



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA POSITIVOS A RECEPTORES
DE ANDRÓGENOS AR-V7.”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN

UROLOGÍA

PRESENTA

Jesús Guillermo Medrano Leos

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Julio César Ocadiz Márquez

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------------|----|
| Resumen..... | 4 |
| Marco Teórico..... | 5 |
| Justificación..... | 14 |
| Planteamiento del problema..... | 14 |
| Pregunta de investigación..... | 14 |
| Objetivos | 15 |
| Hipótesis..... | 15 |
| Material y métodos..... | 16 |
| Criterios de selección..... | 16 |
| Tamaño de muestra,,..... | 17 |
| Descripción general del estudio..... | 18 |
| Operacionalización de variables..... | 19 |
| Análisis estadístico..... | 23 |
| Consideraciones éticas..... | 24 |
| Cronograma de actividades..... | 25 |
| Resultados..... | 26 |
| Discusión..... | 30 |
| Conclusiones..... | 31 |
| Referencias bibliográficas..... | 32 |
| Anexo..... | 35 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------|--|
| ADN | Ácido Desoxirribonucleico |
| Ao | Andrógenos |
| APE | Antígeno Prostático Específico |
| ARNm | Acido Ribonucleico Mensajero |
| AR-V7 | Variante de Receptores de Andrógenos tipo 7 (por sus siglas en inglés) |
| CP | Cáncer de Próstata |
| CPM | Cáncer de Próstata Metastásico |
| CPHR | Cáncer de Próstata Hormonorresistentes |
| CPHS | Cáncer de Próstata Hormonosensible |
| DHT | Deshidrotestosterona |
| FSH | Hormona Foliculoestimulante |
| GnRH | Hormona Liberadora de Gonadotropinas |
| Gy | Gray |
| Hsp | Proteínas de choque térmico |
| LH | Hormona Luteinizante |
| LHRH | Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante |
| RA | Receptores de Andrógenos |
| VR | Variantes de Receptores |

RESUMEN

Título: “Supervivencia global y libre de progresión a 5 años en pacientes con Cáncer de Próstata positivos a receptores de andrógenos AR-V7”.

Antecedentes. El cáncer de próstata es la neoplasia del género masculino más común en México con alta mortalidad, en Estados Unidos de América es considerada la segunda causa de muerte. En el mundo se reporta como la segunda neoplasia más común en hombres.

El adenocarcinoma de próstata es la variante histológica más frecuente que se origina del epitelio acinar y/o ductal de la próstata, su comportamiento clínico dependerá de la diferenciación glandular y la anaplasia. El tratamiento se realiza en base al estadio clínico y estado general del paciente entre otras consideraciones, el cual puede ser curativo, tratable o paliativo. El desarrollo del cáncer de próstata está asociado con la presencia de los receptores de andrógeno. Existen diversas variantes de dichos receptores, la más frecuente y representativa es la AR-V7, las cuales al estar presentes se relacionan con una progresión de la enfermedad más rápida, una supervivencia más corta en pacientes con enfermedad metastásica y un peor pronóstico.

Objetivo: Comparar la supervivencia global y libre de progresión a 5 años en pacientes con Cáncer de Próstata con receptores de andrógenos AR-V7 positivos y negativos.

Materiales y Métodos: El presente es un estudio retrospectivo, transversal y comparativo, en el cual, se identificarán los diferentes factores asociados a la supervivencia global y libre de progresión. Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes pertenecientes al servicio de Urología del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social a quienes se les realizó biopsia transrectal de próstata y resultaron con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata durante el año 2011.

MARCO TEÓRICO

Generalidades del Cáncer de Próstata

El Cáncer de Próstata (CP) es la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial, en el 2012 se registró una incidencia de 14.8% (1 094 916 nuevos casos) y es la segunda casusa de muerte por cáncer en los hombres americanos¹. En 2016 se estima que 180 890 hombres serían diagnosticados con CP y 26 120 morirán por esta enfermedad².

En México el CP es la neoplasia maligna de género masculino más frecuente, de acuerdo a las estadísticas de GLOBOCAN, hasta el 2012 existe una incidencia de 21.4% (14 016 casos) y una mortalidad de 16.5% (6367 casos) y representa una prevalencia a 5 años de 29.7% (41 088)¹.

El adenocarcinoma de próstata es la variante histológica mas frecuente del CP, representa más del 90% de los tumores de próstata, otras variantes menos comunes son tumores con: diferenciación neuroendocrina, mucinoso, sarcomatoide, células en anillo, etc³.

El adenocarcinoma de próstata es una tumor maligno que se origina del epitelio acinar y/o ductal de la próstata, su comportamiento clínico dependerá de la diferenciación glandular y la anaplasia⁴.

Desde el punto de vista etiológico, se considera que el CP es una enfermedad multifactorial, en la que participan agentes hormonales, étnicos, ambientales, etc. Además, influye la carga genética, ya que se ha reportado un incremento en el riesgo 3 veces mayor respecto a la población general, en pacientes con familiares de primer grado que hayan padecido la enfermedad, especialmente entre más jóvenes se hayan diagnosticado⁴.

El Antígeno Prostático Específico (APE), como marcador tumoral, ha demostrado una gran utilidad en el tamizaje y diagnóstico temprano. Se considera sospechoso de cáncer, aquellos valores séricos mayores a 4 ng/mL. En pacientes con APE

elevado, está indicada una biopsia transrectal guiada por ultrasonido. Se ha sugerido tomar un mínimo de doce biopsias, incluyendo el ápex, la porción media y la base⁵.

La escala de Gleason es un sistema para la clasificación histológica del adenocarcinoma de próstata (anexo 1), el puntaje es la suma de los dos patrones más comunes del crecimiento del tumor. Cada patrón estructural se califica del 1 al 5, siendo el primero el más diferenciado y el último el menos diferenciado⁶.

