



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO. FACULTAD DE
MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

**Sobrevida global en pacientes con cáncer de próstata
metastásico tratados con diferentes terapias**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:
ROBERTO CARLOS ROJAS MORENO

ASESOR PRINCIPAL
PERLA PÉREZ PÉREZ

RPI: 630.2023
Ciudad Universitaria, Febrero de 2024



RI



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Introducción. El Cáncer de Próstata es el 4to cáncer más incidente a nivel mundial con 1, 467, 854 casos nuevos por año, y el 8vo en mortalidad con 397 430 casos por año ^{1,2}. Este es un estudio de un solo centro, diseñado para conocer las líneas de tratamiento empleadas en pacientes diagnosticados y tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Objetivo: Conocer la Sobrevida Global (SG) en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata Metastásico atendidos en un servicio de oncología médica.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo, seguimiento longitudinal, en donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo de enero del 2015 a junio de 2022. Se revisó los expedientes electrónicos registrando variables epidemiológicas, y posteriormente analizando los resultados en SG de acuerdo al tratamiento recibido.

Resultados: Se incluyeron los datos de 138 pacientes, con mediana de edad de 67 años, el 44.2% (n=61) de los mismos se diagnosticaron en etapa clínica IV de novo y 55.8%(n=77) presentaron recurrencia de la enfermedad, con respecto a las líneas de tratamiento, docetaxel fue el tratamiento de primera línea usado en el 70% de los casos, seguido por abiraterona en el 36%. La SG de la población fueron 65 meses para la población general, mediana de seguimiento de 70.1 meses, con mejor supervivencia en aquellos con tratamiento inicial a base de antiandrógenos de segunda generación.

Conclusiones: En la población estudiada, la SG fue de 65 meses que coincide con lo reportado en la literatura. de ahí la importancia de contar con datos de las características locales de la población y tratamiento, que permitan generar información para identificar en que puntos se puede intervenir de manera temprana.

ÍNDICE

Introducción	4
Antecedentes.....	6
Terapia de Deprivación Androgénica (TDA) en Cáncer de Próstata Metastásico	7
Combinación de TDA + Terapia Hormonal de Nueva Generación	9
Planteamiento del Problema.....	15
Pregunta de Investigación.....	16
Justificación	17
Objetivos.....	17
Objetivos Generales.....	17
Objetivos Secundarios	18
Metodología.....	18
Diseño del Estudio	18
Población del estudio	19
Tiempo de estudio	19
Tiempo de ejecución	19
Criterios de Selección.....	19
Criterios de inclusión.....	19
Criterios de exclusión.....	20
Criterios de eliminación	20
Tipo de muestreo.....	20
Cálculo de tamaño de muestra	20
Tabla de Variables	20
Técnicas y procedimientos a emplear.	26
Metodología de Análisis Estadístico	27
Aspectos Éticos y Legales	28
Aspectos de Bioseguridad	29
Conflictos de Interés	30
Recursos y financiamiento.....	30
Recursos humanos.	30
Recursos materiales.	30
Recursos financieros.....	30
Resultados.....	30
Discusión.....	36

Limitaciones y fortalezas del estudio.	37
Conclusiones	38
Perspectivas	38
Bibliografía	38

Introducción

El Cáncer de Próstata es el 4to cáncer más incidente a nivel mundial con 1 467 854 casos nuevos por año, y el 8vo en mortalidad con 397 430 casos por año, es el 2do cáncer más incidente en hombres y también el 2do más mortal^{1,2}. En México ocupa el 3er lugar en incidencia con 68 414 casos por año, y el 4to lugar en mortalidad, con tasa de 39.1 casos por 100 mil habitantes². Es el cáncer más común en hombres en México^{1,2}. Existe un aumento en el número de casos en comparación con años previos, esto por un aumento en el diagnóstico de enfermedades regionales y metastásicas³.

La tasa de mortalidad por Cáncer de Próstata ajustada por edad disminuyó en 52% entre 1993 y 2017, pero la tasa de mortalidad se ha vuelto más estable en últimos años, con una disminución anual del 0,6% desde 2013 hasta 2020 ^{3,4}.

La tasa de supervivencia relativa a 5 años para el Cáncer de Próstata es 97% y depende de la etapa clínica al diagnóstico^{1,2,4} .

Existen múltiples factores de riesgo relacionado con el desarrollo de Cáncer de Próstata entre lo que se encuentran: factores genéticos como mutaciones germinales en BRCA1, BRCA2, MLH1, MLH2, ATM; algunas de estas actualmente consideradas como blanco terapéutico⁵. Algunos otros factores como tabaquismo con un riesgo relativo de hasta 1.2, síndrome metabólico, infección por VPH, consumo de alcohol, obesidad, relacionados con la exposición a radicales, producción hormonal, daño microsomal ^{1,6}.

El cuadro clínico regularmente se presenta de forma asintomática en etapas tempranas, sin embargo, puede cursar con síntomas urinarios inespecíficos, como hematuria, disfunción eréctil, polaquiuria, nicturia, disuria^{1,7}. En etapas avanzadas

se puede presentar pérdida de peso, dolor óseo, síntomas de compresión medular, pudiendo existir otras manifestaciones dependiendo del sitio de afectación^{1,7}.

El tamizaje a través de la determinación de antígeno prostático específico se ha valorado en diferentes estudios, sin tener beneficio en la supervivencia de los pacientes, sin embargo, actualmente su realización está recomendada en guías nacionales e internacionales en población general en pacientes con edad de 40-45 años, y 40 años en pacientes con factores de riesgo asociados a mutaciones genéticas^{1,7,8}.

Para el diagnóstico histológico, es de elección la toma de biopsia a través de resonancia multiparamétrica con abordaje tras perineal. Existen otros abordajes como el transrectal con aumento en la incidencia de infecciones asociadas al procedimiento^{1,6,8}.

El adenocarcinoma representa la histología más frecuente de las neoplasias primarias de próstata representando cerca del 90%, sin embargo, se pueden presentar histologías menos frecuentes como tumores neuroendocrinos, linfomas, tumor de células pequeñas⁸. Dentro del reporte histológico se reporta la escala de Gleason; en la que se expresan los dos patrones predominantes de las características de arquitectura de células neoplásicas, expresada del 1-5⁹. Posterior a la suma de los dos patrones de diferenciación prevalentes; un puntaje más alto se relaciona con mayor probabilidad de enfermedad extra prostática y peor pronóstico^{8,9}. Esta clasificación de acuerdo con el Consenso Internacional de la Sociedad de Patología Urológica (ISUP por sus siglas en inglés)^{1,10}.

La estadificación de la enfermedad, se basa en la invasión a estructuras adyacentes como glándulas seminales¹ e invasión extra prostática. Ante la sospecha de enfermedad metastásica, se deben realizar estudios de extensión tales como PET-PSMA con sensibilidad mayor a 93%, y especificidad mayor a 95%. Otros estudios alternativos como gammagrama óseo y tomografía pueden ser utilizados¹¹.

^{12, 13}. En el contexto de la enfermedad metastásica, la elección del tratamiento, así como secuenciación de este no está estandarizado, lo que puede influir en la sobrevida de los paciente, las guías nacionales e internacionales sugieren la generación de datos en los centros hospitalarios, este análisis retrospectivo de sobrevida de los pacientes describe los desenlaces relacionados con el tratamiento que se otorgó a los pacientes ^{1,16} .

Antecedentes

El Cáncer de Próstata representa el 21% de todos los cánceres recién diagnosticados en hombres y el 8% de las muertes relacionadas con el cáncer. En 2016, se estimaron 180, 890 casos nuevos de Cáncer de Próstata y 26,120 muertes ^{1,2,4} .

La proporción 8:1 de incidencia y mortalidad demuestra que, aunque la enfermedad es letal para algunos hombres, la mayoría de estos con Cáncer de Próstata mueren por otras causas^{1,2}. Las series de autopsias muestran que casi el 70% de los hombres mayores de 80 años tienen Cáncer de Próstata oculto^{1, 21} .Estos datos destacan la biología variable y el curso clínico del Cáncer de Próstata ²² .

Muchos cánceres de próstata no requieren intervención inmediata, ya que el riesgo de muerte por causas no relacionadas con el cáncer excede el del cáncer; otros cánceres de próstata requieren enfoques multimodales, tanto para erradicar el tumor localmente como para eliminar las micro metástasis^{23,24} .

En México, el Cáncer de Próstata es la primera causa de muerte por cáncer en hombres, lo que representó un 21.4% de todos los canceres (incidencia 27.3), causa de 6,367 decesos en el 2012 (tasa 111.3)² .

La Sobrevida Global (SG) reportada según el Instituto Nacional de cáncer en Estados Unidos en el contexto de enfermedad metastásica a 5 años es de 34.1%, en México no existe información reportada hasta el momento¹.

