



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA,

EN ENFERMEDAD METASTÁSICA SENSIBLE A LA

CASTRACIÓN. REVISIÓN SISTEMÁTICA

PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO DE MÉDICA

AUTOR: JHENNIFFER ANDREA SALAS OLAVE

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRÍGUEZ

AZOGUES- ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLL



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ABORDAJE TERAPÉUTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA, EN
ENFERMEDAD METASTÁSICA SENSIBLE A LA CASTRACIÓN.**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: JHENNIFFER ANDREA SALAS OLAVE

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRÍGUEZ

AZOGUES- ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Jhennifer Andrea Salas Olave portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0926943655. Declaro ser el autor de la obra: **"Abordaje terapéutico de cáncer de próstata, en enfermedad metastásica sensible a la castración. Revisión Sistemática"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 03 de junio de 2025

F:

Jhennifer Andrea Salas Olave

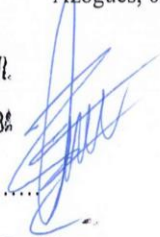
C.I. 0926943655

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado: “Abordaje terapéutico de cáncer de próstata en enfermedad metastásica sensible a la castración. Revisión sistemática”, realizado por Jhennifer Andrea Salas Olave con documento de identidad 0926943655, previo a la obtención del título de médica, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, 02 de junio de 2025

Dr. Christian Buenaño R.
ONCÓLOGO CLÍNICO
Reg. Senescyt 1007 10 1027186
RUC: 0103739652001



.....
Dr. Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

AGRADECIMIENTO

A ti, mamá, te dedico este trabajo con todo mi corazón. Gracias por ser mi guía, mi fuerza y mi refugio en cada etapa de este camino. Tu amor incondicional, tus palabras de aliento y tu incansable apoyo me han sostenido en los momentos más difíciles y han hecho posible que hoy alcance esta meta.

Gracias por enseñarme con tu ejemplo el valor del esfuerzo, la paciencia y la perseverancia.

Esta tesis es tan tuya como mía, porque sin ti no hubiera sido posible.

DEDICATORIA

A mi mamá, la persona que ha sido mi mayor apoyo, mi fuerza inquebrantable y mi guía a lo largo de todo este camino. Gracias por tu amor incondicional, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por las largas noches de conversación, por el consuelo en los momentos de estrés y por estar siempre ahí, dándome fuerzas para seguir adelante.

Este logro es tanto mío como tuyo, porque sin tu dedicación, sacrificio y paciencia, este sueño no hubiera sido posible. Te agradezco por enseñarme la importancia de la perseverancia, la empatía y el cuidado, valores fundamentales en mi carrera. Esta tesis es el reflejo de tu amor y apoyo, que me han acompañado en cada paso de esta ardua pero hermosa travesía.

Con todo mi cariño y gratitud,

Tu pequeña saltamontes.

Abordaje terapéutico de cáncer de próstata, en enfermedad metastásica sensible a la castración. Revisión Sistemática

Jhennifer Andrea Salas Olave, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

Universidad Católica de Cuenca, jhennifer.salas@est.ucacue.edu.ec

Resumen

Antecedentes: El cáncer de próstata es una problemática sanitaria actual en la población masculina debido a su incidencia con un 9,8% de casos teniendo una mortalidad de 7,7% a nivel mundial; por ende, su tratamiento dependerá del grado de afectación en el organismo.

Objetivo: Analizar el abordaje terapéutico de cáncer de próstata en enfermedad metastásica sensible a la castración mediante una revisión sistemática. **Metodología:** Revisión sistemática modelo PRISMA 2020. Se incluyeron artículos científicos de bases de datos Pubmed, Springer, Taylor & Francis y Scopus. Se aplicó las estrategias PICO para el cribado. **Resultados:** Se recopilaron un total de 24 artículos científicos entre ensayos clínicos, reporte de caso, estudios prospectivos y retrospectivos que involucran la terapéutica adecuada para el cáncer de próstata sensible a la castración. **Discusión:** Se han encontrado algunas limitaciones como el acceso a la información de artículos por aportación económicas. A pesar de ellos, se interpreta la recomendación de un tratamiento de ADT más acetato de Abiraterona, mejora la supervivencia en individuos con mCSPC, por ende, es considerado un estándar de atención en este tipo de pacientes. **Conclusión:** El abordaje terapéutico aconsejable en el cáncer de próstata, con metástasis sensible a la castración, depende de la combinación de nuevos antiandrógenos como lo son Abiraterona, Enzalutamida y Apalutamina que incrementan la supervivencia general al combinarse con TDA en comparación con TDA exclusiva.

Palabras clave: terapéutica, castración, neoplasias prostáticas, hormonal, metástasis de neoplasias

*Therapeutic Approach to Metastatic Castrate-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic
Review*

Abstract

Background: Prostate cancer represents a significant public health concern among the male population due to its high incidence, accounting for 9.8% of cases, and a global mortality rate of 7.7%. Accordingly, treatment strategies vary depending on the extent of disease progression. **Objective:** To analyze the therapeutic approach to metastatic castrate-sensitive prostate cancer (mCSPC) through a systematic review. **Methodology:** A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Scientific articles were retrieved from PubMed, Springer, Taylor & Francis, and Scopus databases. PICO strategies were applied for screening. **Results:** A total of 24 scientific articles, including clinical trials, case reports, as well as prospective and retrospective studies, were reviewed to identify effective therapies for castrate-sensitive prostate cancer. **Discussion:** Several limitations were encountered, such as restricted access to some articles due to financial constraints. Nevertheless, the available evidence supports the recommendation of androgen deprivation therapy (ADT) combined with Abiraterone acetate, which significantly improves survival in patients with mCSPC and is therefore considered the standard of care for this patient population. **Conclusion:** The recommended therapeutic approach for metastatic castrate-sensitive prostate cancer involves combining new antiandrogens such as Abiraterone, Enzalutamide, and Apalutamide with ADT, as this strategy enhances overall survival compared to ADT alone.

Keywords: therapeutics, castration, prostatic neoplasms, hormonal therapy, metastatic neoplasms

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Justificación	2
1.2 Objetivos	3
2. METODOLOGÍA	3
2.1 Diseño de estudio	3
2.2 Criterios de elegibilidad	3
2.3 Criterios de inclusión	4
2.4 Criterios de exclusión	4
2.5 Fuente de información	4
2.6 Estrategia de búsqueda	4
2.7 Proceso de selección de los estudios	5
2.8 Proceso de extracción de los datos	5
2.9 Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de los estudios individuales	5
2.10 Medidas del efecto	5
2.11 Método de síntesis	6
2.12 Síntesis de resultados	6
3. RESULTADOS.....	6
3.1 Selección de los estudios.....	6
3.2 Características de los estudios.....	7
3.3 Riesgo de sesgo y evaluación de la calidad de los estudios individuales.....	22
3.4 Limitaciones y riesgo de sesgos.....	26
4. DISCUSIÓN	27
5. CONCLUSIONES.....	30
6. FINANCIACIÓN	31
7. CONFLICTO DE INTERÉS	31
8. REFERENCIAS	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Caracterización de los artículos con su respectiva base de datos, año de publicación, autor, revista e idioma.....	8
Tabla 2. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios de intervención controlada o experimentales (ensayos clínicos).....	22
Tabla 3. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo para estudios observacionales.....	24
Tabla 4. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo para estudios casos.....	25

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Identificación de estudios a través de bases de datos.....	7
--	---

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático es considerado como el tumor más asiduo que se presenta en los hombres que habitan principalmente en los países desarrollados. A nivel mundial esta neoplasia ocupa el tercer lugar de causa de muerte, por debajo del cáncer de pulmón y colorrectal, entre los factores más comunes asociados se encuentran: la edad, antecedentes familiares y la raza. En Latinoamérica y el Caribe este tipo de cáncer se presenta mayoritariamente en aquellos individuos que cursen la quinta década de vida con alrededor de 152.000 recientes casos y por otro lado con 51.000 descensos anual, llegando a la conclusión de que en el año 2030 posiblemente se incremente al menos un 84% con 280.000 casos y los descensos como mínimo a 100.000 (1).