Resumen del tratamiento del Cáncer de Próstata

Existen diversos tratamientos para el CP:

1. Prostatectomía radical: Implica la extirpación total de la próstata entre la uretra y la vejiga, además de las vesículas seminales con márgenes negativos, puede realizarse linfadenectomía pélvica bilateral según el caso.
2. Radioterapia: Es un método que produce rupturas en el ADN de las células neoplásicas, por medio de radiación ionizante, impidiendo su proliferación e induciendo apoptosis.
3. Terapia hormonal: El mecanismo de acción se basa en suprimir la secreción de los andrógenos testiculares o en inhibir la acción de los andrógenos (Ao) circulantes a nivel de los receptores en las células de la próstata ya que éstas son fisiológicamente dependientes de andrógenos para su crecimiento, función y proliferación. Puede ser quirúrgica o médica.
 - Castración quirúrgica: la orquiectomía bilateral consiste en la remoción total o subscapular de ambos testículos
 - Castración médica: tiene como principio la aplicación de los siguientes medicamentos:
 - Estrógenos: la administración a dosis altas interrumpe la producción de testosterona, con respuestas comparables a la orquiectomía

bilateral (dietilelbestrol DES)

- Agonistas de LHRH: actúan disminuyendo la liberación de la LH por regulación negativa de los receptores de GnRH (goserelina, buserelina, leuprorelina)
- Antagonistas de LHRH: actúan en forma competitiva con los receptores de LHRH en el hipotálamo, generando una disminución de LH, FSH y niveles de testosterona. (abiraterona, degarelix).
- Antiandrógenos: compiten con la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) a nivel del receptor de andrógeno (RA) en el núcleo de la célula prostática promoviendo su apoptosis e inhibiendo el crecimiento del CP. Existen esteroideos (acetato de ciproterona, acetato de megestrol) y no esteroideos (nilutamida, flutamida, bicalutamida).

4.- Quimioterápicos: La familia de los taxanos (docetaxel y cabazitaxel) actúan estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización.

La selección del tratamiento se basa en el grupo de riesgo del paciente de acuerdo a los criterios de D'Amico (anexo 2)

1. Riesgo bajo: Se contemplan cualquiera de las siguientes opciones
 - Vigilancia activa: la cual consiste en una observación estricta y sistemática, indicada en aquellos pacientes con menor riesgo de progresión y esperanza de vida mayor a 10 años
 - Prostatectomía radical: considerada como tratamiento curativo local, está indicada en pacientes con esperanza de vida mayor de 10 años.
 - Radioterapia externa: a dosis total de 74-80 Gy
2. Riesgo Intermedio: Se pueden utilizar:
 - Prostatectomía radical: en pacientes con esperanza de vida mayor de 10 años.

- Radioterapia externa: a una dosis total de 76-80 Gy en combinación con terapia hormonal a 4-6 meses
3. Riesgo Alto: Se consideran las siguientes alternativas
- Prostatectomía radical: Sólo en pacientes muy seleccionados con CP localmente avanzado.
 - Radioterapia externa: En pacientes con CP localizado a dosis de 76-80Gy en combinación con terapia hormonal durante 2 – 3 años.
 - Terapia hormonal monoterapia: en pacientes sintomáticos que no quieren o no pueden recibir ningún tratamiento local
4. Paciente con metástasis:
- Terapia hormonal: se ofrece castración quirúrgica o médica.
 - La Prostatectomía radical o radioterapia externa no están indicados.
5. Castración resistente: Se considera cuando los niveles séricos de testosterona son menores a 50 ng/dL o menores a 1.7nmol/L mas alguno de los siguientes parámetros:
- Progresión bioquímica: 3 aumentos consecutivos del APE con una semana de diferencia, que dan lugar a dos incrementos de 50% con respecto al nadir con un APE >2ng/mL.
 - Progresión radiográfica: la aparición de dos o más lesiones nuevas en el gamagrama óseo o aumento en las lesiones de tejidos blandos usando los criterios de RECIST.
- El tratamiento consiste en abiraterona, docetaxel, enzalutamida o radio-223, los cuales son medicamentos que han demostrado impacto en la sobrevida global².

Introducción y estructura bioquímica de los Receptores de Andrógenos

El Receptor de Andrógenos (RA) constituye una proteína de 110 kDa, que forma parte de la súper familia de los receptores nucleares. En esta familia encontramos seis subgrupos de receptores (receptor de estrógenos, de hormonas adrenales, de hormonas tiroideas, de andrógenos, del ácido retinoico, y de vitamina D)⁷.

El RA tiene cuatro dominios funcionales:

1. El *dominio NH₂-terminal* (NTD), encargado de la activación transcripcional, comprende 60% de las proteínas de los RA.
2. El *dominio de unión a DNA* (DBD), localizado en la parte central de la molécula del RA, su función es reconocer secuencias consenso específicas del DNA.
3. El *dominio de unión al ligando* (LBD), el cual regula la interacción entre el RA y las proteínas de choque térmico (Hsp) e interactúa con el dominio NTD, facilitando la unión del andrógeno. Lo que permite la entrada del complejo ligando receptor en el núcleo con la posterior transcripción y regulación de los genes relacionados con los andrógenos.
4. La *región bisagra*, encargada de unir a los dominios LBD y DBD y de regular la unión al DNA, la translocación nuclear y la transactivación del RA⁸.

En ausencia de Ao, el RA se encuentra inactivo en el citoplasma, unido a proteínas de choque térmico (Hsp70 y Hsp90) formando un complejo dinámico. En presencia de Ao se produce la disociación del receptor a las Hsp y la unión a los Andrógenos, con posterior dimerización del receptor, formando homodímeros que se translocan al núcleo y posterior unión al ADN en los elementos de respuesta a la hormona, para facilitar la transcripción o no de los genes regulados por los Ao⁷.

Variantes de los Receptores de Andr6genos

Las mutaciones o variantes asociadas con el CP llevan a una hiperactividad del receptor mediante la capacidad del RA mutado para *responder 'promiscuamente'* a ligandos distintos de los andr6genos testiculares cl6sicos⁷.