La sobrevida reportada según los estudios de aprobación de los diferentes tratamientos en el contexto metastásico, varían dependiendo de las características de los pacientes, dentro de las que se incluyen: Estado funcional, Carga tumoral, Riesgo de progresión, diagnóstico metastásico de *novo*, o progresión tras diagnóstico en enfermedad localizada, siendo ampliamente variable^{28,29}.

Terapia de Deprivación Androgénica (TDA) en Cáncer de Próstata Metastásico

En el estudio ECOG 3886, se comparó la TDA intermitente con la TDA continua en pacientes con Cáncer de Próstata localizado o localmente avanzado. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre los dos grupos. Sin embargo, se observó que la TDA intermitente se asoció con una disminución en los efectos secundarios relacionados con la TDA, como disfunción sexual y efectos sobre la calidad de vida. Estos hallazgos sugieren que la TDA intermitente puede ser una opción válida para reducir la toxicidad de la terapia y mejorar la calidad de vida de los pacientes^{5,6}.

Posteriormente el estudio CHAARTED, evaluó la adición de TDA a la terapia de privación de andrógenos estándar en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de *novo*⁹. Los resultados mostraron que la adición de TDA mejoró significativamente la supervivencia global en comparación con la terapia de privación de andrógenos sola. Específicamente, se observó una mediana de Supervivencia Global (SG) de 57.6 meses en el grupo de TDA combinada, en comparación con 44 meses en el grupo de terapia de privación de andrógenos sola⁹.

Combinación de TDA + Quimioterapia

En los últimos años, ha surgido una gran cantidad de datos acerca del tratamiento de Cáncer de Próstata Metastásico hormosensible (*mHSPC por sus siglas en inglés*), la quimioterapia con docetaxel fue el primer agente en añadirse de forma rutinaria a la TDA. Dentro de los estudios en donde se evalúa esta estrategia, el primero en intentar probar el beneficio de la adición de quimioterapia a la TDA en mHSPC, fue el GETUG-AFU 15, en el mismo, no se encontraron diferencias en SG entre Docetaxel + TDA vs TDA, pero el *análisis post-hoc* identificaba un probable beneficio en aquellos pacientes que se presentaban con alto volumen tumoral a favor de la quimioterapia^{11.12}.

Posteriormente, el estudio CHAARTED demostró un incremento en la SG de 10.4 meses cuando se usa docetaxel + TDA en comparación con TDA en toda la población (HR 0.72, IC del 95% 0.59-0.89; $p < 0.001$) y para aquellos pacientes que se encuentran en el grupo de enfermedad de alto volumen (definida como presencia de cuatro o más lesiones óseas con una o más fuera del esqueleto axial o presencia de enfermedad visceral no ganglionar) la SG incrementó 16.8 meses (HR 0,63 IC 95% 0.50-0.70; $p < 0.001$)³². Sin embargo, no se logró diferencia significativa en el subgrupo con enfermedad de bajo volumen ⁹.

Comparativamente, el análisis de subgrupos del estudio STAMPEDE también mostró que, en comparación con TDA (terapia estándar), docetaxel + TDA, prolonga significativamente la mediana de SG en pacientes con mHSPC (81 vs NA HT 0.78, IC del 95% 0.66- 0.93; $p < 0.006$)¹¹

En el seguimiento a largo plazo se indicó además que el uso de docetaxel beneficiaba tanto a los pacientes con alto como bajo volumen. Estos resultados contradicen a los obtenidos en el estudio CHAARTED, lo cual puede estar asociado a las características diferentes de la población incluida en cada estudio^{9,11}.

La revisión de Cochrane reveló que, en comparación con TDA solo, el tratamiento temprano con docetaxel disminuye el riesgo de muerte por cualquier causa para pacientes con mHSPC (HR 0.77, IC del 95% 0.68-0.87). Dados los hallazgos del estudio STAMPEDE, el tratamiento con docetaxel está aprobado por FDA (*siglas en inglés de Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos*), EMA (*siglas en inglés de European Medicines Agency*) y es recomendado en las guías NCCN (*National Comprehensive Cancer Network de los Estados Unidos*) y ESMO (*Siglas en inglés de European Society of Medical Oncology*)¹².

Combinación de TDA + Terapia Hormonal de Nueva Generación

La terapia hormonal de nueva generación (NHT, por sus siglas en inglés) existentes para el manejo del mHSPC incluyen abiraterona, enzalutamida y apalutamida.

La abiraterona es un inhibidor de la 17 alfa-hidroxilasa/C17, 20-liasa (CYP17), que se produce durante la síntesis de andrógenos, provocando un exceso de mineralocorticoides, como efecto adverso, razón por la cual debe usarse asociado a prednisona^{14,15}.

El ensayo LATITUDE informó que la mediana de SG se prolongó significativamente en el grupo abiraterona + TDA comparado con placebo + TDA (NA vs 34.7 meses, HR: 0.62, IC del 95 % 0.51–0.76; $p < 0.001$) además de un beneficio significativo en la mediana de Supervivencia Libre de Progresión radiográfica (rPFS por sus siglas en inglés) (33 frente a 14.8 meses, HR: 0.47, IC del 95 % 0.39–0.55; $p < 0.001$), en los resultados reportados a mayor seguimiento la mediana de SG se prolongó significativamente en el grupo de abiraterona (53.3 vs 36.5 meses, HR: 0.66, IC 95% 0.56-0.78; $p < 0.0001$), lo cual es consistente con los hallazgos del estudio STAMPEDE^{16,17}.

En el estudio LATITUDE también se reportó que la mediana de SG de los pacientes con enfermedad de alto volumen fue de 49.7 meses en el grupo de abiraterona y 33.3 meses en el grupo placebo (HR: 0.62, IC del 95 %: 0.52-0.74; p

< 0.001) pero que la mediana de Supervivencia Global (SG) no mostró diferencias significativas en los pacientes enfermedad de bajo volumen¹⁶.

El análisis post-hoc mostró que la mediana del tiempo hasta la progresión del Antígeno Prostático Específico (APE) fue de 33.2 meses en el grupo abiraterona y 7.4 meses en el grupo placebo (HR: 0.3; $p < 0.001$), también reportó que el tratamiento con abiraterona mejoró tanto la rPFS como la SG en pacientes con enfermedad visceral, especialmente aquellos con enfermedad pulmonar y hepática, mismas que se consideran de mal pronóstico¹⁶.

El estudio STAMPEDE, también presenta un análisis de subgrupos post-hoc, estratificando a los pacientes utilizando tanto los criterios de riesgo del LATITUDE como los criterios de volumen de CHAARTED revelando diferencias significativas a favor de abiraterona tanto en SG como en SLP en el grupo de bajo riesgo (HR: 0.66, 95% IC 0.44-0.98, HR: 0.24, IC 95% 0.17-0.33)¹⁷.

La enzalutamida es un fármaco que bloquea la actividad del receptor de andrógeno (AR) en tres niveles: 1) translocación nuclear de AR, 2) unión al ADN y 3) reclutamiento de coactivadores. El estudio ENZAMET estimó una SG a 3 años del 80% en el grupo enzalutamida + TDA y 72% en el grupo TDA en pacientes con mHSPC; reportándose como principales efectos adversos fatiga y algunos casos de epilepsia¹⁸.

El estudio ARCHES también mostró que, en comparación con el placebo, la enzalutamida redujo significativamente el riesgo de muerte (HR: 0.39, IC 95% 0.30-0.50; $p < 0.001$), así como la presentación de un primer evento esquelético sintomático, resistencia a la castración y progresión del dolor^{19,20}.

Análisis post-hoc del estudio ARCHES evidenció además que, en comparación con el placebo, la enzalutamida redujo el riesgo de progresión radiográfica de metástasis óseas (HR: 0.33, IC 95% 0.22-0.49) y metástasis óseas y ganglionares (HR: 0.31, IC 95 % 0.21–0.47)²¹.

Estos beneficios se mantienen en pacientes con y sin tratamiento local o sistémico previo, es independiente de la carga de la enfermedad y del riesgo. La apalutamida es un fármaco antiandrógeno similar a la enzalutamida, pero con mayor afinidad por el receptor de andrógenos²².

El estudio TITAN mostró que, a los 24 meses, el grupo de apalutamida + TDA vs placebo + TDA, tuvo una rPFS del 68.2% frente al 47.5% (HR: 0.48, IC 95% 0.39-0.60; $p < 0.001$) y una SG del 82.4 % frente al 73.5 %, respectivamente (HR: 0.67, IC 95 % 0.51–0.89; $p = 0.005$), lo que sugiere que la rPFS fue significativamente mayor en el grupo de apalutamida comparada con placebo²³.

El análisis de subgrupos mostró que el tiempo a la progresión del dolor se prolongó significativamente en el grupo de apalutamida comparado con el grupo placebo ($p < 0.0146$)²⁴.