En Ecuador el (CaP) toma lugar en ser el principal en afectar a hombres con 3 249 casos nuevos para el 2020 con una tasa de mortalidad de 12,5%, desplazando al cáncer de estómago que presenta 1 451 casos y la mortalidad de 13,3%. Por otro lado, los lugares que más se ven afectados son Quito con de 59,3 casos por cada 100 000 individuos, teniendo el segundo puesto la ciudad de Cuenca con 44,7, Loja con 36,6 y Guayaquil con 27,8. Se prevé que la incidencia del cáncer de próstata sea mayor principalmente en hombres de la tercera edad, cuando presenta una etapa metastásica hay un 30% de tasa de supervivencia (3).

En el año 1999 fue introducido por primera vez el término estado metastásico que significa pocos, esto refiere a un nivel intermedio en el espectro de malignidad entre la enfermedad localizada y la enfermedad diseminada, en el cáncer de próstata esta definición incluye a pacientes con hasta 5 lesiones extra pélvicas, para diagnosticar esta enfermedad tradicionalmente se ha recurrido a técnicas convencionales, sin embargo, estas suelen mostrar limitaciones (4).

Un estudio llevado a cabo en el año 2018, dio a conocer que aproximadamente 12% a

13% de los individuos masculinos que han sido detectados con cáncer a nivel de esta glándula mostraron compromiso ganglionar (Cn1), este diagnóstico ha evolucionado es así que actualmente existen nuevas modalidades de imagen molecular misma que a comparación de la tomografía computada abdominal muestra una mayor sensibilidad para conocer el grado de afectación ganglionar y a partir de ello establecer un diagnóstico oportuno (5).

Con estos antecedentes la finalidad de este estudio es el poder analizar el abordaje terapéutico del cáncer de próstata en enfermedad metastásica sensible a la castración esto permitirá conocer, el tipo de terapia que mejora la supervivencia del paciente.

1.1 Justificación

Los pacientes con cáncer prostático desarrollan una etapa metastásica la cual progresa pese a la terapia hormonal, es decir, es resistente a la castración, ha motivado al estudio e investigación de varias terapias, cuya finalidad ha sido mejorar los resultados principalmente en la privación de andrógenos, pues el 50% de pacientes presentan alteraciones genéticas en la ruta de aquellos receptores de las hormonas del sexo masculino (6).

Actualmente los tratamientos para pacientes con (CPHSm) incluyen la terapia hormonal, quimioterapia, inmunoterapia y terapia con radionúclidos, así también están los agentes modificadores óseos y medidas paliativas o de apoyo, actualmente se está indagando acerca de terapias como los inhibidores de PARP e inhibidores de PD-1 en ciertos pacientes seleccionados con biomarcadores (7).

Es de importancia conocer los diferentes manejos terapéuticos actualizados con la finalidad de reducir la mortandad en hombres sobre todo adultos mayores. Por lo expresado, las revisiones sistemáticas y los estudios de metaanálisis son herramientas idóneas para la toma de decisiones por parte del personal de salud debido a que se respalda

la información mediante su respectiva recopilación y valoración.

1.2 Objetivos

Objetivo General

- Analizar el abordaje terapéutico de cáncer de próstata, en enfermedad metastásica sensible a la castración mediante una revisión sistemática.

Objetivos específicos

- Identificar los criterios para estratificación del cáncer y su grado de metástasis.
- Evaluar la mejor opción terapéutica en cáncer de próstata con metástasis hormono sensible.
- Determinar la eficacia y nivel de evidencia del uso de terapia hormonal en pacientes con cáncer de próstata.

2. METODOLOGÍA

2.1 Diseño de estudio

Revisión sistemática modelo PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses).

2.2 Criterios de elegibilidad

Los siguientes criterios de elegibilidad se basan en la pregunta con estrategia PICO que consiste en cuatro componentes:

- Población: Pacientes masculinos con cáncer de próstata, en enfermedad metastásica sensible a la castración
- Intervención: combinación de Abiraterona, Enzalutamida y Apalutamina, con la adición de TDA
- Comparación: terapia solo de privación androgénica (TDA o ADT)
- Outcome o resultados: mejor terapéutica para el cáncer de próstata metastásico

sensible a la castración

2.3 Criterios de inclusión

- Estudios con pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración.
- Estudios con acceso directo, completo o gratuito.
- Revistas indexadas ubicadas en cuartil Q1, Q2, Q3 y Q4.
- Tipo de publicaciones: artículos originales, metaanálisis, y ensayos clínicos.
- Estudios de los últimos 5 años de publicación.

2.4 Criterios de exclusión

- Estudios en pacientes con otros tratamientos no vinculados al de nuestra revisión.
- Estudios sin acceso directo, completo o gratuito.
- Información de cartas al autor o editor, tesis de grado, páginas web con datos incompletos o dudosos.

2.5 Fuente de información

Para la elaboración de la presente revisión sistemática se utilizaron múltiples fuentes de información provenientes de bases de datos de acceso digital Pubmed, Springer Link, Taylor & Francis y Scopus. La información obtenida de estas plataformas o base de datos son de artículos científicos de revistas, documentos, publicaciones entre otros.

2.6 Estrategia de búsqueda

Se ha establecido una estrategia de búsqueda en las plataformas o bases de datos digitales por medio de la colocación de las siguientes palabras claves en sus buscadores respectivos: “metástasis de neoplasias”, “enfermedades de la próstata” “terapéutica”, “sensibilidad a la castración”, “castración” y combinaciones entre estos términos. Dichas palabras fueron seleccionadas a partir de la base de datos de MESH o DeCS con la finalidad de brindar garantías a la investigación al margen del argumento médico.

Adicionalmente, se ha empleado operadores booleanos y de proximidad como (NOT), (AND), (OR), (""), para facilitar y mejorar la eficacia de los buscadores de las bases de datos.

2.7 Proceso de selección de los estudios

Ulterior a la búsqueda exhaustiva a través de la combinación diversa de las palabras claves y de la aplicación de operadores booleanos en los buscadores de las bases de datos, se ha procedido a realizar la selección de los estudios con la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. En esta fase se incluyen las publicaciones que poseen la estructura IMRD (introducción, metodología, resultados y discusión) con el fin de tratar de homogenizar y garantizar la calidad de la información en diferentes idiomas que se obtenga.

2.8 Proceso de extracción de los datos

Luego de realizar la selección de los estudios se ha dispuesto a extraer los datos necesarios o variables que respondan a los objetivos por medio de una lectura crítica de cada una de las publicaciones o documentos filtrados

2.9 Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de los estudios individuales

Con el propósito de disminuir el riesgo de sesgo de los estudios individuales, se ha dispuesto a utilizar herramientas de evaluación de la calidad de la NIH (*National Heart, Lung, and Blood Institute*). Existen herramientas que evalúan a los estudios experimentales (tabla 2) y otras a los observacionales (tabla 3).

Particularmente, cada herramienta de evaluación de la calidad se conforma de 14 preguntas dicotómicas (sí o no) y su aplicación dependerá del tipo de estudio a evaluar.

2.10 Medidas del efecto

Se analizó los intervalos de confianza, razón de momios, valor p significativo de cada resultado y entre otras medidas de asociación.

2.11 Método de síntesis

- Se hizo un análisis descriptivo de la recopilación de la información.
- Se realizó una descripción sobre la Terapia en el cáncer de próstata en enfermedad metastásica sensible a castración.
- Se revisó las indicaciones de los tratamientos actuales y su eficacia para el manejo adecuado del (CaP) con extensión a otras estructuras que responda de manera adecuada y óptima a la castración.
- Compara los estudios sobre los tratamientos terapéuticos para el cáncer de próstata metastásica sensible a la castración.

2.12 Síntesis de resultados

Los resultados de la búsqueda y del análisis de los datos sustraídos se distribuyen en tablas de acuerdo con los objetivos establecidos.