Las variantes de los RA en el CP fueron descritas por primera vez por Dehm y cols en la Cl6nica Mayo en 2008. (22). Hu y cols en el hospital John Hopkins confirmaron la presencia de las variantes de los RA, (particularmente AR-V1 y AR-V7) en muestras de pacientes, en los cuales se observ6 que su expresi3n fue 20 veces mayor en los casos de C6ncer de Pr6stata Metast6sico (CPM) que en los de C6ncer de Pr6stata Hormonosensible (CPH)⁹.

Las consecuencias funcionales m6s frecuentes de mutaciones aisladas del RA en el CP metast6sico es adquirir la capacidad de los antiandr6genos y andr6genos suprarrenales para actuar como agonistas del RA. Las mutaciones del RA que le confieren un aumento de la sensibilidad a los andr6genos suprarrenales, han sido identificados hasta en el 30 % del CP metast6sico estudiados⁷.

Teor6as del desarrollo de hormonorresistencia

La mayor6a de los pacientes que reciben los tratamientos de deprivaci3n androg6nica, presentan una mejor6a despu6s de un tiempo, sin embargo, el efecto de la terapia hormonal es temporal y el c6ncer, que en un principio era dependiente de andr6genos, se hace independiente de 6stos, ya que no son tratamientos curativos. Esto significa que la presencia de los andr6genos para estimular la proliferaci3n celular ya no es necesaria, reapareciendo la enfermedad de forma m6s agresiva en un per6odo de 12 a 18 meses (en promedio)¹⁰.

Existen diversas teor6as en relaci3n al desarrollo de la hormonorresistencia. Una de ellas ha postulado la presencia de forma inicial de clones de c6lulas hormonorresistentes junto con c6lulas hormonosensibles en el mismo tumor,

produciéndose una selección de las primeras tras la deprivación androgénica. El tiempo hasta la hormono-independencia vendría condicionado por el porcentaje inicial de células hormonorresistentes en el tumor primario. Otro posible mecanismo de producción de la hormonorresistencia sería la transformación de células inicialmente hormonosensibles, en células hormonorresistentes gracias a modificaciones moleculares de las mismas. Dentro de estas modificaciones están la amplificación del RA, el aumento de sensibilidad del RA, aumento de la concentración de andrógenos a nivel prostático por un aumento de la expresión de la enzima convertidora de la DHT, la aparición de mutaciones del RA y la activación del RA por ligandos no androgénicos¹¹.

La sobreexpresión del RA es más evidente conforme el cáncer es más independiente de la presencia de los andrógenos, observándose una mayor síntesis del ARNm para el RA. Debido a esta amplificación, las células neoplásicas pueden proliferar en un ambiente con concentraciones bajas de andrógenos¹².

A través de muestras de tejido prostático humano se ha observado que la amplificación del RA rara vez se presenta en los pacientes con CP primario que aún no han sido tratados con hormonoterapia (0-5%), sin embargo, la amplificación aumenta en un 20 a 30% en el CPHR⁸

A través de técnicas de hibridación *in situ*, se encontró que en el CP independiente de andrógenos, con amplificación del RA, expresaron mayores niveles del ARNm para el RA, lo cual podría traducirse a mayores niveles de la proteína, comparado con el CP primario que no ha sido tratado. También, usando técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), se reportó que en todos los CP independientes de andrógenos estudiados tuvieron un incremento en la expresión del ARNm para el RA comparado con las muestras de Hiperplasia Prostática Benigna por lo que se cree que estas mutaciones pueden jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad¹³.

Veldscholte y colaboradores fueron los primeros en dar a conocer que las mutaciones en el dominio LBD del RA, en las células del cáncer de próstata, permitían la activación del receptor por ligandos no androgénicos². Existen indicios que aportan distintos mecanismos moleculares por los que las células prostáticas tumorales escapan del control apoptótico que inicialmente produce la privación androgénica. En la mayoría de estos mecanismos de hormonorresistencia está implicado de forma directa o indirecta el RA¹¹.

Las alteraciones moleculares relacionadas con los RA, como sobreexpresión o aumento en su función, mutaciones de LBD son comunes en CPHR y permite que continúen funciones a pesar de la reducción o alteración de los ligandos. El patrón de expresión y la función independiente de andrógenos de estas variantes pueden explicar parte del mecanismo del CPHR y pueden impactar el manejo de los pacientes con CP avanzado¹⁴.

El periodo durante el cual el tumor prostático es controlado mediante manipulación hormonal va a depender, entre otros factores, de la diferenciación celular del tumor, de la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y de la realización previa de algún tratamiento con intención curativa (cirugía radical o radioterapia)¹¹.

El impacto clínico de la presencia de AR-V7

Se han reportado aproximadamente 22 variantes de RA, varios estudios retrospectivos han sugerido que AR-V7 es la más frecuentemente observada y la más detectada en el ARNm en pacientes con CPHR. Su presencia se relaciona con una progresión de la enfermedad más rápida y una supervivencia más corta en pacientes con enfermedad metastásica¹⁵.

La variante AR-V7 es la única que puede ser detectada en tejidos tanto por Western blot como por inmunohistoquímica; usando el anticuerpo monoclonal de ratón específico para AR-V7. Puede ser detectada dicha variante tanto en tejidos

de CPHS y CPHR (26). La expresión de AR-V7 fue significativamente mayor en CPHR que en CPHS ($P < 0.0001$). Siendo 20 veces más frecuente al compararlo con hormonosensibles. Esta elevación de AR-V7 está asociada con peor evolución clínica¹⁶.

Existen estudios que muestran que la expresión elevada de AR-V7 está asociada a recurrencia temprana después de prostatectomía radical en enfermedad localizada¹⁰.