Aunque la terapia de combinación de NHT + TDA generan un beneficio significativo en SG en comparación con TDA solo, la mejor secuencia terapéutica aún no está clara y no se ha diseñado ningún ensayo aleatorizado que realice una comparación directa entre TDA más docetaxel y TDA más un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos^{25,26}.

Dentro del ensayo STAMPEDE, las combinaciones de TDA más docetaxel y TDA más abiraterona/prednisolona se compararon con TDA sola, realizándose un análisis indirecto, cuyos resultados fueron consistentes con una potencial ventaja de la combinación de abiraterona con respecto a la supervivencia libre de fallas (HR: 0.51; IC del 95%: 0.39-0.67; $p < 0.001$) pero sin beneficio en SG (HR: 1.16; IC del 95 %: 0.82–1,65; $p = 0.40$)¹¹.

Otra comparación indirecta realizada en un metanálisis también sugirió que la combinación de abiraterona se asocia con un riesgo reducido de progresión de la enfermedad en comparación con la combinación de docetaxel y fue al menos igual de eficaz en reducir el riesgo de muerte²⁷.

Con estos resultados, en la actualidad muchos oncólogos prefieren las combinaciones de NHT + TDA para el tratamiento de primera línea de mHSPC, reservando el docetaxel para pacientes seleccionados con enfermedad de alto volumen y de novo, aunque no existía un consenso formal para estas prácticas²⁸.

Los primeros datos disponibles para la terapia triple se obtuvieron de ensayos diseñados para investigar la adición de NHT, el ensayo ENZAMET (enzalutamida + TDA), se planeó el tratamiento temprano con docetaxel en el 45% de los participantes después el protocolo fue enmendado para permitir el ingreso de estos pacientes con la liberación de los resultados del CHAARTED²⁹. El efecto de la enzalutamida en la SG fue menor en aquellos pacientes que recibieron de manera temprana docetaxel (HR: 0.90; IC 95%: 0.62-1.31) que en los que no (HR: 0.53; IC del 95 %: 0.37–0.75), aunque el ensayo no estaba diseñado ni tenía la potencia suficiente para hacer este análisis³⁰.

En el estudio TITAN y el estudio ARCHES también estaba permitido el uso de docetaxel, aunque ambos ensayos requerían que este se completara previo al inicio del estudio. En ambos estudios, los resultados en rPFS no tuvo diferencia de acuerdo al uso de docetaxel¹¹. El ensayo PEACE-1, fue un ensayo fase III con un diseño factorial 2 x 2 realizados en pacientes con mHSPC de novo cuyo objetivo era comprar el estándar de tratamiento (SOC), SOC + abiraterona, SOC + RT al primario y SOC + abiraterona + RT³⁰.

Cuando inició el reclutamiento en 2013, el SOC fue inicialmente TDA solo, sin embargo, el tratamiento evolucionó resultando en una modificación en el ensayo en 2015, el cual permitió la adición de docetaxel como parte del SOC y en 2017 se consideró obligatorio^{42,43}. No hubo una interacción en el efecto de la abiraterona y la radioterapia sobre la rPFS, por lo cual estos brazos se agruparon para el posterior análisis³¹.

Docetaxel fue parte del SOC en 355 pacientes (61%) en el grupo de SOC +/- radioterapia + abiraterona y 355 (60%) en el grupo sin abiraterona. La proporción de pacientes con alto volumen que recibieron docetaxel fue del 63% y 65% para pacientes en el grupo de abiraterona y no abiraterona, respectivamente³².

La mediana de seguimiento en la subpoblación de docetaxel fue de 4.5 años con resultado en el grupo más abiraterona de rPFS (HR: 0.50; IC 99.9 %: 0.34–0.71; $p < 0.0001$), en aquellos con alto volumen, la rPFS fue de 4.1 años en el grupo más abiraterona vs 1.6 años en el grupo sin abiraterona (HR: 0.47; IC 99.9%: 0.30 – 0.72; $p < 0.0001$), mientras que en enfermedad de bajo volumen la rPFS no presentó una diferencia estadísticamente significativa (HR: 0.58; IC 99.9 % : 0.29-1.15; $p = 0.0061$); con respecto a la SG en la subpoblación de docetaxel^{31,32}.

Después de una mediana de seguimiento de 3.8 años, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el brazo de abiraterona (NA vs 4.4 años (HR 0.75; IC 95.1%: 0.59-0.95; $p = 0.017$), que se mantuvo en aquellos con alto volumen (5.1 años frente a 3.5 años; HR: 0.72; IC 95.1%: 0.55-0.95; $p = 0.019$), los resultados para SG en la población de bajo volumen es aún inmaduro³².

Eventos adversos grado 3 o más ocurrieron en el 63% de los pacientes que recibieron abiraterona y en el 52% de los que no recibieron abiraterona; hipertensión arterial grado ≥ 3 (22% vs 13 %), disfunción hepática (6 % vs 1 %) e hipopotasemia (3 % vs 0%)³⁰⁻³².

El estudio ARASENS es un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en cual comparó la triple terapia a base de TDA + docetaxel + darolutamida vs placebo + TDA + docetaxel en 1306 pacientes con mHSPC; en este estudio 86.1% eran de novo y 13.9% eran recurrentes, con una mediana de seguimiento de 43.7 meses, el objetivo primario fue SG (NA vs 48.9 meses para el grupo placebo HR: 0.68; IC 95%: 0.57-0.80; $p < 0.001$). La tasa de supervivencia a los 48 meses fue de 62.7% vs 50.4% respectivamente. En los desenlaces secundarios también se encontraron diferencias a favor del triplete, entre los que se

resaltan el tiempo al cáncer resistente a la castración (NA vs 19.1 meses, HR: 0.36; IC 95%: 0.30-0.42; $p < 0.001$), tiempo hasta la progresión del dolor (NA vs 27.5 meses, HR: 0.79; IC del 95 %: 0.66–0.95; $p = 0.01$), supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (51,2 meses frente a 39,7 meses; HR: 0.61; IC 95%: 0.52-0.72; $p < 0.001$) y el tiempo hasta el inicio de la siguiente línea de tratamiento (NA vs 25.3 meses HR: 0.39; IC 95 %: 0.33–0.46; $p < 0.001$). La toxicidad fue similar en ambos brazos, con una incidencia de eventos mayor a grado 3 del 66.1% en el brazo de darolutamida vs 63.5% en el brazo de placebo, destacándose hipertensión arterial (13.7% vs 9.2%) y exantema (16.6% vs 13.5%)^{33,39}.

El panorama de tratamiento para pacientes con CPRCm incluye quimioterapia (docetaxel y cabazitaxel), ARPI (enzalutamida y abiraterona), terapia radiofarmacéutica (radio-223 y 177Lutetium-PSMA-617) e inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) (olaparib y rucaparib)^{34,35,36}.

En 2004, docetaxel mejoró la SG en comparación con mitoxantrona (18.9 frente a 16.5 meses, HR 0.76; IC 95 % 0.62–0.94, $p = 0.009$), así como cuando se combinó con estramustina en comparación con mitoxantrona (17.5 meses frente a 15.6 meses, HR 0.8; IC 95% 0.67–0.97, $p = 0.02$) y se convirtió en el estándar de atención como tratamiento de primera línea en pacientes con CPRCm^{37,38}.

Posteriormente, cabazitaxel demostró ser superior a la mitoxantrona en términos de SG en Pacientes con CPRCm que progresan durante o después de docetaxel (15.1 frente a 12.7 meses, HR 0.7; IC del 95 % 0.59–0.83, $p < 0.0001$)^{40,41}. Los ensayos de fase 3 con abiraterona y enzalutamida demostraron una SG mejorada en pacientes con CPRCm después de docetaxel y posteriormente también en docetaxel pacientes sin tratamiento previo^{42,43}.

En el ensayo ALSYMPCA, el radio-223 redujo el riesgo de muerte en un 30 % en comparación con el placebo en pacientes con CPRCm sintomático con metástasis óseas predominantes que habían recibido, no eran elegibles o se negaron a recibir docetaxel (HR 0.7; IC del 95 % 0.58–0.83; $p < 0.001$). Sin embargo,

este ensayo se realizó en una era en la que solo docetaxel estaba disponible como tratamiento para prolongar la vida y, por lo tanto, la interpretación de este estudio es difícil⁴⁴.

Más recientemente, en el ensayo VISION, se demostró que ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 (Lu-PSMA) más la atención estándar permitida por el protocolo mejora la SG en pacientes con CPRCm positivo para PSMA tratados previamente con al menos un ARPI y uno o dos regímenes de taxanos en comparación con el protocolo solo permitió la atención estándar (15.3 vs 11.3 meses, HR 0.62; IC 95 % 0.52–0.74; $p < 0.001$)⁴⁵.

El protocolo permitió la atención estándar consistente en bisfosfonatos, radioterapia, denosumab, corticosteroides o ARPI⁴⁵. En la Fase III PROFOUND estudio, se encontró que el inhibidor de PARP olaparib reduce el riesgo de muerte en un 31 % en pacientes con CPRCm que tenían una alteración en BRCA1, BRCA2 o ATM y cuya enfermedad había progresado durante el tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona (HR 0.69; IC 95 % 0.50 a 0.97, $p = 0.02$)⁴⁶.

