharmacokinetics of potent non- steroidal cytochrome P450(17alpha) inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60:347-51
13. Jarman M, Barrie SE, Llera JM. The 16,17-double bond is needed for irreversible inhibition of human cytochrome p45017alpha by abiraterone (17-(3-pyridyl) androsta-5, 16-dien-3beta-ol) and related steroidal inhibitors. *J Med Chem* 1998;41: 5375-81.
- 14.- Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Friedland SJ, Hussain M, et al. Castration- Resistant prostate cancer: AUA Guideline, 2018.
- 15.- NCCN Guidelines Version 2.2020 Prostate Cancer
- 16.- Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. Randomized Phase 3 Trial of Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and No Prior Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 January 10; 368(2): 138–148
- 17.- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU- AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152–60.
- 18.-De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.

- 19.- N.D. James, J.S. de Bono, M.R. Spears, N.W. Clarke, M.D. Mason, D.P. Dearnaley, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N engl j med* 377;4 nejm.org July 27, 2017.
- 20.- Gwenaelle Gravis. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian Journal of Urology* (2019) 6, 162e168.
- 21.- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893-907
- 22.- IARC/WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012 [accessed May 20, 2014].
- 23.- Torres SL, Espinoza GR, Rojas MR, Escamilla NC, Vázquez SR, Campuzano J, et al. Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud pública de México / vol. 58, no. 2, marzo-abril de 2016.*
24. Gomez-Guerra LS, Martinez-Fierro ML, Alcantara-Aragon V, Ortiz-Lopez R, Martinez-Villarreal RT, Morales-Rodriguez IB, et al. Population-based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer* 2009;24:91.
25. Torres-Sánchez L, Vázquez-Salas RA, López-Carrillo L, Manzanilla-García HA, Cruz-Ortiz CH, Mendoza-Peña F, et al. Antecedentes de gonorrea y riesgo de cáncer de próstata en hombres mexicanos. Resultados preliminares. *Rev Mex Urol* 2013;73 (supp 1):105-106.
- 26.- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
- 27.- E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of cancer.* 45 (2009) 228–247
- 28.- Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008. 26:1148