Otros reportes han demostrado que la variante AR-V7 confiere resistencia a enzalutamida y a abiraterona¹⁷. El CPM que recurre después de castración o bloqueo androgénico, se relaciona con un mal pronóstico¹⁸.

A pesar de que los niveles de andrógenos estén disminuidos en pacientes CPHR, la progresión que ocurre se relaciona con los niveles aumentados de los RA, su activación y la expresión de los genes que regulan los RA¹⁸.

La presencia de AR-V7 en células tumorales circulantes está asociado con menor respuesta en el APE, menor supervivencia libre de progresión y menor supervivencia en general comparada con pacientes AR-V7 negativos¹⁹. La progresión del CP es dependiente de la señalización y transcripción en el RA, por lo que la estrategia terapéutica en la investigación del CP está encaminada para inhibir dichos mecanismos¹⁰.

El tiempo promedio para la progresión del APE después del tratamiento con enzalutamida o abiraterona fue de 1.3 – 1.4 meses en los pacientes positivos a AR-V7 en comparación a 5.3 – 6.1 meses en AR-V7 negativos. Así también se asocian los AR-V7 positivos con una sobrevida menor²⁰.

JUSTIFICACIÓN

El CP es la neoplasia maligna en hombres más común en nuestro país con una alta tasa de mortalidad, por lo que se considera un problema de salud pública. Los

estudios actuales se enfocan en encontrar vías moleculares que pueden ayudar en su comprensión, tratamiento y pronóstico.

Los receptores de andrógenos han tomado relevancia en el tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata. Se han descrito diversas variantes de receptores de andrógenos en diferentes poblaciones.

En México existe poca información que relacione la presencia de las variantes de receptores de andrógenos tipo AR-V7 con supervivencia global y libre de enfermedad, por lo que es importante la realización de trabajos de esta naturaleza que pueden tener un impacto en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta patología tan frecuente.

Los resultados de esta investigación acerca de los AV-R7, podrían plantear nuevas líneas de investigación a mediano y largo plazo sobre su utilidad como marcadores pronóstico o sentar las bases para desarrollo de terapias blanco.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra población no se conoce la frecuencia de las variantes de RA, en especial la tipo AR-V7 y el impacto que ésta tiene en el pronóstico del cáncer prostático.

El Centro Médico Nacional La Raza es un hospital de referencia para diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la supervivencia global y libre de progresión a 5 años en pacientes con Cáncer de Próstata positivos a receptores de andrógenos AR-V7?

OBJETIVOS

General: Comparar la supervivencia global y libre de progresión a 5 años en pacientes con Cáncer de Próstata con receptores de andrógenos AR-V7 positivos y negativos.

Específicos:

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con
- cáncer de próstata.

- Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con cáncer de próstata.

- Describir la frecuencia de los receptores de andrógeno tipo AR-V7 en una muestra de pacientes a quienes se les realizaron biopsias transrectales de próstata mismas que resultaron positivas a cáncer y que se tiñeron por medio de inmunohistoquímica.

- Estimar la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata AR-V7 positivos.

- Estimar la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata AR-V7 negativos.

HIPÓTESIS

La supervivencia global y libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata con receptores de andrógenos AR-V7 positivos es menor en relación a los pacientes con cáncer de próstata con receptores de andrógenos AR-V7 negativos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio de cohorte

Diseño de estudio: Retrospectivo, Analítico, Observacional, Transversal

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Lugar: Servicio de Urología del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Población de estudio:

- Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social mayores de 50 años y menores de 80 años.
- A quienes se les practicó biopsia transrectal de próstata y resultaron con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata durante el año 2011.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata
- Pacientes mayores de 50 años y menores de 80 años
- Expectativa de vida mayor de 5 años.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con cáncer de próstata diferente del adenocarcinoma de próstata

Criterios de Eliminación:

- Pacientes en los que no se encontró el expediente clínico o estuvo incompleto.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra se realizará a conveniencia e incluirá a todos los sujetos del género masculino, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social adscritos al Centro Médico Nacional La Raza, mayores de 50 años y menores de 80 años que se les practicó biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido y resultaron con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata durante el año 2011.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes mayores de 50 años y menores de 80 años, atendidos en el Centro Médico Nacional La Raza que cuenten con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata realizado a partir de Biopsias Transrectales de Próstata, durante todo el año del 2011, su seguimiento y vigilancia hasta el 31º de diciembre del 2016, es decir, por un periodo de 5 años.

La tinción de inmunohistoquímica se realizará en cortes de tejidos embebidos en parafina, los cortes histológicos de 2 a 3 micras de grosor, se colocarán sobre laminillas silanizadas, se desparafinarán e hidratarán; la recuperación antigénica se llevará a cabo con citrato de sodio y ácido etilendiaminotetracético (EDTA), de acuerdo a los requerimientos de cada anticuerpo, durante 10 minutos, en olla express, a 90°C; se enjuagará con agua destilada y se colocará en peroxidasa por 5 minutos y se colocará en TBS durante 1 o 2 minutos. Se colocará el anticuerpo primario AR-V7 dilución 1:100 y se incubará durante 45 minutos. Posteriormente se enjuagará con TBS por 5 minutos. El sistema de detección a utilizar será biotina-estreptavidina, diez minutos con biotina, enjuague posterior con TBS por 5 minutos, 10 minutos con estreptavidina, enjuague con TBS por 5 minutos.

Para el revelado de la reacción se utilizará diaminobenzidina, en dilución 1:10, durante algunos minutos, con enjuague posterior en agua corriente. El contraste de la inmunotinción se hará con hematoxilina y deshidratación posterior, para su cobertura con los portaobjetos.