Otro inhibidor de PARP aprobado por FDA, pero no por la EMA es el rucaparib, que se evaluó en el estudio de Fase II de un solo brazo (TRITON 2)⁴⁷. En este ensayo, rucaparib mostró una tasa de respuesta objetiva del 43,5 % y una tasa de respuesta del PSA del 54,8 % en 115 pacientes con CPRCm con mutaciones BRCA1 o BRCA2 que progresaron después de al menos un ARPI y una quimioterapia basada en taxanos⁴⁷.

Planteamiento del Problema

El Cáncer de Próstata Metastásico es una enfermedad no curable, al momento se tienen múltiples opciones de tratamiento con el objetivo de incrementar la SG.

Históricamente se utilizó como tratamiento la castración quirúrgica, con el objetivo de conseguir la deprivación hormonal, posteriormente se introdujeron antiandrógenos de primera generación, así como el uso de fármacos análogos y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

Posteriormente, en aquellos pacientes que se consideró que progresaban a la castración se utilizó docetaxel, manteniéndose como terapia estándar hasta el advenimiento de los antiandrógenos de segunda generación tales como enzalutamida y abiraterona.

Actualmente, el uso de terapias dirigidas tales como el uso de Radio 223 se considera una opción para aquellos pacientes que se encuentran en el contexto de resistencia a la castración y solo tienen enfermedad ósea y ganglionar menos de 3cm, sin embargo al momento no existe una secuenciación de elección para este tipo de tratamientos.

En el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se intenta secuenciar este tipo de tratamiento de acuerdo al mecanismo de acción de las terapias, es decir si un paciente inicia una primera con tratamiento antiandrógeno, en segunda línea recibe quimioterapia con docetaxel, y viceversa. En el contexto de 3ª línea inclusive se puede utilizar Radio223 o uso de otro agente quimioterápico, como cabazitaxel.

El acceso a estas terapias es limitado a nivel nacional, sin embargo, dentro de la institución contamos con la mayor parte de estas moléculas; por esto se realiza este análisis para determinar la SG de pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico mexicanos con acceso a terapias altamente efectivas, para más adelante poder realizar una comparativa con instituciones con acceso a todas las líneas disponibles y así conocer el panorama actual de nuestra institución. Es por ello que surge la pregunta:

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la Sobrevida global en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico tratados con terapias altamente efectivas en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”?

Justificación

El Cáncer de Próstata es el tumor de mayor incidencia y mortalidad en México en hombres, razón por la cual es de primordial interés conocer las líneas de tratamientos y la secuencia en las que se han utilizado en un Hospital de alta concentración de pacientes en la Ciudad de México.

Al no contar con información nacional que establezca las características de esta población, el realizar un estudio en un único centro de concentración podrá establecer un modelo que posteriormente pueda ser implementado en otras instituciones y más adelante con los datos recolectados poder generar información multicéntrica que sirva para contar con datos estadísticos provenientes de nuestro país lo que a su vez puede ayudar a crear guías de tratamiento e información útil para los servicios de salud.

Además, dentro de nuestra institución ayudará a establecer las diferentes secuencias de tratamiento y sus desenlaces oncológicos de acuerdo al acceso con los que cuentan los pacientes en esta institución de igual manera planteará nuevas hipótesis sobre la inclusión de los nuevos tratamientos que actualmente se encuentran disponibles en el país para el manejo de esta patología, generando datos concretos para implementar cambios que puedan impactar en el tratamiento global de los pacientes atendidos en nuestra institución.

Objetivos

Objetivos Generales

- Conocer la SG de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata Metastásico atendidos en el en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo de enero del 2015 a junio 2022.

Objetivos Secundarios

- Conocer el número de líneas de tratamiento que recibe un paciente con Cáncer de Próstata Metastásico.
- Conocer la secuencia de tratamiento utilizada en el servicio de oncología médica.
- Conocer el tiempo del diagnóstico, tiempo a la defunción
- Definir el perfil clínico de los pacientes diagnosticados con Cáncer de Próstata Metastásico.
- Conocer la etapa clínica al diagnóstico de los pacientes que posteriormente desarrollaron enfermedad metastásica.
- Conocer el número de líneas de tratamiento utilizadas, secuencia y supervivencia global.

Metodología

Diseño del Estudio

El presente trabajo es un estudio retrospectivo, longitudinal, analítico realizado en un único centro de atención de tercer nivel en la Ciudad de México. El objetivo del estudio es evaluar la sobrevida global de acuerdo a las líneas de tratamiento y secuencia escogida en los pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico atendidos en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Se realizó la recolección de los datos provenientes del expediente electrónico, tomando como variables: pacientes con diagnóstico de acuerdo a CIE 10 C61X tumor maligno de la próstata, haber recibido tratamiento en el servicio de oncología médica del periodo del 01 enero del 2015 al 01 junio del 2022.

Se realizó seguimiento de los pacientes según la última cita registrada en sistema SIHA hasta el día 01 de Noviembre de 2023. El presente estudio se apejó a las normas y directivas del Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, atendiendo el Capítulo I

del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

Población del estudio

Pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados con Cáncer de Próstata Metastásico y fueron atendidos en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo de 01 enero del 2015 al 01 junio del 2022, los cuales deben contar con al menos dos líneas de tratamiento.

Tiempo de estudio

El tiempo de estudio abarca el periodo de periodo del 01 enero del 2015 al 01 junio del 2022, con un seguimiento hasta el 01 de Noviembre de 2023 según la última cita registrada en el sistema.

Tiempo de ejecución

Cuatro meses a partir de la aprobación por Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Diagnostico histopatológico confirmado con adenocarcinoma acinar de próstata.
- Mayor de 18 años.
- Tener documentada enfermedad metastásica.
- Haber recibido por lo menos dos líneas de tratamiento para enfermedad metastásica.
- Contar con datos requeridos en base de datos para este análisis dentro del expediente electrónico.
- Se permitió haber recibido línea tratamiento previa en hospital externo siempre y cuando se cuente con los datos necesarios en la base de datos.
- Contar con reporte de estado funcional (ECOG) en las notas que permitan

recibir tratamiento activo (ECOG menor de 2).

Criterios de exclusión

- No contar con notas de seguimiento del tratamiento.
- Recibir algún tipo de tratamiento experimental.
- No haber recibido tratamiento sistémico en el servicio de oncología médica.

Criterios de eliminación

- No contar con datos completos dentro del expediente electrónico de acuerdo a las variables del estudio

Tipo de muestreo

- Muestreo no probabilístico por conveniencia.
- Por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

Cálculo de tamaño de muestra

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

En el servicio de oncología médica se han atendido 749 pacientes con Cáncer de Próstata en el periodo de inclusión por lo que se incluirán a todos.

Tabla de Variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Años al diagnóstico (Tiempo que ha vivido una persona)	Discreta (Cuantitativa)	Numérica (años)
ECOG	ECOG al diagnóstico o primera valoración en el	Discreta (Cuantitativa)	Numérica (puntuacion1-4)

	servicio de oncología médica (Estado funcional utilizando la escala validada de ECOG)		
Gleason	Puntuación Gleason en biopsia inicial o pieza de patología con el que fue valorado por primera valoración en el servicio de oncología médica (Grado de diferenciación por patología.)	Ordinal (Cuantitativa)	Puntuación de escala de Gleason 1= 6 puntos (3+3) 2= 7 puntos (4+3 o 3+4) 3= 8 puntos (4+4 o 5+3 o 3+5) 4= 9 puntos (5+4 o 4+5) 5= 10 puntos (5+5) 6= NR 7 = Neuroendocrino
Etapas clínicas al diagnóstico	Etapa clínica en la primera valoración en el servicio de oncología médica (De acuerdo a sitios de enfermedad etapa en la que se encuentra el paciente al diagnóstico)	Categórica (Cuantitativa)	Dicotómica 1 = Metastásico 2 = Recurrente
Sobrevida Global	Tiempo del diagnóstico a la muerte o pérdida de seguimiento (Fecha en la que se dio diagnóstico confirmatorio de cáncer a la última consulta registrada o fecha de muerte encontrada en sistema)	Categoría	Día/mes/año