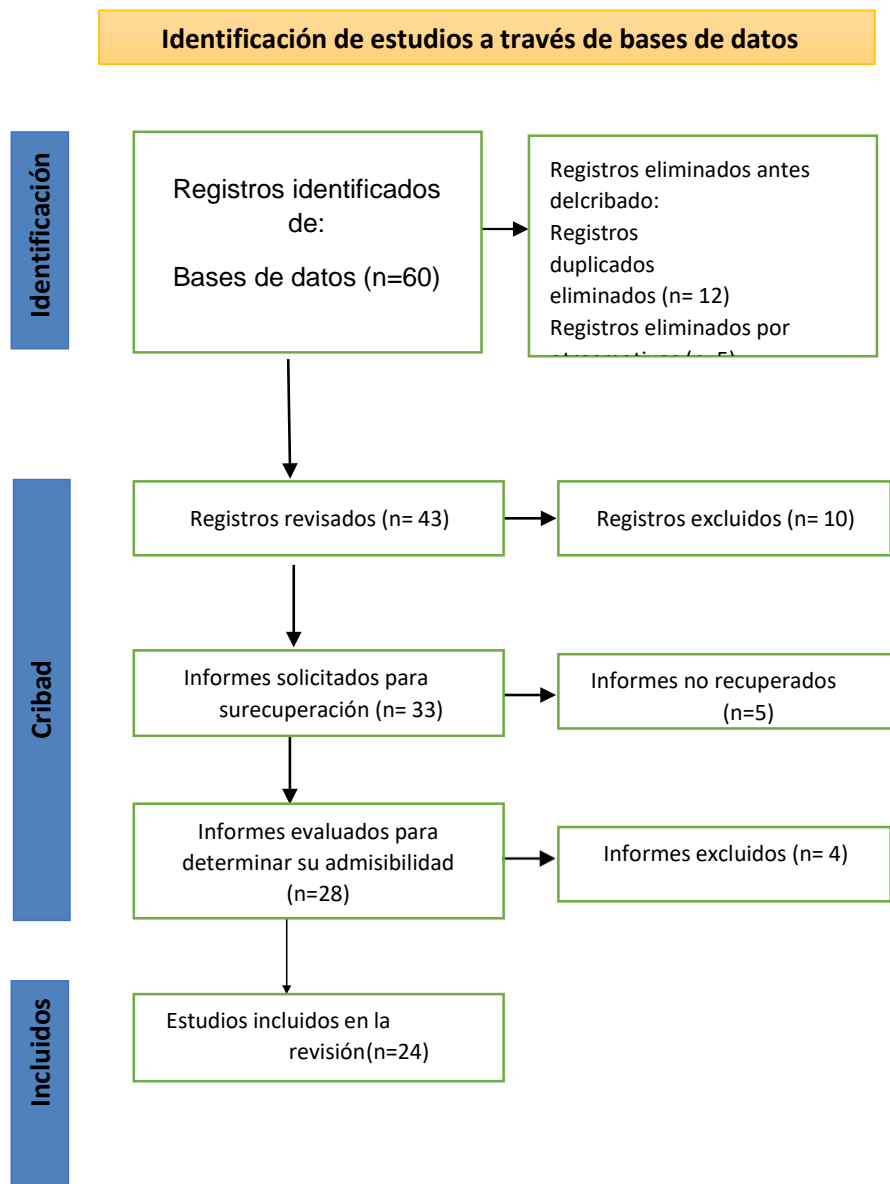
De igual manera, para esta investigación los datos son recolectados de artículos de libre acceso y se encuentren disponibles, deben ser estudios científicos de fuentes confiables.

3. RESULTADOS

3.1 Selección de los estudios

Según los criterios de inclusión para la selección de artículos que conformarán los resultados de este estudio, inicialmente se encontraron 165 artículos disponibles, de los que 30 no tenían acceso gratuito, 60 no cumplieron los criterios de validez y 15 duplicados, por lo que solo 60 artículos se seleccionaron según los objetivos de este estudio (Véase figura 1).

Gráfico 1. Identificación de estudios a través de bases de datos



Elaborado por: Jhennifer Salas

3.2 Características de los estudios

A partir de los artículos seleccionados, se realizó un análisis estadístico dando los siguientes resultados; 30% de los artículos se obtuvieron de Google Académico, 22% de Science Direct, 18% Pubmed, 15% Springer, 10% Taylor & Francis y 5% de Scopus. Las limitaciones se reconocerán inherentes a la revisión bibliográfica, que deben cumplir con calidad y disponibilidad del contenido completo de los estudios seleccionados. La falta de información de datos estandarizados puede ser una limitante para el análisis comparativo.

Tabla 1. Caracterización de los artículos con su respectiva base de datos, año de publicación, autor, revista e idioma

N.	Autor/es	Tema	Objetivo	Revista	Tipo de estudio	Número de Participantes	Resultados	Conclusiones
1	Porta et al. (2019) (12)	Olaparib en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración con aberraciones del gen de reparación del ADN (TOPARP-B): un ensayo de fase 2 multicéntrico, abierto, aleatorizado	Validar prospectivamente la relación entre las aberraciones del gen DDR y la respuesta a Olaparib en el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.	Revista Lancet Oncol;21(1): 162-174	Experimental: Ensayo clínico aleatorizado	711 Pacientes	Con los resultados del estudio se respalda la implementación de pruebas genómicas de rutina del cáncer de próstata metastática, para detectar defectos de reparación del ADN y atacarlos mediante la inhibición de PARP.	Olaparib tiene actividad antitumoral contra el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración con aberraciones genéticas DDR.
2	Smith et al. (2020) (13)	Niraparib en pacientes (pts) con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCRPC) y defectos del gen de reparación del ADN bialélico (DRD): medidas correlativas de la respuesta tumoral en el estudio GALAHAD de fase II	Evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de Niraparib en hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCRPC)	Journal of Clinical Oncology; 38(6):1-18	Experimental: ensayo clínico	4 Participantes	En los pacientes estudiados que presentaron mutaciones <i>BRCA 1/2</i> , la tasa de respuesta objetiva (TRO) según los criterios RECIST 1.1 fue del 41,4%.	Niraparib mostró actividad clínica con respuesta de CTC y disminución de los niveles de ALP en pacientes con mCRPC que tenían mutaciones bialélicas de <i>BRCA</i> , lo que respalda aún más su reciente

								designación innovadora.
3	Powles et al. (2022) (14)	Atezolizumab con enzalutamida versus enzalutamida sola en el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración: un ensayo aleatorizado de fase 3.	Investigar la inhibición del ligando de muerte (PD-L1) en pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración	Revista Medicina de la Naturaleza; 28(45):144-153	Experimental: Ensayo clínico	759 Participantes	Se observó una supervivencia libre de progresión más prolongada con Atezolizumab en pacientes con expresión alta de PD-L1 IC2/3, CD8 y firmas de genes inmunes establecida	Se requiere de una selección cuidadosa de los pacientes para los inhibidores de puntos de control inmunitarios a fin de identificar subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de este enfoque de tratamiento.
4	Moningi S, (2023) (15)	SBRT de próstata guiada por RM en pacientes con cáncer de próstata con enfermedad metastásica.	Determinar la eficacia de Prostate SMART en pacientes con cáncer de próstata con enfermedad metastásica.	Revista World J Urol; 41(12):3889-3894	Experimental: Ensayo clínico	14 Participantes	Ningún paciente desarrolló progresión local en la próstata después de SMART. Un paciente experimentó toxicidad urinaria aguda de grado 2 (7%) y ningún paciente experimentó toxicidad gastrointestinal aguda de grado 2 (0%). No se observaron	Prostate SMART fue bien tolerado y todos los pacientes tenían control local de la enfermedad dentro de la próstata en el momento del último seguimiento. Prostate SMART puede representar un enfoque de bajo riesgo y bien tolerado para

							toxicidades agudas de grado 3+.	administrar radioterapia dirigida a la próstata en pacientes con enfermedad metastásica.
5	Kim et al. (2019) (16)	Apalutamida para el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.	Determinar si la adición de apalutamida a la terapia de privación de andrógenos (ADT) prolongaría la supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia general en comparación con placebo más ADT entre pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.	Revista The New England Journal of Medicine 381(12):13-24	Experimental : Ensayo clínico doble ciego	525 Participantes	La supervivencia general a los 24 meses también fue mayor con apalutamida que con placebo (82,4% en el grupo de apalutamida frente a 73,5% en el grupo de placebo; índice de riesgo de muerte, 0,67; IC del 95%, 0,51 a 0,89; P = 0,005). La frecuencia de eventos adversos de grado 3 o 4 fue del 42,2 % en el grupo de apalutamida y del 40,8 % en el grupo de placebo; la erupción fue más común en el grupo de Apalutamida.	La supervivencia general y la supervivencia libre de progresión radiológica fueron significativamente mayores con la adición de apalutamida al ADT que con placebo.