Se recabará la información en un formato de recolección de datos (anexo 3). Se registrarán en una base de datos los factores demográficos de los pacientes y se realizará el análisis estadístico.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Variable | Tipo de Variable | Definición Conceptual | Categoría | Unidad de Medición |
|-----------------------------------|-------------------------|---|--------------------------------|---------------------------|
| Supervivencia Global | Dependiente | Resultado de estimación de supervivencia (vivos al final del estudio) por método estadístico. | Cuantitativa discreta | Porcentaje |
| Supervivencia Libre de progresión | Dependiente | Estimación de supervivencia de pacientes, quienes no presentación datos de tumor al final del estudio, por método estadístico . | Cuantitativa discreta | Porcentaje |
| Estado vital actual | Dependiente | Estado del paciente, vivo o muerto al momento de la observación. | Cualitativa nominal dicotómica | Vivo Muerto |
| Progresión tumoral | Dependiente | Evidencia radiológica, bioquímica o clínica de aumento de carga tumoral | Cualitativa nominal dicotómica | Presente Ausente |
| Tiempo para progresión | Dependiente | Tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico hasta un aumento en la carga tumoral | Cuantitativa ordinal | Meses |
| Tiempo de supervivencia | Dependiente | Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o última consulta | Cuantitativa ordinal | Meses |
| Edad | Independiente | Años transcurridos desde el nacimiento. | Cuantitativa discreta | Años |

| | | | | |
|--|---------------|--|--------------------------------|---|
| Antecedente de familiar con cáncer de próstata | Independiente | Familiar de primer o segundo grado con diagnóstico de cáncer de próstata. | Cualitativa nominal dicotómica | Presente Ausente |
| Antígeno Prostático Específico inicial | Independiente | Niveles séricos del marcador tumoral específico para adenocarcinoma al momento del diagnóstico. | Cuantitativa continua | Nanogramos por mililitro |
| Tacto rectal sospechoso de CP | Independiente | Exploración digital transrectal de la próstata sugestiva de malignidad previo a biopsia transrectal de próstata. | Cualitativa nominal dicotómica | Presente Ausente |
| Fecha de diagnóstico oncológico | Independiente | Mes y año en que se obtuvo el resultado de patología. | Cualitativa ordinal | Mes y año |
| Clasificación Gleason | Independiente | Suma de los dos patrones histológicos más comunes de crecimiento del CP | Cualitativa nominal politómica | (3+3) (3+4) (3+5) (4+3) (4+4) (4+5) (5+3) (5+4) (5+5) |
| Estadio Clínico | Independiente | Estadificación anatomopatológica del cáncer de próstata la cual mide su extensión. | Cualitativa nominal politómica | Estadio I Estadio IIA Estadio IIB Estadio III Estadio IV |

| | | | | |
|---|------------------------|---|---|---|
| <p> Criterios de D'amico </p> | <p> Independiente </p> | <p> Clasificación de grupos de riesgo para desarrollo de metástasis </p> | <p> Cualitativa nominal politómica </p> | <p> Bajo Intermedio Alto </p> |
| <p> Variantes de receptores de andrógenos tipo AR-V7 </p> | <p> Independiente </p> | <p> Tinción positiva por medio de inmunohistoquímica para receptores tipo AR-V7. </p> | <p> Cualitativa nominal dicotómica </p> | <p> Presente Ausente </p> |
| <p> Fecha de última consulta médica </p> | <p> Independiente </p> | <p> Mes y año en que acudió a consulta médica por última vez. </p> | <p> Cualitativa ordinal </p> | <p> Mes y año </p> |
| <p> Antígeno Prostático Específico final </p> | <p> Independiente </p> | <p> Niveles séricos de APE registrados en la última consulta médica </p> | <p> Cuantitativa continua </p> | <p> Nanogramos por mililitro </p> |
| <p> Cáncer de Próstata Metastásico al diagnóstico </p> | <p> Independiente </p> | <p> Extensión extraprostática al momento del diagnóstico histopatológico </p> | <p> Cualitativa nominal dicotómica </p> | <p> Presente Ausente </p> |
| <p> Tratamiento*** 1ª Línea </p> | <p> Independiente </p> | <p> Primera terapéutica ofertada al paciente </p> | <p> Cualitativa nominal politómica </p> | <p> Radiación, Prostatectomía radical, Análogos LH-RH, Antiandrogénos. </p> |

| | | | | |
|-------------------------|---------------|--|--------------------------------------|--|
| Tratamiento 2ª Línea | Independiente | Tratamiento médico o quirúrgico empleado a pacientes refractarios | Cualitativa nominal dicotómica | Inhibidor esteroideogé nesis (ketoconazo l), Orquiectomí a bilateral |
|-------------------------|---------------|--|--------------------------------------|--|

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos se expresarán en porcentajes, medias, rangos, medianas y desviación estándar.

Se realizara análisis de supervivencia con curvas de Kaplan Meier y se comparara la supervivencia de los diferentes grupos con la prueba de Log-Rank

El análisis de datos se realizará utilizando el programa statistical package for the social sciences (SPSS) versión 21.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se considera una investigación sin riesgo para el paciente, ya que no hay intervención para la realización del estudio. Este protocolo toma en cuenta la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica y referente a la investigación para la salud, así como las normas éticas nacionales.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma confidencial los datos obtenidos. Los mecanismos de seguridad para mantener los aspectos éticos de este estudio son:

1. Revisión de este protocolo por los comités de investigación y ética del Instituto Mexicano del Seguro Social
2. Se pondrá a disposición del Comité de Ética y de investigación toda la información obtenida en este estudio.
3. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como de la identidad de los pacientes. Los datos de identificación de los participantes se codificarán, asignando un número de participación consecutivo. La información de identificación y la relación de los números de identificación y los datos obtenidos serán conocidos por los investigadores participantes y serán preservados confidencialmente en medios electrónicos.
4. No se cobró por el estudio, ni hubo coerción para la participación en este estudio.
5. Los investigadores responsables no tienen conflictos de intereses para la realización de este estudio ni para su publicación.