Comorbilidades	Comorbilidades ya diagnosticadas al momento de la primera valoración en el servicio de oncología médica (Presencia de alguna enfermedad en el paciente diagnosticado previamente)	Categórica nominal politómica	1= cardiovasculares 2=ERC (Enfermedad Renal Crónica) 3=DM2 4=No tiene 5=Infecciosas 6=otros cánceres
Sensible a la castración	Pacientes sensibles a castración en la primera valoración en el servicio de oncología médica (Cáncer de Próstata con respuesta al tratamiento de deprivación androgénica.)	Categórica (Cuantitativa)	Dicotómica 1 = Sensible 2 = No Sensible
Resistente a la castración	Pacientes resistentes a castración en la primera valoración en el servicio de oncología médica (Elevación del antígeno prostático o progresión por imagen con testosterona en niveles de castración)	Categórica (Cuantitativa)	Dicotómica 1 = Resistente 2 = No Resistente
Número de ciclos	Número de ciclos recibidos	Dicotómica	1 = < 3 2 = > 3

	acorde a cada medicamento (Cantidad de ciclos recibidos de tratamiento antes de la presencia de elevación confirmada de APE)		
Sitio de enfermedad metastásica	Sitios de actividad tumoral al momento de diagnóstico de enfermedad metastásica (Sitio evidenciado por imagen compatible con deposito secundario)	Nominal	1= Hueso 2= Ganglio 3= Visceral 4= SNC
Volumen	Presencia de bajo o alto volumen al momento de diagnóstico de enfermedad metastásica (Alto volumen definido como presencia de 4 o más lesiones óseas en esqueleto apendicular o enfermedad visceral y bajo volumen ausencia de lesiones de alto volumen)	Cualitativa dicotómica.	Dicotómica 1 = Alto 2 = Bajo
Número de tratamientos	Número de tratamiento recibidos por el paciente	Cuantitativa discreta	1= 1 2= 2 3= 3 4= 4

		incluyéndose tratamientos recibidos de forma externa (Líneas de tratamiento recibidos por el paciente desde su diagnóstico de Cáncer de Próstata)		5= 5
Tratamiento Primera Línea	en	Primer medicamento usado para tratamiento de Cáncer de Próstata por el paciente (Esquema de tratamiento utilizado como primer tratamiento.)	Cualitativa (Nominal)	1= Docetaxel 2= Abiraterona 3= Enzalutamida 4= Cabazitaxel 5= Radio 223
Tratamiento Segunda Línea	en	Segundo medicamento usado para tratamiento de Cáncer de Próstata por el paciente (Esquema de tratamiento tras la progresión al tratamiento de primera línea.)	Cualitativa (Nominal)	1= Docetaxel 2= Abiraterona 3= Enzalutamida 4= Cabazitaxel 5= Radio 223
Tratamiento Tercera Línea	en	Tercer medicamento usado para tratamiento de Cáncer de Próstata por el paciente (Esquema de tratamiento tras la progresión al	Cualitativa (Nominal)	1= Docetaxel 2= Abiraterona 3= Enzalutamida 4= Cabazitaxel 5= Radio 223

	tratamiento de segunda línea.)		
Tratamiento en cuarta línea	Cuarto medicamento usado para tratamiento de Cáncer de Próstata por el paciente (Esquema de tratamiento tras la progresión al tratamiento de tercera línea.)	Cualitativa (Nominal)	1= Docetaxel 2= Abiraterona 3= Enzalutamida 4= Cabazitaxel 5= Radio 223
Evento esquelético	Presencia de evento esquelético desde el momento del diagnóstico hasta última consulta (Presencia de dolor o fractura en sitio con enfermedad ósea)	Cualitativa (Dicotómica)	Dicotómica 0 = No 1 = Si
Agente dirigido al hueso	Uso de ácido zoledrónico/ denosumab desde el momento del diagnóstico hasta la última consulta (Uso de algún tratamiento antiresortivo)	Cualitativa (Nominal)	Dicotómica 1 = ácido zoledrónico 2= denosumab
Estatus Actual	Paciente vivo o que cuenta con al menos una consulta en el último año, en caso de pérdida de seguimiento mayor a un año	Cualitativa (Dicotómica)	Dicotómica 0 = Muerto 1 = Vivo

	se toma como defunción (Estado del paciente vivo/muerto en la última consulta.)		
Fecha de última consulta	Fecha registrada en sistema SIHA de última valoración por cualquier servicio (Fecha de última atención en consulta u hospitalización)	Cuantitativa	Día/mes/año
Sobrevida	Tiempo del diagnóstico hasta última consulta (Tiempo del diagnóstico a la muerte o última consulta)	Cuantitativa	Meses/años

Técnicas y procedimientos a emplear.

- Elaboración de Protocolo
- Se analizaron temas que pudieran general impacto en la atención de pacientes en el servicio de oncología médica, de varios temas se seleccionó Cáncer de Próstata debido a la necesidad de generación de información en secuenciación de líneas de tratamiento. Posterior a esto, se realizó un análisis bibliográfico de la existencia de información sobre este tema, sin embargo las guías para manejo sugieren la generación de información local para adecuar la secuenciación de acuerdo a las características poblaciones y disponibilidad de recursos. No se contaba con datos de sobrevida en pacientes con Cáncer de Próstata en contexto de resistencia a la castración, ni las características poblacionales, por lo que se decidió realizar este análisis para dar la oportunidad a futuras investigaciones para el análisis detallado de secuenciación.

- Una vez definido el tema se realizó análisis bibliográfico para la redacción de antecedentes, así como redacción de pregunta de investigación, diseño de estudio.
- Evaluación por comités
- Una vez elaborado el protocolo se sometió a revisión por comités de investigación, bioseguridad y biótica del hospital, posterior aprobado, se envió a valoración por comité central del ISSSTE, con lo que se obtuvo folio de aprobación para realización del estudio RPI: [630.2023]
- Realización de estudio
- Análisis de diagnóstico en sistema SIHA de pacientes atendidos con diagnóstico: “tumor maligno de la próstata “
- En el servicio de oncología médica se han atendido 749 pacientes con Cáncer de Próstata por lo que se incluirán a todos.
- Selección de pacientes: de acuerdo a criterios de selección.
- Se realizó una revisión sistemática de los expedientes electrónicos, se llenó una tabla de pesquisa de acuerdo a las variables descritas en el apartado “tabla de variables”.
- Análisis de los datos
- Se codificaron los datos para el análisis estadístico en SPSS para MAC.
- Adaptaciones y cambios
- Redacción de reporte final
- Se redactó informe con resultados obtenidos y se presentó a la coordinación de enseñanza

Metodología de Análisis Estadístico

El análisis descriptivo se realizó con medidas de dispersión de acuerdo con la prueba de normalidad para las variables cuantitativas (Edad, ECOG, Líneas de tratamiento, Gleason, Etapa al diagnóstico, Volumen tumoral, Sitio de Metástasis y Eventos óseos), y porcentajes para las cualitativas (Comorbilidades).

El análisis inferencial se realizó con prueba Kruskal Wallis de acuerdo con la distribución de los datos, el juego de hipótesis para esta prueba estadística es:

H0: todas las medianas de la población son iguales

H1: las medias de la población son diferentes.

Como pruebas post Hock para datos que tienen una varianza de varias muestras o medidas a tratamiento distintos, se aplicó la prueba de Tukey, mientras, que para variables normales cuantitativas, se aplicó la prueba chi cuadra (Edad). La supervivencia se analizó con Kaplan Meier y se comparó con Lon Rank.

Se utilizó el programa estadístico SPSS para MAC con dos tipos de corridas, uno para pruebas univariadas, y otro para pruebas multivariadas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05, por lo tanto el nivel de confianza es del 95 % en las asociaciones reveladas.

Aspectos Éticos y Legales

Este protocolo ha sido 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 territorio de los Estados Unidos Mexicanos publicada en el Diario Oficial de la Federación en día 3 de febrero de 1983.

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 de 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.

La confidencialidad de los registros de cada paciente se resguardó al utilizar para su registro en la base de un número de folio no identificable codificado para cada paciente en la base de datos Microsoft Excel y SPSS, con acceso al mismo sólo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente será publicado.

El presente se considera investigación sin riesgo con base en el artículo 17 fracción I: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifiquen ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Esta investigación se apega a normas éticas y a la declaración de Helsinki; y contribuirá mediante la generación de nuevo conocimiento en el área de la salud.

Aspectos de Bioseguridad

El estudio se ajusta a la NOM-012-ssa-2012 donde se indica que el estudio que se propone sin riesgo, puesto que únicamente se evaluara información documental.

Conflictos de Interés

Sin conflicto de intereses, estudio realizado dentro de la institución.