6	Tucker et al. (2019) (17)	Pembrolizumab en hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.	Describir la eficacia clínica de Pembrolizumab asociada con las características genómicas y del paciente.	Revista Medicina contra el cáncer ;8(10):4644-465	Experimental: Ensayo clínico	48 Participantes	La mediana de supervivencia libre de progresión del PSA fue de 1,8 meses (rango 0,4-13,7 meses), con un 31% de los pacientes permaneciendo en tratamiento con Pembrolizumab y un 54% de los hombres permanecen vivos con una mediana de seguimiento de 7,1 meses.	Las mutaciones de LRP1b pueden enriquecer la capacidad de respuesta del inhibidor de PD-1 en el cáncer de próstata.
7	Porta et al. 2020 (18)	Olaparib en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración con aberraciones del gen de reparación del ADN (TOPARP-B): un ensayo de fase 2 multicéntrico, abierto, aleatorizado	Validar prospectivamente la asociación entre las aberraciones del gen DDR y la respuesta a Olaparib en el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.	Revista Lanceta Oncológica; 21(1):162-174	Experimental: Ensayo clínico aleatorizado	44 Participantes	La respuesta de PSA50 se logró en 17 (37,0%; 23,2-52,5) de 46 y 13 (30,2%; 17,2-46,1) de 43; y la conversión del recuento de células tumorales circulantes se logró en 15 (53,6%; 33,9-72,5) de 28 y 13 (48,1%; 28,7-68,1) de 27. El grado 3 más común -4 evento	Olaparib tiene actividad antitumoral contra el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con aberraciones genéticas DDR.

							adverso en ambas cohortes fue anemia (15 [31%] de 49 pacientes en la cohorte de 300 mg y 18 [37%] de 49 en la cohorte de 400 mg).	
8	Antonarakis et al. (2019) (19)	Pembrolizumab para el cáncer de próstata metastásico resistente al tratamiento sensible a la castración	Evaluar la actividad antitumoral y la seguridad de pembrolizumab en tres cohortes paralelas de una población más grande de mCRPC.	Revista Clínica Oncológica; 38 (5): 395-405	Experimental: Ensayo clínico controlado sin aleatorización	Ensayo clínico	Se presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 60% de los pacientes, fueron de gravedad de grado 3 a 5 en el 15% y llevaron a la interrupción del tratamiento en el 5%.	La monoterapia con pembrolizumab muestra actividad antitumoral con un perfil de seguridad aceptable en un subconjunto de pacientes con mCRPC medible según RECIST y con predominio óseo tratados previamente con docetaxel y terapia endocrina dirigida
9	Gwenaelle(2019) (20)	Tratamiento sistémico para el cáncer de próstata metastásico	Determinar la secuencia de <u>tratamiento</u> adecuada utilizando estas terapias importantes para maximizar el beneficio	Revista Asiática de Urología;6(2): 162-168	Experimental: Ensayo clínico controlado sin aleatorización	30 Participantes	Se demostró la superioridad de la Mitoxantrona más Prednisona sobre el mejor tratamiento de	Es necesario un mejor conocimiento de la enfermedad, la alteración molecular del

			clínico en pacientes con CaP sensibles y resistentes a la castración.				apoyo en términos de respuesta paliativa.	tumor y los mecanismos de resistencia al tratamiento podrían brindar más oportunidades para seleccionar el tratamiento más adecuado.
10	Mierxiati et al. 2020 (21)	CPT1B como posible estrategia terapéutica en el cáncer de próstata sensible a la castración y resistente a la Enzalutamida.	Determinar si CPT1B tiene un papel crítico en la progresión del cáncer de próstata e identificar su mecanismo regulador.	The Prostate; 80(12):950-961	Experimental: Ensayo clínico controlado sin aleatorización	60 Participantes	La expresión de CPT1B estaba regulada positivamente en el cáncer de próstata humano en comparación con el tejido prostático normal y se asoció con una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia general deficientes.	CPT1B está regulado positivamente en el cáncer de próstata y se correlaciona con un mal pronóstico, lo que indica su potencial como biomarcador.
11	Bamodu et al. (2021) (22)	El elemento supresor genético 1 (GSE1) promueve los fenotipos oncogénicos y recurrentes del cáncer de próstata sensible a la castración al apuntar al transductor de	Investigar el papel oncogénico de la señalización desregulada de GSE1- TACSTD2 y muestran que la focalización molecular o farmacológica de GSE1 es una estrategia de tratamiento viable para	Revista Cánceres; 13(16):1-15	Experimental: Ensayo clínico controlado sin aleatorización	56 Participantes	GSE1/TACSTD2 marca a los pacientes con CaP y que (ii) la interacción entre GSE1 y TACSTD2 impulsa la enfermedad metastásica.	La focalización molecular o farmacológica de GSE1 es una estrategia terapéutica viable para inhibir las señales oncogénicas

		señal de calcio 2 asociado a tumores.	inhibir las señales oncogénicas impulsadas por andrógenos y resensibilizar las células cancerosas				Resistencia a la castración y progresión de la enfermedad en pacientes con CaP.	impulsadas por andrógenos, resensibilizar el CRPC al tratamiento, y reprimir los fenotipos metastásicos/recurrentes de pacientes con CaP.
12	Fazekas et al. (2023) (23)	Sensibilidad terapéutica a los tratamientos estándar en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración con BRCA positivo.	Evaluar la eficacia de Abiraterona, Enzalutamida y Docetaxel en pacientes con mCRPC con mutación <i>BRCA1/2</i> positiva en términos de respuesta de PSA (PSA50), supervivencia libre de progresión (SSP) y supervivencia general (SG)	Revista Prostate Cancer; 26 (12): 665–672	Experimental : Ensayo clínico aleatorizado	15 Participantes	Se halló que los tres tratamientos de primera línea tienen un efecto terapéutico en el mCRPC positivo para <i>BRCA1/2</i> aunque, según los resultados de los análisis de PSA50 y PFS, los pacientes con mCRPC positivo para <i>BRCA</i> podrían responder mejor al tratamiento con Enzalutamida.	<i>Los pacientes con Mcrpc positivo para BRCA1/2</i> responden a los tratamientos estándar de primera línea, que incluyen Abiraterona, Enzalutamida y Docetaxel.
13	Giraudet et al. (2021) (24)	PSMA dirigido al cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?	Demostrar la tolerancia y eficacia de los ligandos del antígeno de membrana específico de la próstata radiomarcados para la terapia con	Sage Journal; 13(1):1-20	Observación al: Revisión bibliográfica	744 Participantes	Se observó una disminución del PSA en 493/671 (69%) de los pacientes evaluados, incluido el 46%	El PSMA mejoró los resultados de los hombres con cáncer de próstata.