Consentimiento informado

El presente estudio no requiere consentimiento informado

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (2017)

Supervivencia global y libre de progresión a 5 años en pacientes con Cáncer de Próstata positivos a receptores de andrógenos AR-V7 positivos

| Actividad | Marzo Abril | Mayo Junio | Julio Ago | Sept Oct | Nov Dic | Enero Feb (2018) |
|---------------------------------------|----------------|---------------|--------------|-------------|------------|------------------------|
| Revisión de la bibliografía | | | | | | |
| Elaboración del marco teórico | | | | | | |
| Redacción del protocolo | | | | | | |
| Revisión y autorización del protocolo | | | | | | |
| Recopilación de datos | | | | | | |
| Análisis de datos | | | | | | |
| Elaboración de informe final | | | | | | |

Análisis estadístico

La distribución de las variables continuas fue normal para la edad ($p=0.062$) según la prueba de Kolmogorv-Smirnov; la variable niveles séricos de APE no tiene distribución normal ($p<0.001$) según la misma prueba; sin embargo por el número de sujetos se supone distribución normal siguiendo el teorema de tendencia central.

Las variables numéricas se describen como media y la desviación estándar, y se comparan entre grupos mediante la prueba de t para muestras independientes.

Las variables nominales se describen como valor absoluto y porcentaje, y se comparan entre grupos mediante la prueba de chi cuadrada.

El análisis de supervivencia para sobrevida global y libre de progresión se realizó mediante la prueba de Kaplan Meier y se compararon los grupos mediante la prueba de log Rank.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 22, y se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En la muestra total de 123 sujetos con diagnóstico de cáncer de próstata, en 49 se reportaron receptores AR V7 positivos, que corresponde a una prevalencia de 39.8%, en el caso de la progresión tumoral y los casos de defunción ambos con un prevalencia de 22.8% (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia estimada de presencia de receptores AR V7, progresión o defunción

| | N | Prevalencia (I.C.95%) |
|-------------------------------|----------|------------------------------|
| Presencia de receptores AR V7 | 49 | 39.8% (31% –48%) |
| Progresión tumoral | 28 | 22.8% (15% – 30%) |
| Defunción | 28 | 22.8% (15% – 30%) |

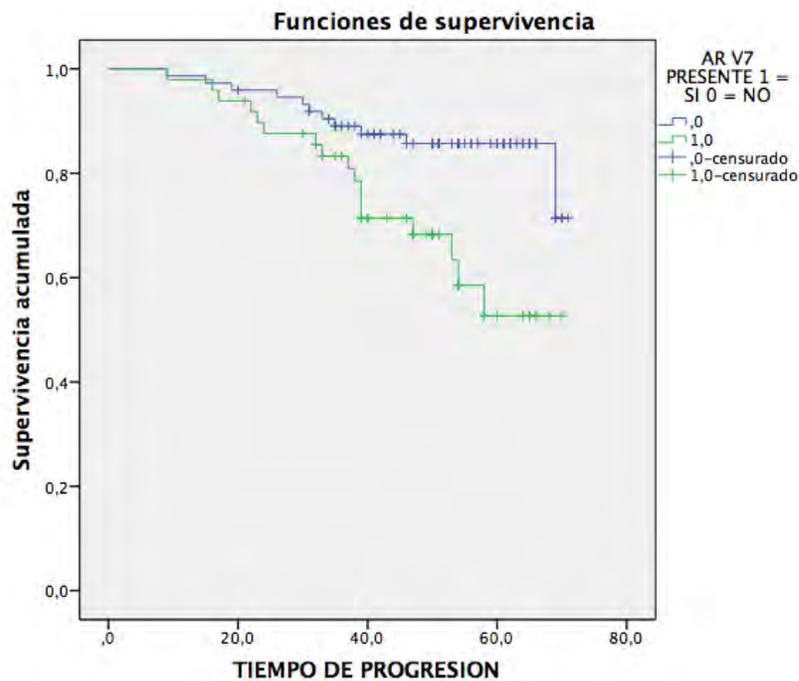
En cuanto al análisis bivariado se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con receptores positivos y los que no los tenían en las siguientes variables estado actual (vivo / muerto), progresión de la enfermedad, clasificación de Gleason y estadio clínico. (Tabla 2)

Tabla 2. Características socioeconómicas, clinicopatológicas y bioquímicas de los sujetos con cáncer de próstata.

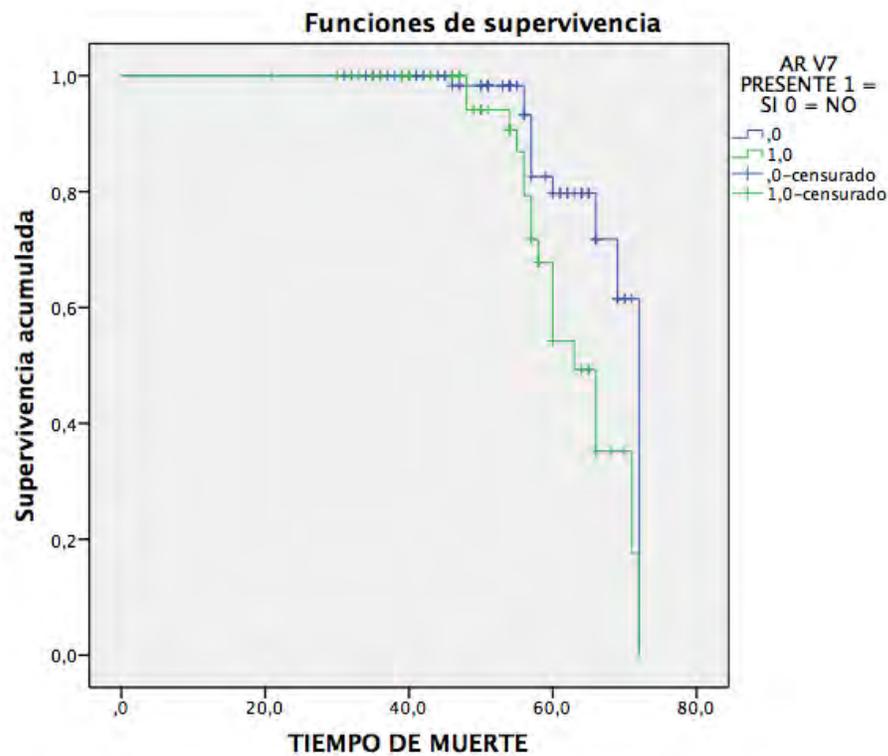
| Variables | | Presencia de receptores | | <i>p</i> |
|--------------------------|--------|-------------------------|------------|----------|
| | | Si | No | |
| | | (N=49) | (N=74) | |
| Estado actual | Vivo | 32 (33.7%) | 63 (66.3%) | 0.01 |
| | Muerto | 17 (60.7%) | 11 (39.3%) | |
| Progresión tumoral | Si | 17 (60.7%) | 11 (39.3%) | 0.01 |
| | No | 32 (33.7%) | 63 (66.3%) | |
| Edad | | 71.12 | 69.51 | 0.196 |
| Antecedente familiar | Si | 2 (28.6%) | 5 (71.4%) | 0.531 |
| | No | 47 (40.5%) | 69 (59.5%) | |
| APE inicial | | 30.49 | 25.45 | 0.507 |
| Tacto rectal sospechoso | Si | 28 (41.2%) | 40 (58.8%) | 0.736 |
| | No | 21 (38.2%) | 34 (61.8%) | |
| Clasificación de Gleason | (3+3) | 9 (13.4%) | 58 (86.6%) | <0.01 |
| | (3+4) | 1 (25.0%) | 3 (75%) | |