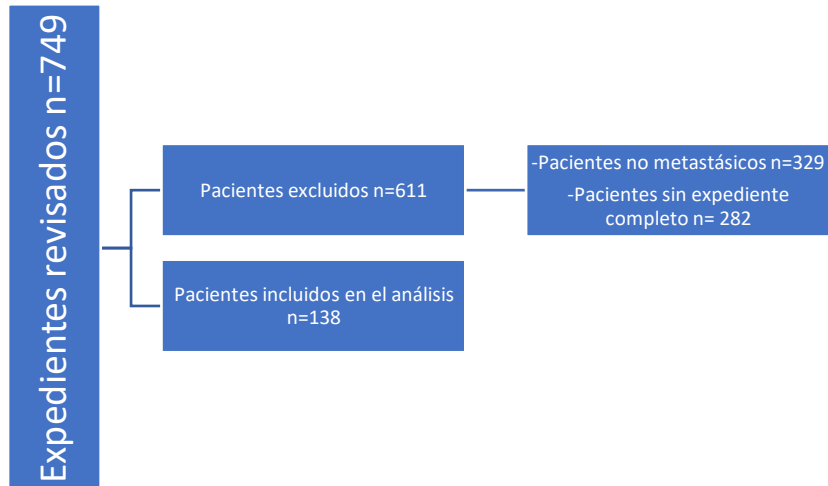
Recursos y financiamiento

Recursos humanos.
Dr. Roberto Carlos Rojas Moreno, residente oncología médica: Recolección de datos, análisis estadístico e interpretación. Dra. Perla Pérez Pérez, Médico especialista Oncología médica, análisis estadístico e interpretación. Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas, Médico especialista Oncología médica, análisis estadístico e interpretación.
Recursos materiales.
Expedientes clínicos Expediente electrónico en SIAH Base de datos en Excel
Recursos financieros.
No se requiere

Resultados

Se incluyeron un total de 138 pacientes los cuales contaban con los datos en el expediente clínico completos para ingresar al análisis (Figura 1). La mediana de edad fue 67 años (rango intercuartil 52 años a 90 años). La mayoría de los pacientes se encontraban en etapa clínica IV al diagnóstico 44.2% y el 55.8% eran recurrencia de la enfermedad, figura 2.

Figura 1. Diagrama de CONSORT.



Con respecto a las comorbilidades presentadas por los pacientes, se distribuyeron como se muestra en la tabla 1, de estos el 17% presentaban más de 2 comorbilidades al momento del diagnóstico de Cáncer de Próstata y el 56.5% de los pacientes tenían ECOG 1.

Figura 2. Condición de enfermedad metastásica

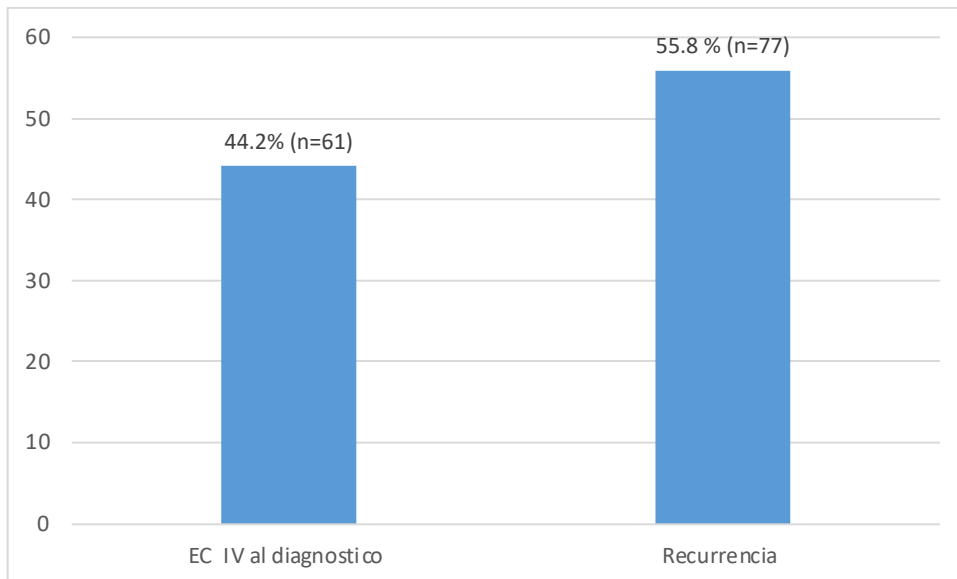


Tabla 1. Distribución de las comorbilidades

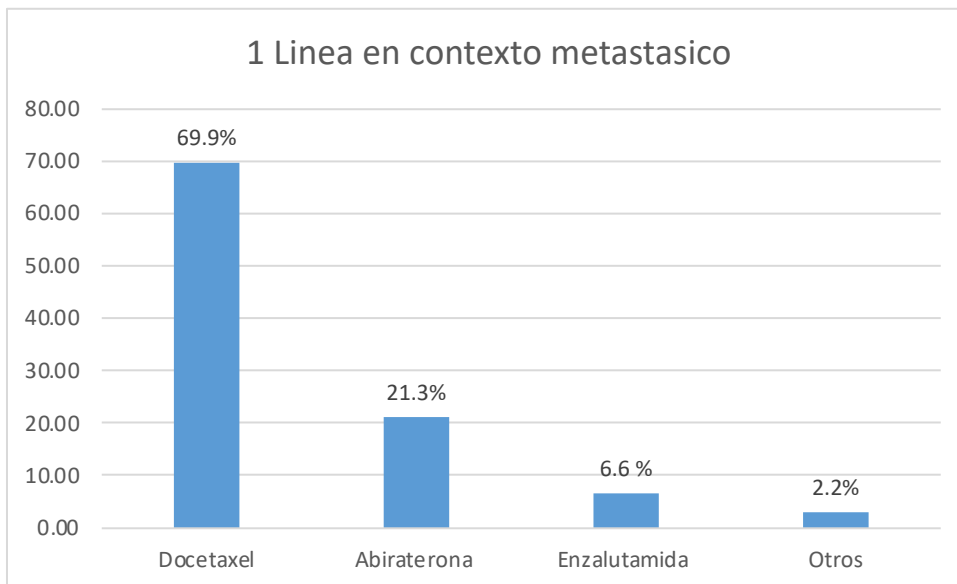
Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes tipo 2	10	14.5 %
Hipertensión Arterial	16	23.2%

Insuficiencia Cardiaca	1	1.4%
Otras	2	2.9%
Ninguna	28	40%

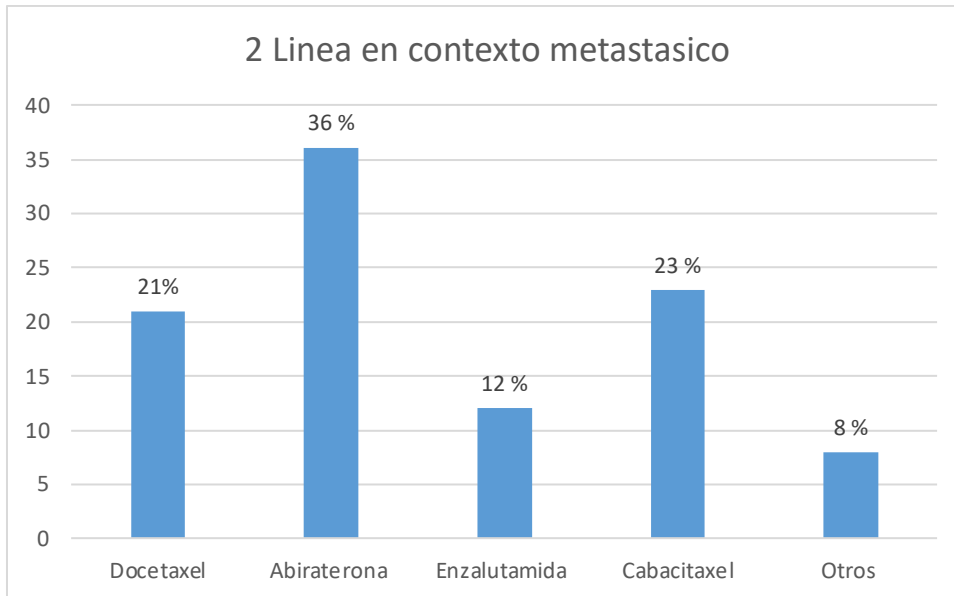
Al valorar las líneas de tratamiento recibidas por los pacientes se encontraron las siguientes secuencias, en primera línea el 69.9% de los pacientes recibieron Docetaxel vs 21.3% Abiraterona y 6.6% enzalutamida, mientras que en segunda línea el 36.1% de los pacientes recibieron Abiraterona, 23% Cabazitaxel y 21% Docetaxel (Figura 3).

Figura 3. Tratamientos recibidos por línea.