			radioligandos de PSMA (PRLT).				con una reducción >50% del PSA (PSA50). La mediana de supervivencia de los pacientes tratados fue de 13,7 meses (8 a 14 meses),	
14	Andrews et al. (2020) (25)	Tratamiento sistémico para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: ¿Importa la secuencia?	Investigar las dos secuencias de tratamiento más comunes para mCRPC e investigar si la quimioterapia más temprana para mCRPC tiene consecuencias para los resultados de supervivencia.	The Prostate;80(5):1-15	Experimental: Ensayo clínico controlado sin aleatorización	112 Participantes	La supervivencia general a tres años fue del 82,4 % y del 60,8 % para el grupo A y el grupo B, $P = 0,01$.	La secuencia de la terapia sistémica puede influir en los resultados del mCRPC y que se debe considerar el Docetaxel antes de la ADT de segunda generación.
15	Valerriani et al (2019) (26)	Radioterapia en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración con oligoprogresión durante el tratamiento con abiraterona-enzalutamida: una experiencia monoinstitucional	Retrasar el inicio de tratamientos de nueva línea, tratamos los sitios oligoprogresivos con radioterapia.	Revista Oncológica Radioterápica; 14(205)1-15	Experimental: Ensayo clínico controlado sin aleatorización	29 pacientes	Los pacientes sometidos a radioterapia > 6 meses desde el inicio del TARV presentaron una mejor SLP ($p < 0,001$) y una tendencia hacia una mejor SG ($p = 0,101$). Ningún paciente presentó RT y toxicidades relacionadas con medicamentos.	La radioterapia de sitios oligoprogresivos puede prolongar la duración del control de la enfermedad bajo ARTT en pacientes con mCRPC con un posible retraso en el inicio de una nueva línea de tratamiento

16	Boevé et al. (2019) (27)	Efecto sobre la supervivencia de la terapia de privación de andrógenos sola en comparación con la terapia de privación de andrógenos combinada con radioterapia concurrente a la próstata en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración	Determinar si la supervivencia general se prolonga añadiendo el tratamiento local del tumor prostático primario con radioterapia de haz externo (EBRT) a la ADT.	Revista Urología Europea; 75(3):1-15	Experimental : Ensayo clínico aleatorizado	432 Pacientes	La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA en el grupo de radioterapia fue de 15 meses (IC del 95 %: 11,8–18,2), en comparación con 12 meses (IC del 95 %: 10,6–13,4) en el grupo de control. El HR bruto (0,78; IC 95%: 0,63–0,97) fue estadísticamente significativo (p = 0,02).	El ECA actual que compara ADT con ADT con EBRT en la próstata <u>en pacientes</u> con mPCa óseo primario no mostró una diferencia significativa en la supervivencia general
17	Ning et al. (2023) (28)	La segunda reexposición a Docetaxel para el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración: reporte de un caso.	Determinar la efectividad de Docetaxel combinado con Prednisona más terapia de privación de andrógenos (ADT) es la opción de tratamiento preferida para el cáncer de próstata metastásico.	Revista; Sec. Oncología Genitourinaria, 13(2)	Observacional: Reporte de caso	1 paciente	Actualmente, el CaP metastásico (Camm) sigue siendo incurable en todo el mundo. Docetaxel fue la primera terapia sistémica que mostró un beneficio de supervivencia en pacientes con mHSPC o mCRPC.	Se demostró que la segunda DR se asoció con una SG y una SSP más prolongadas en pacientes con mCRPC. El nivel de PSA, la progresión de la lesión en la resonancia magnética y los eventos adversos del paciente no

								aumentaron significativamente
18	Ainsworth et al. (2018) (29)	Radioterapia corporal estereotáctica en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración	Evaluar si la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) ofrece un potencial de curación en un grupo seleccionado de pacientes	Revista Europea de Urología Oncológica 1(6):531-537	Observacional: Estudio prospectivo multicéntrico	57 pacientes	El tiempo de duplicación del PSA antes de la SBRT o el número de metástasis. Los fracasos fueron algo menos comunes en pacientes con PSA bajo antes de la SBRT. La toxicidad fue rara: ningún paciente desarrolló toxicidad tardía de grado ≥ 2 .	La SBRT proporcionó tasas muy altas de control local con una toxicidad mínima.
19	Kim et al. (2019) (30)	Apalutamida para el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración	Determinar la eficacia de Apalutamida para el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración	The New England Journal of Medicine; 381(23):13-24	Experimental: Ensayo doble ciego fase 3	525 Pacientes	A los 24 meses apalutamida presentó una supervivencia fue de 24 meses a comparación del placebo (82,4% en el grupo de apalutamida frente a 73,5% en el grupo de placebo; índice de riesgo de muerte, 0,67; IC del 95%, 0,51 a 0,89; P = 0,005). La	La supervivencia general y la supervivencia libre de progresión radiológica fueron significativamente mayores con la adición de apalutamida al ADT que con placebo más ADT, y el perfil de efectos secundarios no

							frecuencia de eventos adversos de grado 3 o 4 fue del 42,2 % en el grupo de apalutamida y del 40,8 % en el grupo de placebo; la erupción fue más común en el grupo de apalutamida.	difirió sustancialmente entre los pacientes.
20	Mazzola et al. (2021) (31)	Terapia dirigida a metástasis (SBRT) guiada por PET- CT ¹⁸ F-CHOLINE versus PET- CT ⁶⁸ Ga-PSMA en el cáncer de próstata oligorrecurrente sensible a la castración: un análisis comparativo de la eficacia	Comparar el impacto de la 18F-fluorocolina (18 F-colina) y el antígeno de membrana prostático específico de galio-68 (⁶⁸ Ga-PSMA), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada (TC), dirigida a metástasis. terapias (MDT) <u>en pacientes</u> con cáncer de próstata sensible a la Castración	Revista Cáncer genitourinario clínico; 19 (3):230-236	Experimental: Ensayo clínico	88 pacientes	Las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron de 63,6 % y 34 %, respectivamente.	La SBRT guiada por PSMA-PET produjo una tasa más alta de pacientes sin ADT en comparación con la cohorte de 18 F-colina- PET. Se recomiendan ensayos aleatorios.
21	Masson et al. (2021) (32)	Impacto de la terapia adaptativa con Abiraterona para el cáncer de próstata sensible a la castración	Comparar el costo de la atención con la terapia adaptativa con Abiraterona versus la terapia continua estándar con abiraterona en	American Health and Drug benefit ;14(1):15-20	Experimental: Ensayo clínico	2 grupos de pacientes, aquellos que recibieron terapia adaptativa con Abiraterona	La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 25,8 meses para los pacientes que recibieron terapia adaptativa	Se justifica un estudio clínico amplio de la terapia adaptativa con abiraterona para validar el potencial de

			pacientes con CRPC metastásico			(N = 15) o terapia continua con Abiraterona (N = 21)	con Abiraterona en comparación con 12,1 meses para los pacientes que recibieron terapia continua con Abiraterona	esta estrategia para extender el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y reducir los costos del tratamiento del CRPC metastásico.
22	Fizzazi et al. (2019) (33)	Acetato de Abiraterona más Prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración de alto riesgo recién diagnosticado (LATITUDE)	Determinar la adición de acetato de abiraterona más prednisona a la terapia de privación de andrógenos (ADT) en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración	Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686-700	Experimental: Ensayo aleatorizado doble ciego	2 grupos: 199 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de acetato de abiraterona más prednisona (n=597) o al grupo de placebo (n=602).	La combinación de acetato de abiraterona más prednisona con ADT se asoció con una supervivencia general significativamente más larga que los placebos más ADT en hombres con mCSPC de alto riesgo recién diagnosticado y tenía un perfil de seguridad manejable.	Se respalda el uso de acetato de Abiraterona más Prednisona como estándar de atención en pacientes con mCSPC de alto riesgo.
23	Azad et al. (2021) (34)	Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.	Determinar la eficacia del tratamiento con terapia de privación de andrógenos (TDA) más enzalutamida ha demostrado un beneficio significativo en pacientes con cáncer de	Revista Vertismed; 13(2):1-10	Experimental: Ensayo clínico	2 grupos de 246 de los cuales (n=117 con enzalutamida; n=129 con placebo).	El tratamiento con Enzalutamida más TDA redujo el riesgo de progresión radiográfica en ambos grupos de estudio.	Se demostró que el tratamiento con Enzalutamida más TDA en pacientes con cáncer de

			próstata metastásico y no metastásico resistente a castración					próstata metastásico sensible a castración benefició a un si estos progresaran con metástasis posterior al tratamiento.
24	Aymar et al. (2023) (35)	Patrones de tratamiento sistémico en el cáncer metastásico sensible a castración	Describir patrones de tratamiento de CPSCm en diferentes periodos y comparar la supervivencia global (SG) entre las diferentes modalidades	Revista de Oncología Clínica;23(3):1-8	Observacional : Estudio retrospectivo	1110 Pacientes	La supervivencia global mediana en años fue de 3.05 años para ADT 3.30 años para BAC y 3.63 años TCPS, diferencia no estadísticamente significativa.	