| | | | | |
|---------------------------|-------|------------|------------|-------|
| | (3+5) | 7 (58.3%) | 5 (41.7%) | |
| | (4+3) | 15(68.2%) | 7 (31.8%) | |
| | (4+4) | 7 (87.5%) | 1 (12.5%) | |
| | (4+5) | 9 (100%) | 0 (0%) | |
| | (5+4) | 1 (100%) | 0 (0%) | |
| Estadio clínico | I | 2 (7.7%) | 24 (92.3%) | <0.01 |
| | IIA | 11(32.4%) | 23 (67.6%) | |
| | IIB | 30 (60%) | 20 (40%) | |
| | III | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| | IV | 6(46.2%) | 7(53.8) | |
| Metástasis al diagnóstico | Si | 6 (46.2%) | 7 (53.8%) | 0.623 |
| | No | 43 (39.1%) | 67 (60.9%) | |

El promedio de seguimiento de los pacientes fue de 51.26 meses (min 20-max 71). La supervivencia libre de progresión a 5 años para los pacientes con receptores negativos es de 85.7%, mientras que aquellos con receptores positivos es de 52.7%. La diferencia entre estos grupos con respecto a la supervivencia libre de progresión es estadísticamente significativa (log rank $p=0.005$).



La supervivencia global a 5 años para los pacientes con receptores negativos es de 79.70%, mientras que aquellos con receptores positivos es de 54.2%. La diferencia entre estos grupos con respecto a la supervivencia global es estadísticamente significativa (log rank $p=0.01$).



DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es un problema de salud pública, el cual se caracteriza por ser la segunda causa de muerte por neoplasia en los hombres americanos y la principal en neoplasia de género masculino en México.

En esta investigación se establece que la prevalencia de dichos receptores es de 39.8% y que en los sujetos con receptores AR V7 positivos, la supervivencia global y libre de progresión es menor en comparación con los receptores negativos, así mismo lo reportan Oliver S Dan y cols.

Tomando en cuenta que Thadani-Mulero M y cols señalaron que la presencia de los receptores AR-V7 está asociada con menor respuesta al APE, en nuestra muestra la diferencia entre el APE en pacientes con receptores positivos o negativos no fue significativa ($p=0.507$).

Al considerar el estudio de Hörnberg E y cols en el cual, ellos aportan que la presencia de AR V7 se relaciona con una progresión de la enfermedad más temprana y una supervivencia más corta, en la presente investigación la positividad a dicha variante al comparar pacientes vivos o muertos fue estadísticamente significativa ($p=0.01$), de igual manera ocurrió una progresión de la enfermedad de manera más temprana en los pacientes receptores positivos que los negativos ($p=0.01$)

En cuanto a la supervivencia asociada a la presencia de dichos receptores es menor de acuerdo a varios estudios previamente comentados, en la presente investigación la diferencia entre estos grupos con respecto a la supervivencia global es estadísticamente significativa (log rank $p=0.01$).

CONCLUSIONES

La presencia de los receptores AR V7 en los pacientes con cáncer de próstata se asocian con mal pronostico desde un difícil control de los valores de APE, una progresión temprana de la enfermedad y también una sobrevida global menor a pesar de diferentes líneas de tratamiento ofertables.

En el presente estudio se aplico un modelo uni y bivariado para comparar diferentes condiciones (socioeconómicas, clinicopatológicas, bioquímicas) las cuales se consideran que ensombrecen el pronóstico de un paciente con cáncer de próstata.

De esta forma, la presencia de los receptores AR V7 se relaciona con una sobrevida menor, progresión temprana, una clasificación Gleason mas agresiva, un estadio clínico mas avanzado.