3.1 Primera Línea de tratamiento

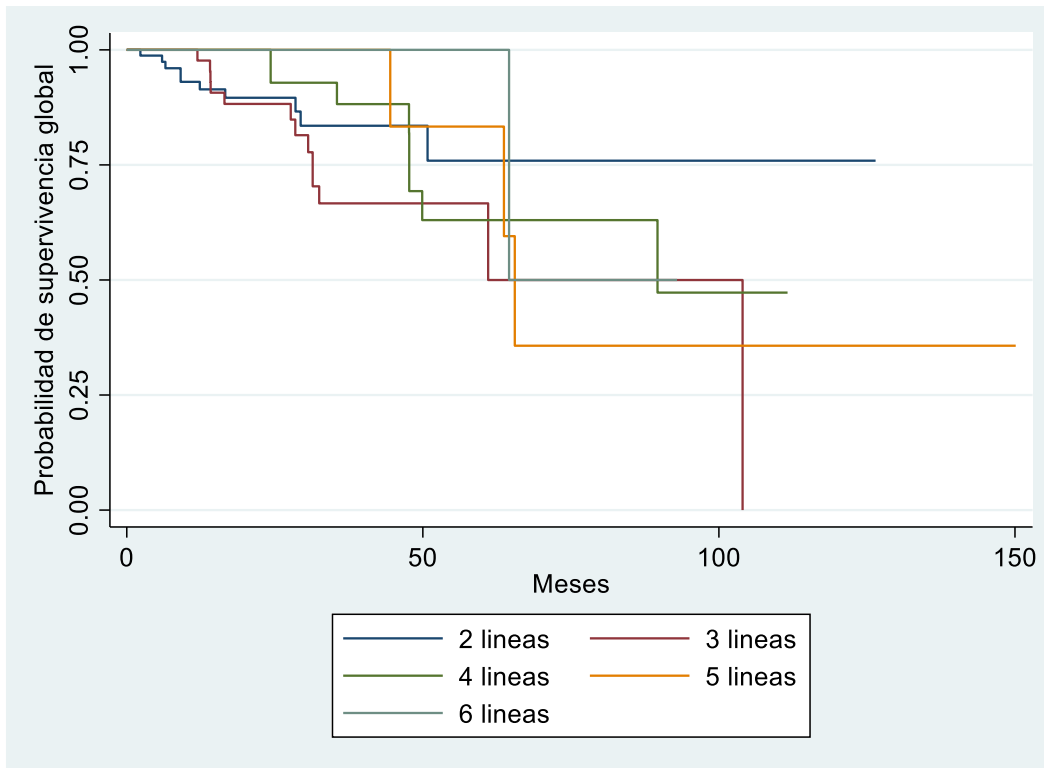


3.2 Segunda Línea de tratamiento



El 56.7% de los pacientes recibieron 2 líneas de tratamiento, mientras que 26.9% recibieron 3 líneas y 12.9% 4 o más líneas. La mediana de supervivencia global de toda la población fue 65 meses (52.5-100.1 meses).

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global por número de líneas de tratamiento

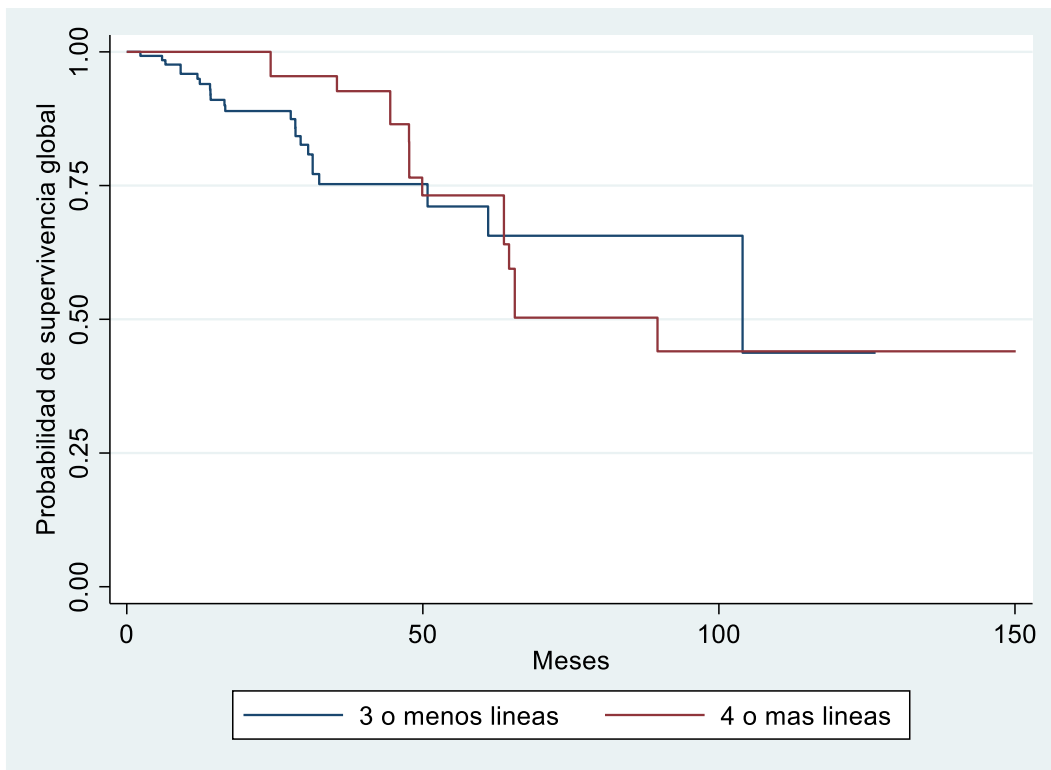


HR 0.98 (IC 95% 0.74-1.29, p=0.877)

Cuando se valora la relación entre el número de líneas de tratamiento y la supervivencia de los pacientes se obtiene que los pacientes que recibieron 2 líneas tienen una media de 52.5 meses, 3 líneas tienen una media de 63.0 meses, 4 líneas tienen una media de 81.5 meses y 6 líneas tienen una media de 100 meses, sin embargo, al realizar el análisis sin tener significancia estadística con valor p de 0.877 (Figura 4y Figura 5).

Cuando se evaluó si la supervivencia tenía relación con diferentes variables, se encontró que no existe diferencia significativa cuando se asocia al estado de ECOG ni con la presencia o no de eventos esqueléticos y sensibilidad a la castración, solo existe asociación con la puntuación de Gleason con p=0.019 (Tabla 1.1).

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global por número de líneas de tratamiento



HR 0.75 (IC95% 0.38 - 1.46, p=0.402)

Tabla 1.1 Análisis univariado y multivariado para supervivencia global.

Variable	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC95%	P
Edad	0.97	0.93-1.00	0.108	0.95	0.91-0.99	0.038
ECOG	0.85	0.51-1.41	0.525	0.87	0.48-1.56	0.635
Líneas de tratamiento	0.97	0.74-1.29	0.877	0.95	0.70-1.28	0.732
Gleason	1.35	1.05-1.73	0.019	1.39	1.05-1.84	0.019
Etapa al diagnóstico	1.03	0.76-1.39	0.850	1.11	0.79-1.57	0.536
Comorbilidades	0.98	0.81-1.19	0.837	0.94	0.77-1.16	0.591
Volumen tumoral	1.54	0.83-2.86	0.169	1.43	0.69-2.92	0.331
Sitio de Metástasis	1.02	0.89-1.18	0.733	1.05	0.89-1.22	0.564
Eventos óseos	0.89	0.45-1.77	0.751	0.98	0.46-2.08	0.969

Discusión

El cáncer de próstata representa el primer cáncer diagnosticado en hombres en el mundo y en México, por lo que conocer la distribución de los tratamientos y las características de los pacientes y la sobrevida global que se tiene a través de la secuenciación de tratamientos en pacientes con este diagnóstico en nuestra institución es importante para de esta manera poder generar datos locales sobre la enfermedad^{1,3,5}. En nuestro estudio, se identificó una mediana de edad similar a las reportadas a nivel mundial pero un diagnóstico más tardío dado que más de la mitad de los pacientes se diagnosticaron en etapas avanzadas, a diferencia de a nivel mundial que solo representan una tercera parte de los pacientes. Esta diferencia de resultados puede deberse a que se trata de un Centro Médico, donde el diagnóstico por lo general se realiza en otras unidades y muchos pacientes con Cáncer de Próstata no metastásicos continúan su tratamiento en sus unidades de referencia o en el servicio de Urología,^{3,49}.

Es de importancia anotar, que, en nuestra población, el tratamiento inicial sigue siendo con quimioterapia a base de Docetaxel, ya que este fue el tratamiento inicial en el 70% de los casos, pero también se identifica una buena proporción de uso de antiandrógenos de segunda generación el cual representó 27% de los tratamientos iniciales, porcentaje mayor que los reportados en estudios de vida real en donde los mismos se están utilizando en el 17% de los casos³⁵.

La secuencia de tratamiento identificada en los pacientes es similar a la descrita en la literatura siendo frecuente iniciar con quimioterapia seguido de antiandrógenos de segunda generación posteriormente quimioterapia y otros agentes^{81,49,55,56}.

La supervivencia global calculada es mayor a la identificada en otros estudios de mundo real en las que se reportan sobrevida global entre 52-56 meses en población

metastásica de *novo*, estos datos pueden estar asociados al tiempo del estudio y a la proporción de pacientes que, al análisis aún se encuentran en enfermedad hormosensible, algo que es una limitante del estudio, cosas relevantes, es que en esta población no existe asociación entre la supervivencia y el estado funcional del paciente, no siendo peor ofrecer tratamiento a pacientes con ECOG 2, ni tampoco se encuentra beneficio estadísticamente significativo de acuerdo al volumen de la enfermedad, esto probablemente debido al tamaño y tiempo de evaluación^{35,57,58}.