							global con HR 0,85 (95% IC 0,67–1,06) (p ¼ 0,82) y supervivencia libre de progresión radiológica con HR 0,60 (95% IC 0,49–0,74) (p ¼ 0,82)	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

Elaborado por: Jhennifer Salas

3.3 Riesgo de sesgo y evaluación de la calidad de los estudios individuales

Tabla 2. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios de intervención controlada o experimentales (ensayos clínicos)

	N	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
1	Porta et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
2	Smith et al. (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
3	Powles et al. (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
4	Moningi S. (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/10	ALTA
5	Kim et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
6	Tucker et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
7	Porta et al. 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
8	Antonarakis et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
9	Gwenaelle (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
10	Mierxiati et al. 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
11	Bamodu et al. (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
12	Fazekas et al. (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	MEDIA
13	Andrews et al. (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
14	Valerriani et al (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
15	Boevé et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
16	Kim et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	MEDIA
17	Mazzola et al. (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
18	Masson et al. (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA

19	Fizzazi et al. (2019)															13/14	ALTA
20	Azad et al. (2021)															11/14	ALTA
Evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlados (A) ¿El estudio se describió como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un RCT? (B) ¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, uso de asignación generada aleatoriamente)? (C) ¿Se ocultó la asignación del tratamiento (de modo que no se pudieran predecir las asignaciones)? (D) ¿Los participantes y proveedores del estudio estaban cegados a la asignación del grupo de tratamiento? (E) ¿Las personas que evaluaron los resultados desconocían las asignaciones grupales de los participantes? (F) ¿Los grupos eran similares al inicio en cuanto a características importantes que podrían afectar los resultados (por ejemplo, datos demográficos, factores de riesgo, condiciones comórbidas)? (G) ¿La tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20 % o menos del número asignado al tratamiento? (H) ¿La tasa de abandono diferencial (entre los grupos de tratamiento) al final del estudio fue de 15 puntos porcentuales o inferior? (I) ¿Hubo una alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento? (J) ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)? (K) ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente entre todos los participantes del estudio? (L) ¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de poder? (M) ¿Se informaron los resultados o se analizaron los subgrupos de manera predeterminada (es decir, se identificaron antes de que se realizaran los análisis)? (N) ¿Todos los participantes asignados aleatoriamente fueron analizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, se utilizó un análisis por intención de tratar?														APLICA	11-14	ALTA	
														No se puede determinar	5-10	MEDIA	
														No aplicable	0-5	BAJA	

Elaborado por: Jhennifer Salas

En la evaluación de calidad de los estudios de intervención controlada o experimentales se observó que todos presentaron una calificación buena. En efecto, el 80% presentaron una calificación ALTA (12/14) y el 20% presento una calificación de 13/14. En particular en 3 estudios se detalla el cegamiento de los participantes y proveedores del estudio respecto de la asignación del grupo de tratamiento. Además, en 8 estudios se analizaron todos los participantes asignados al azar en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, utilizaron un análisis por intención de tratar. Asimismo, se detalló en 13 estudios que se ocultó la asignación al tratamiento (de modo que no se pudieron predecir las asignaciones). Cabe destacar que en el 100% de los estudios la tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20% o menos del número asignado al tratamiento.

Tabla 3. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo para estudios observacionales

	N	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
1	Ainsworth et al. (2018)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
2	Smith et al. (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
3	Giraudet et al. (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7/14	MEDIA
Herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohorte y transversales (A) ¿La pregunta o el objetivo de la investigación en este documento se enunciaron claramente? (B) ¿Se especificó y definió claramente la población del estudio? (C) ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%? (D) ¿Se seleccionaron o reclutaron todos los sujetos de la misma población o de poblaciones similares (incluido el mismo período de tiempo)? ¿Se especificaron previamente los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes? (E) ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de varianza y efecto? (F) Para los análisis de este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de medir los resultados? (G) ¿Fue el período de tiempo suficiente para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado, si existiera? (H) Para las exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿el estudio examinó diferentes niveles de exposición en relación con el resultado (por ejemplo, categorías de exposición o exposición medida como variable continua)? (I) ¿Las medidas de exposición (variables independientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente entre todos los participantes del estudio? (J) ¿Se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo? (K) ¿Las medidas de resultados (variables dependientes) fueron claramente definidas, válidas, confiables y se implementaron de manera consistente entre todos los participantes del estudio? (L) ¿Los evaluadores de resultados desconocían el estado de exposición de los participantes? (M) ¿La pérdida de seguimiento después del inicio fue del 20% o menos? (N) ¿Se midieron las principales variables de confusión potenciales y se ajustaron estadísticamente para determinar su impacto en la relación entre exposición(es) y resultado(s)?													●	APLICA	11-14	ALTA	
													●	No se puede determinar	5-10	MEDIA	
													●	No aplicable	0-5	BAJA	

Elaborado por: Jhennifer Salas

En la evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohortes se observó un buen puntaje en ambos (12/14).

En particular el estudio publicado por Ainsworth et al. (2018), Aymar et al. (2023) y el trabajo de Giraudet et al. (2021) no fueron todos los sujetos seleccionados o reclutados de la misma población o de poblaciones similares (incluido el mismo período de tiempo). Se especificaron previamente los criterios de inclusión y exclusión para participar en el

estudio y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes. Además, no se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave según su impacto en la relación entre exposición y resultados.

Tabla 4. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo para estudios casos

	N	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
1	Ning et al. (2023)															12/14	ALTA
Herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohorte y transversales (A) ¿Se enunció claramente la pregunta o el objetivo del estudio? (B) ¿Se describió clara y completamente la población del estudio, incluida una definición de caso? (C) ¿Fueron los casos consecutivos? (D) ¿Fueron comparables los sujetos? (E) ¿Se describió claramente la intervención? (F) ¿Las medidas de resultados fueron claramente definidas, válidas, confiables e implementadas de manera consistente entre todos los participantes del estudio? (G) ¿Fue adecuada la duración del seguimiento? (H) ¿Fueron bien descritos los métodos estadísticos? (I) ¿Los resultados fueron bien descritos?														APLICA	11-14	ALTA	
														No se puede determinar	5-10	MEDIA	
														No aplicable	0-5	BAJA	

Elaborado por: Jhennifer Salas

Al evaluar la calidad y riesgo de sesgo del reporte de caso, no existieron más casos que uno al cual se le realizó el seguimiento adecuado. Este estudio por consecuencia obtuvo una puntuación de 12/14 caracterizado como de alta calidad.

3.4 Limitaciones y riesgo de sesgos

Destaca entre las limitaciones y sesgos el diseño retrospectivo de los estudios de todos los pacientes de mCRPC que fueron seleccionados para recibir pembrolizumab. Por lo que se requiere un estudio más amplio y prospectivo para evitar el sesgo de selección. Asimismo, se puede prevenir el sesgo de medición sustentando un enmascaramiento. En efecto, se evita los errores sistemáticos al evidenciar que los pacientes y/o investigadores ignoran el tratamiento asignado. De hecho, en los ensayos de doble ciego, tanto los pacientes como los investigadores ignoran a quién se le ha asignado el tratamiento.