La finalidad de conocer estas relaciones es identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones y peor pronostico desde una valoración mas temprana y poder asignar medidas para diagnostico y tratamiento temprano además de mas acorde.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. NCCN.org [Internet] Fort Washington, 1985, Prostate Cancer, citado en Marzo 2017, Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
3. Samson W. Fine, Variants and unusual patterns of prostate cancer; *Adv Anat Pathol.* 2012 Jul;19(4):204-16. doi: 10.1097/PAP.0b013e31825c6b92. Disponible en: [http://www.surgpath.theclinics.com/article/S1875-9181\(08\)00010-X/fulltext](http://www.surgpath.theclinics.com/article/S1875-9181(08)00010-X/fulltext)
4. Álvarez MA, Escudero PM, Hernández N; *Cáncer de próstata Rev Mex Urol* 2008; 68 (4) Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2008/ur084l.pdf>
5. Cookson MS. Update on transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *Mol Urol* 2000;4:93-98 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11062362>
6. Epstein JI, Allsbrook WC, Armin MB, ISUP grading committee. The 2005 international society of Urologic Pathology, *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179>
7. Levalle OA, Lalosa S, Pathophysiological implications of androgen receptor. Mutations, polymorphisms and pathologic associations; *revista argentina de endocrinología y metabolismo* vol. 52, 2015 (2); 89-107. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v52n2/v52n2a05.pdf>
8. Rojas F, Manzo J, The androgen receptor in the prostate physiopathology; *revista de neurobiología* [Internet]. Disponible en: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/en/vols/2011/4/Rojas/HTML.html>
9. Antonarakis Es, Lu C, Lubber B. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-

resistant prostate cancer. *JAMA oncol.* 2015 Aug;1(5):582-91 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181238>

10. Thadani-Mulero M, Portella L, Androgen receptor splice variants determine taxane sensitivity in prostate cancer. *Cancer Res* 2014 Apr 15;74(8):2270-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556717>
11. Sánchez D, Rosell B, Mutaciones del gen del receptor de andrógenos en pacientes con adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado, *Actas urol esp.* 28 (3): 221-229, 2004 Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062004000300004
12. So AI, Hurtado-Coll A, Gleave ME: Androgens and prostate cancer. *World J Urol* 2003, 21:325-337 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586548>
13. Tilley WD, Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence. *Clin Caner Res* 1996; 2: 277-285. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816170>
14. Hu R, Dunn TA, Ligand-Independent Androgen Receptor Variants Derived from Splicing of Cryptic Exons Signify Hormone-Refractory Prostate Cancer, *Cancer Res.* 2009 Jan 1;69(1):16-22
15. Hörnberg E, Ylitalo EB, Crnalic S. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS One.* 2011;6:e19059. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552559>
16. 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. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278481>
17. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates

prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res* 2008;**68**:5469-77.

Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663383/>

- 18.** Zhang X, Morrissey C, Sun S, Ketchandji M, Nelson PS, True LD, et al. (2011) Androgen Receptor Variants Occur Frequently in Castration Resistant Prostate Cancer Metastases. *PLoS ONE* 6(11): e27970
Disponibile en:
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027970>
- 19.** Antonarakis E, Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *JAMA Oncol.* 2015;1(5):582-591. Disponibile en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181238>
- 20.** Oliver S, Yan D, Androgen receptor variant-7: an important predictive biomarker in castrate resistant prostate cancer 2,3 *Asian Journal of Andrology* (2015) 17, 439–440
- 21.**; doi: 10.4103/1008-682X.145069.
- 22.** Scher H, Lu D, Association of AR-V7 on Circulating Tumor Cells as a Treatment-Specific Biomarker With Outcomes and Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1441-1449.
doi:10.1001/jamaoncol.2016.1828

19. ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE GLEASON

| PATRÓN | DESCRIPCIÓN |
|--------|--|
| 1 | Nódulos circunscritos muy juntos, pero separados, uniforme, redondeada a oval, acinos de tamaño mediano (glándulas mas grandes que el patrón 3) |
| 2 | Circunscrita, sin embardo, en el borde del nódulo tumoral puede haber mínima infiltración. Las glándulas están dispuestas de manera más flexible y no es tan uniforme como el patrón 1 |
| 3 | Unidades glandulares discretas Típicamente glándulas más pequeñas que los observados en el patrón 1 o 2 El tumor se infiltra en y entre ácinos prostáticos no neoplásicos Marcada variación en forma y tamaño glandular Pequeños nódulos cribiformes de tumor lisos y bien circunscritos |
| 4 | Glándulas microacinares fusionadas Glándulas mal definidas con la luz glandular mal formada Glándulas cribiformes grandes Glándulas cribiformes con un borde irregular Patrón hipernefromatoide |
| 5 | Esencialmente no hay diferenciación glandular, compuesto de placas macizas, cordones, o células individuales Comedocarcinoma con necrosis central rodeada por masas pailares, cribiformes o masas sólidas. |

ANEXO 2. CRITERIOS DE D'AMICO

| RIESGO | DESCRIPCIÓN |
|---------------|--|
| Bajo | cT1-cT2a Gleason 2-6 APE <10 ng/ml |
| Intermedio | cT2b Gleason 7 APE 10.1 - 20 ng/ml |
| Alto | cT2c Gleason 8 – 10 APE <20 ng/ml |

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Supervivencia global y libre de progresión a 5 años en pacientes con Cáncer de Próstata con Receptores de Andrógenos AR-V7 positivos

Datos sociodemográficos

Número de evento: _____

Edad: _____ años Antecedente familiar de cáncer de próstata: () Si () No

Motivo por el que acudió a consulta: () Hematuria () Sintomatología Urinaria obstructiva ()
Sintomatología Irritativa () Sintomatología Mixta () Ausente

Antígeno Prostático Específico inicial: _____ Tacto Rectal: () Sospechoso () No sospechoso

Fecha de diagnóstico oncológico: _____

Clasificación Gleason: _____ Estadio clínico: () I () II () III () IV

Metástasis al diagnóstico: () Presente () Ausente AR-V7: () Presente () Ausente

Fecha de última consulta médica: _____

Progresión: () Si No () Fecha: _____ Clínica () Radiológica () Bioquímica ()

Estado vital actual: () Vivo () Muerto

| Tratamiento | 1ª Línea | 2ª Línea | 3ª Línea | Medicamento Utilizado |
|---------------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| Prostatectomía radical | | | | |
| Radiación | | | | |
| Anti andrógenos | | | | |
| Análogos LH-RH | | | | |
| Inhibidores de esteroidogénesis | | | | |
| Orquiectomía simple bilateral | | | | |