Pudimos identificar que a pesar de que la proporción de pacientes con inicio de tratamiento a base de antiandrógenos de segunda generación es menor, Figura 3 (enzalutamida 6.6% y abiraterona 21.3%, que representa el 28% con uso de antiandrógenos de segunda generación), se puede inferir que presentan una mejor supervivencia global, similar a lo que se demuestra en los estudios de LATITUDE, STAMPEDE, ENZAMET y TITAN en donde se evalúan estas condiciones^{11,17,27,57,59}.

No pudimos evaluar la supervivencia de acuerdo a las diferentes secuencias de tratamiento debido principalmente al tamaño de la muestra que fue muy pequeño, por lo que se continuará trabajando en poder contar con todos los datos disponibles de la población diagnosticada con cáncer de próstata en el Hospital para generar datos más robustos que representen la población global con la que contamos en el Hospital.

Limitaciones y fortalezas del estudio.

Este estudio tiene como limitante ser retrospectivo, de un solo centro, con población no controlada, el seguimiento se realizó a través de notas registradas en el sistema y no a través de seguimiento planeado con la intención de monitorear de la sobrevida, lo que disminuye la certeza de la información.

Dentro de las fortalezas, es un estudio que aporta las características poblacionales en nuestro centro, acorde a las sugerencias realizadas en guías de atención oncológica donde se debe ajustar el manejo de los pacientes de acuerdo

a la disponibilidad de recursos en la institución, dado el análisis de las características de la población da oportunidad a la realización de estudios con análisis de atención más detallada.

Conclusiones

En los pacientes con Cáncer de Próstata metastásico atendidos en el servicio de oncología médica, en el CMN "20 de noviembre" la mediana supervivencia global fue de 65.8 meses, la importancia de contar con datos locales de las características de la población y además los esquemas de tratamiento, secuencias y supervivencia de los pacientes con los mismos, radica en que va a generar información valiosa que permite identificar en que puntos se puede intervenir de manera temprana, como por ejemplo continuar con la concientización de la población para un diagnóstico más temprano, envío a valoración por oncología y el inicio de tratamientos efectivos. En la población estudiada la mediana supervivencia fue de 65.8 meses que apoya lo anterior.

Con el desarrollo cada día de nuevos esquemas de tratamiento para esta población, es importante conocer que pacientes pueden beneficiarse de los mismos y el primer paso es contar con una adecuada caracterización de nuestra población, razón por la cual se realizó este estudio buscando conocer mejor a nuestros pacientes con Cáncer de Próstata y la manera como se están tratando.

Perspectivas

El presente estudio no cuenta con un muestreo significativo para considerarse una representación adecuada de nuestra población con Cáncer de Próstata por lo que se tiene como intención poder corroborar más datos disponibles para poder ampliar dicha población y poder realizar análisis más representativos con respecto a las líneas de tratamiento recibidas por los pacientes y su impacto en los desenlaces oncológicos.

Bibliografía

1. National Comprehensive Cancer Network. (2024). Prostate Cancer (Version 3.2024). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
2. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN [Internet]. 2024: New Global Cancer Data [Internet]. 2024. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?key=total>
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* (2022) 72(1):7–33.
4. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "Docetaxel era": Data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* (2015) 67(6):1028–38.
5. Ozono S, Tsukamoto T, Naito S, Horie S, Ohashi Y, Uemura H, et al. Efficacy and safety of 3-month dosing regimen of degarelix in Japanese subjects with prostate cancer: A phase III study. *Cancer Sci* (2018) 109(6):1920–9.
6. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-On-Prostate-Cancer.
7. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2013) 14(2):149–58.
8. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: Impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* (2016) 70 (2):256–62.
9. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* (2018) 36(11):1080–7.
10. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*

(2016) 387(10024):1163–77.

11. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* (2019) 30(12):1992–2003.
12. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a cochrane review. *BJU Int* (2019) 124(3):370–2.
13. Fizazi K, Tran NamPhuong, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60.
14. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2019) 20(5):686–700.
15. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* (2017) 377(4):338–51.
16. Matsubara N, Chi KN, Ozguroglu M, Rodriguez-Antolin A, Feyerabend S, Fein L, et al. Correlation of prostate-specific antigen kinetics with overall survival and radiological progression-free survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with abiraterone acetate plus prednisone or placebo added to androgen deprivation therapy: Post hoc analysis of phase 3 LATITUDE study. *Eur Urol* (2020) 77(4):494–500.
17. Baciarello G, Ozguroglu M, Mundle S, Leitz G, Richarz U, Hu P, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: A post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. *Eur J Cancer* (2022) 162:56–64.
18. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* (2019) 381(2):121–31.
19. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* (2019) 37(32):2974–86.

20. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31.
21. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, et al. Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES Post hoc analyses. *J Urol* (2021) 205(5):1361–71.
22. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ, et al. Effect of enzalutamide plus androgen deprivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: An analysis of the ARCHES randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Eur Urol* (2020) 78(4):603–14.
23. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* (2019) 381(1):13–24.
24. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: Analysis of pain and fatigue in the phase 3 TITAN study. *J Urol* (2021) 206(4):914–23.
25. Uemura H, Arai G, Uemura H, Suzuki H, Iijima K, Nishimura K, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup analysis of the randomized, double-blind, placebocontrolled phase 3 TITAN study. *Int J Urol* (2021) 28(3):280–7.
26. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* (2021) 39(20):2294–303.
27. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized. Double-Blind, Phase III TITAN Study abstract 2022;39:2294–304.
28. Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T. L., Ulys, A., Vjaters, E., Polyakov, S., et al. (2019). Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 380 (13), 1235–1246. doi:10.1056/NEJMoa1815671.

29. Jian T, Zhan Y, Hu K, et al. Systemic triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 13:955925.
30. Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):5000.
31. Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, et al. A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5): S1283–346.
32. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399: P1695–707.
33. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386:1132–42.
34. Fallara G, Robesti D, Nocera D, et al. Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 110 (2022) 102441.
35. Agarwal N, Mundle S, Dearden L, Potluri RC, Nair S, Mehra M. Use and outcomes in men with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) treated with docetaxel in addition to androgen deprivation therapy

- (ADT): Analysis of real-world data in the United States (US). *J Clin Oncol* 2020;38: e19322–e19322. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e19322.
36. Ke X, Lafeuille M-H, Romdhani H, Kinkead F, Francis PSJ, D'Andrea D, et al. Treatment patterns in men with metastatic castration sensitive prostate cancer (mCSPC) in the United States (US). *J Clin Oncol* 2020;38: e19131–e19131. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e19131.
37. Gedeberg R, Garmo H, Thellenberg-Karlsson C, Fallara G, Styrke J, Franck Lissbrant I, et al. Time on treatment with abiraterone in men with de novo metastatic castration sensitive prostate cancer: a drug utilization study. *Acta Oncol* 2022;61(3):328–32.
38. Roy S, Sayyid R, Saad F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Receptor Axis-targeted Therapy and Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-analysis. *European Urology Oncology* 2022; (5): 494-502.
39. Kostos L, Murphy D, Azad A. Double or Triple Trouble in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer? *European Urology Oncology* 2022; (5): 503-504.
40. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–1512. doi:10.1056/NEJMoa040720
41. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X

42. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995–2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618
43. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506
44. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
45. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091–1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322
46. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345–2357. doi:10.1056/NEJMoa2022485
47. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene alteration. *Am J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763–3772. doi:10.1200/JCO.20.01035
48. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(49):5501–5511. doi:10.1038/onc.2013.206

49. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2017;35(27):3097–3104. doi:10.1200/JCO.2017.73.9987
50. Smith MR, Cook R, Lee KA, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077–2085. doi:10.1002/cncr.25762
51. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *Am J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800–3806. doi:10.1200/JCO.2012.44.6716
52. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2197–2206. doi:10.1056/NEJMoa2003892
53. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol*. 2021;79(1):150–158. doi:10.1016/j.eururo.2020.08.011
54. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1040–1049. doi:10.1056/NEJMoa2001342
55. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer update. *Eur Urol*. 2022; 79:243–262.

56. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. NCCN guidelines insights: prostate cancer, version 1.2021. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;19(2):134–143. doi:10.6004/jnccn.2021.0008
57. Kumar J, Jazayeri SB, Gautam S, et al. Comparative efficacy of apalutamide darolutamide and enzalutamide for treatment of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol*. 2020;38(11):826–834. doi:10.1016/j.urolonc.2020.03.022
58. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(11):1892–1900. doi:10.1007/s10147-020-01777-9
59. Hird AE, Magee DE, Bhindi B, et al. A systematic review and network meta-analysis of novel androgen receptor inhibitors in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(5):343–350. doi:10.1016/j.clgc.2020.02.005