La principal limitación de los estudios que radica en un pequeño tamaño de muestra. En términos generales se evidenció un bajo riesgo de sesgo e los estudios incluidos en la presente revisión sistemática. Cabe destacar que en el 100% de los estudios la tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20% o menos del número asignado al tratamiento. Si bien esta cohorte representa una de las descripciones publicadas más grandes de la actividad de pembrolizumab en hombres con mCRPC, observar alteraciones genómicas de la importancia y correlacionarse con la respuesta solicita mayores tamaños de muestras para ayudar a dilucidar los biomarcadores predictivos raros. En particular no en todos los estudios se analizaron todos los participantes asignados al azar en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, utilizaron un análisis por intención de tratar. Asimismo, se detalló en 13 estudios que se ocultó la asignación al tratamiento (de modo que no se pudieron predecir las asignaciones).

En la evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohortes se observó que no fueron todos los sujetos seleccionados o reclutados de la misma población o de poblaciones similares. Se especificaron previamente los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes. Además, no se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave según su impacto en la

relación entre exposición y resultados. De hecho, los tratamientos pueden requerir diversos procedimientos de administración y /o programas de tratamiento.

Otro limitante que se encontró es que la mayor parte de estudios se encuentran con resultados heterogéneos que es complejo evaluar cuál es el tratamiento idóneo para las enfermedades metastásica de próstata sensible a la castración. Asimismo, se halló dificultad para el acceso gratuito a publicaciones de gran relevancia.

4. DISCUSIÓN

En síntesis, para comenzar se detallarán los estudios respecto al abordaje terapéutico en el cáncer de próstata, en enfermedad metastásica sensible a la castración.

El estudio de Kim et al. (2019) (16) propusieron una terapia de privación de andrógenos, el estudio dio como resultado una mayor supervivencia más larga, principalmente en pacientes con alto riesgo, sin embargo, tras combinarse ADT el acetato de Abiraterona en conjunto con un corticoide en este caso siendo más mencionado la Prednisona o Docetaxel para la próstata metastásica sensible a la castración tuvieron limitantes respecto a la edad del paciente, las condiciones coexistentes.

Tucker et al. (2019) (17) investigaron la eficacia clínica de Pembrolizumab partiendo de las características genómicas del paciente, en el cual los pacientes con (CPHSm) al recibir tratamiento con Pembrolizumab presentaron una disminución de ≥ 50 % del PSA en el 17 % (8/48) de los hombres, incluida una respuesta espectacular de ≥ 90 % del PSA en el 8 % (4/48), dos de los cuales albergaban mutaciones patógenas de LRP1b, ante estos resultados se demuestra que las mutaciones de LRP1b varían la capacidad de respuesta en el inhibidor de PD-1 en el cáncer de próstata.

Mientras que los autores Porta et al. (2020) (18) en su estudio hallaron que el (CaP) con

afectación a distintos órganos que respondan de manera eficaz a la inhibición de las funciones de los órganos sexuales en conjunto con la parte está enriquecido en aberraciones genéticas de respuesta al daño del ADN (DDR), ante lo cual propusieron un ensayo con TOPARP-B que les permitió validar esta relación y la respuesta de Olaparib, hallando como resultado que Olaparib presenta una actividad antitumoral en este tipo de cáncer por tanto respalda la implementación de la estratificación genómica que no responda de manera adecuada a la castración.

El artículo de Fizzazi et al. (2019) encontraron que la adición de acetato de Abiraterona incorporando a este esquema corticoide como la Prednisona al (ADT) incrementó de manera exponencial la resistencia de avance radiológico en comparación con placebos más ADT en hombres con diagnóstico de riesgo alto de cáncer con diseminación alta hormo sensible, por lo tanto, se recomienda el contemplar el Acetato de Abiraterona más un corticoide como antes se ha mencionado como base importante de atención en pacientes con este tipo de cáncer de alto riesgo.

Los autores Ning et al. (2023) hallaron que Docetaxel combinado con Prednisona más terapia de privación de andrógenos (ADT) mostraron resultados satisfactorios en pacientes con (CPHSm), esto con bajos efectos secundarios para el paciente, sin embargo, esta terapia suele presentar un elevado coste económico. Mientras que Barata y Sartor (2019), encontraron que las terapias pacientes con (CPHSm) se sustentan en la adición de Acetato de Abiraterona como cimiento a la terapia de inhibición de hormonas sexuales que caracterizan a los hombres para regímenes de tratamiento iniciales más agresivos, otros regímenes combinarlos con terapias novedosas aún se encuentran en etapa de ensayos clínicos a pesar de haber iniciado están demostrando buenos resultados clínicos.

En el estudio Kim et al. (2019) (30) se evaluó la respuesta adecuada de Apalutamida con una

dosis de alrededor de 240 mg por día vs la implementación de un placebo, para lo cual se evaluó a un grupo de personas con (CaP) con respuesta adecuada a la castración elegidos aleatoriamente, previamente tratados con terapia con Docetaxel, se evaluaron criterios de valoración como lo son: resistencia libre de desarrollo radiológica y la supervivencia general, por tanto, la adición de apalutamida al ADT incrementó, la supervivencia general en un 82,4%, mientras que con placebo fue de 73,5%.

Para comparar el impacto de la Fluorocolina y el antígeno de membrana prostático específico de galio-68 (Ga-PSMA) como terapias dirigidas (MDT) en personas (CaP) hormono sensible Mazzola et al. (2021) (31) analizaron a una muestra de 118 pacientes, separándolos en dos grupos: 50% de estos pacientes se sometieron a SBRT guiada por PET y el otro grupo a SBRT basada en PET con colina, hallando que la tasa de supervivencia libre de enfermedad fueron 68% Ga-PSMA y PET con colina, por tanto, la SBRT guiada por PSMA-PET produjo una tasa más alta de pacientes sin terapia hormonal, en comparación con la cohorte de 18 F-colina-PET.

El ensayo clínico propuesto por los autores, Masson et al. (2021) (32) demostraron la eficacia de la terapia adaptativa con Abiraterona hallando que la misma incrementa el tiempo que va desde la capacidad de agravar de la propia enfermedad, hallando que el manejo adaptativo tomando en cuenta la Abiraterona o la dosificación dirigida por farmacogenómica, pueden apoyarse con biomarcadores como el PSA, para adaptar la terapia, además esta opción plantea ser una línea base para el descubrimiento de nuevos fármacos y diagnósticos.

Del mismo modo, los autores Fizzazi et al. (2019) (33) hallaron que la adición del acetato de Abiraterona más Prednisona (ADT) incrementó la supervivencia general en relación con placebos más ADT, en aquellos individuos que fueron detectados con (mCSPC); por consiguiente, estos resultados respaldan el manejo como base relevante del Acetato de

Abiraterona más un corticoide como la Prednisona como estándar en el manejo y atención en individuos con mCSPC.

Mientras que el estudio de Poveda et al. (2023) (36) encontró que los medicamentos Enzalutamida y el implemento de la Abiraterona en individuos con cáncer de próstata hormono sensible tuvieron una alta eficacia y tolerabilidad, por tanto, Enzalutamida o como otra opción la Abiraterona con adición de un placebo o por consiguiente un cortiesteroide, muestra una significancia elevada en: supervivencia y tasa de decrecimiento del PSA, sin embargo, los estudios son escasos lo que deja libre la inquietud acerca de este tratamiento en grupos poblacionales con un una mala respuesta al tratamiento inicial.

5. CONCLUSIONES

De acuerdo con los estudios analizados se ha determinado que la quimioterapia, y la combinación de nuevos antiandrógenos como lo son Abiraterona, Enzalutamida y Apalutamina, incrementan la supervivencia al combinarse con TDA en comparación con TDA exclusiva, por tanto, este, tratamiento representa un estándar para este tipo de individuos tomando en consideración a ciertas guías prácticas. Igualmente, se consideró que la radioterapia es un estándar de tratamiento que requiere de mayores estudios para su eficacia.

Los resultados de este estudio dan a conocer que los tratamientos para el (CPHSm) han evolucionado significativamente en el transcurso de 5 años, se evidencia que el manejo dirigido a la inhibición androgénica suele ser la primera elección del tratamiento, se ha encontrado que la adición de Docetaxel o Acetato de Abiraterona mejora los resultados en pacientes con mCSPC, por lo tanto, este se ha convertido en un tratamiento estándar.

Así mismo se evidencia la utilidad de la terapia hormonal con el fármaco Abiraterona permite que las células frenen la producción de andrógenos, sin embargo, esta también reduce otras hormonas, por tanto, se requiere el apoyo de un medicamento corticosteroide, principalmente

para evitar ciertos efectos secundarios que suelen aparecer a lo largo del tratamiento. De igual manera, en la mayoría de los estudios analizados se emplea la escala de Gleason para estratificar el grado de agresividad del cáncer de próstata asignando un puntaje de 1 a 5 a dos patrones histológicos diferentes de células cancerosas en una muestra de tejido prostático.

El patrón más común y menos agresivo se califica como Gleason 3, mientras que el patrón más agresivo se califica como Gleason 5, para sacar el puntaje final se determina sumando los puntajes de los dos patrones predominantes. Por ejemplo, si el patrón predominante es Gleason 3 y el segundo patrón predominante es Gleason 4, el puntaje de Gleason final sería 7 (3+4).

6. FINANCIACIÓN

La presente revisión sistemática no ha requerido alguna remuneración por parte de instituciones públicas o privadas con o sin ánimos de lucro. Para su realización se utilizó recursos económicos propios.

7. CONFLICTO DE INTERÉS

La autora refiere no tener algún conflicto de interés.

8. REFERENCIAS

1. Borque A, Espílez R, Miramar R. Revista Actas Urológicas Españolas, 45(1): 8-20. [Online].; 2021 [cited 2023 noviembre 20]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480620301947>.
2. Organización Panamericana de la Salud. [Online].; 2018 [cited 2023 noviembre 22]. Available from: [https://iris.paho.org/handle/10665.2/34936#:~:text=En%20Am%C3%A9rica%20Latina%20y%20el%20Caribe%20\(ALC\)%20el%20c%C3%A1ncer%20de,unas%2051.000%20muertes%20cada%20a%C3%B1o](https://iris.paho.org/handle/10665.2/34936#:~:text=En%20Am%C3%A9rica%20Latina%20y%20el%20Caribe%20(ALC)%20el%20c%C3%A1ncer%20de,unas%2051.000%20muertes%20cada%20a%C3%B1o).
3. Harada K, Shiota M, Matsumoto M, Fujisawa M. OncoTargets and Therapy;14 (11): 2967-2974. [Online].; 2021 [cited 2023 noviembre 21]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/OTT.S306345>.

4. Barata P, Sartor A. ACS Journals; 125(11): 1777-1788. [Online].; 2019 [cited 2023 noviembre 23. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32039>.
5. Zonana E, Ramirez E. Revista Mexicana de Urología; 82(2): 1-15. [Online].; 2022 [cited 2023 noviembre 23. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2022/ur222d.pdf>.
6. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P. Revisiones críticas en oncología; 157(17):1-20. [Online].; 2021 [cited 2023 noviembre 21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842820303346>.
7. Nunh P, De Bonno J, Fizazi K. European Urology. [Online].; 2019 [cited 2023 noviembre 23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030228381830246X>.
8. Flores L, Santoyo I, Arriaga C. Revista del Centro de Investigación de la Universidad La Salle; 14(56):1-25. [Online].; 2021 [cited 2023 noviembre 22. Available from: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/86716271/3037-libre.pdf?1653921462=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DImplicaciones_del_microbioma_en_la_etiol.pdf&Expires=1700836716&Signature=JFJtAmf0tYYh-QhCCxWUCObh73PZMhVxHdZ3VuAGthYADG5xxHMvi3mIK.
9. Lim K. Urologic Cancers; 141(1):1-20. [Online].; 2021 [cited 2023 noviembre 23. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/359/616>.
10. Rani A, Dasgupta P, Murphy J. American Journal of Pathology; 189(11): 119-213. [Online].; 2019 [cited 2023 noviembre 23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944019306637>.
11. Gillessen S, Bossic A, de Bonno J, Fizazi K. Revista Urología Europea; 83(3): 267-293. [Online].; 2023 [cited 2023 diciembre 8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283822027890?via%3Dihub>.
12. Porta N, Bianchini D, McGovern A. Lancet Oncol; 21(1): 162-174. [Online].; 2020 [cited 2023 diciembre 8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/>.
13. Smith M, Fizazi K, Lara P. Journal of Clinical Oncology; 38(6):1-18. [Online].; 2020 [cited 2023 diciembre 9. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.118.
14. Powles T, Yuen K, Gillessen S, Kadel E. Jan; 28(1):144-153. [Online].; 2022 [cited 2023 diciembre 8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013615/>.

15. Moningi S, Choudhury A, Nguyen P, Mundo J. *Urol*; 41(12):3889-3894. [Online].; 2023 [cited 2023 diciembre 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37924333/>.
16. Kim M, Argawal N, Bjartell K. *N Engl J Med*; 381(12):13-2. [Online].; 2019 [cited 2023 diciembre 10. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903307>.
17. Tucker M, Zhu J, Gupta M. *Cancer Med*;8(10):4644-4655. [Online].; 2019 [cited 2023 diciembre 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270961/>.
18. Porta N, Bianchini D, McLaren D, Birtle A. *Lanceta Oncol*; 21(1):162-174. [Online].; 2020 [cited 2023 diciembre 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/>.
19. Antonarakis E, Piulats M, Goupil G. Study. *J Clin Oncol*;38(5):395-405. [Online].; 2020 [cited 2023 diciembre 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774688/>.
20. Gravis G. *Revista asiática de urología*, 6(2): 162-168. [Online].; 2019 [cited 2023 diciembre 9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214388219300104?via%3Dihub>.
21. Mierxiati A, Wenkai M, Wang Y. *The Prostate*; 80(12):950-961. [Online].; 2020 [cited 2023 diciembre 9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.24027>.
22. Bamodu O, Wuan Y, Ho C, Hu S. *Revista Cánceres*;13(16):1-15. [Online].; 2021 [cited 2023 diciembre 9. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/16/3959>.
23. Fazekas T, Széles A, Teutsch A. *Prostate Cáncer*;26 (12): 665–672. [Online].; 2023 [cited 2023 diciembre 10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41391-022-00626-2>.
24. Giraudet A, Kryza D, Hofman M. *Sage Journal*; 13(1):1-20. [Online].; 2021 [cited 2023 diciembre 10. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17588359211053898>.
25. Andrews J, Mohamed E, Karnes R. *The Prostate*;80(5):1-15. [Online].; 2020 [cited 2023 diciembre 10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.23954>.
26. Valerriani M, Marinelli M, Reverberi C. *Revista Oncológica Radioterápica*; 14(205)1-15. [Online].; 2019 [cited 2023 diciembre 10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13014-019-1414-x>.

27. Boevé L, Marten A, Visb N. *Revista de Urología Europea*; 75(3): 410-418. [Online].; 2019 [cited 2023 diciembre 21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283818306584>.
28. Ning W, Chang P, Zheng I. *Sec. Oncología Genitourinaria*, 41(2): 1-15. [Online].; 2023 [cited 2023 diciembre 24. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1185530/full>.
29. Rodilla A, Hruby G, Ainsworth A. *Eur Urol Oncol*;1(6):531-537. [Online].; 2018 [cited 2023 diciembre 23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31158100/>.
30. Kim N, Argawal N, Bjartell A, Byung M. *N Engl J Med*; 381(8):13-24. [Online].; 2019 [cited 2023 diciembre 24. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903307>.
31. Mazzola R, Francolini G, Triggiani L, Napoli G. *Clin Genitourin Cancer*;19(3):230-236. [Online].; 2021 [cited 2023 diciembre. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32863189/>.
32. Mason N, Burkett J, Sang P, Gatenby R. *Am Health Drug Benefits*;14(1):15-20.[Online].; 2021 [cited 2023 diciembre 25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8025923/>.
33. Fizzazi K, Tran N, Matsubara N, Rodriguez A. *Lanceta Oncol*; 20(5):686-700. [Online].; 2019 [cited 2023 diciembre 23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987939/>.
34. Azad A, Villers A, Alekseev B, Zelig R. *Revista Vertismed*; 13(2):1-10. [Online].; 2021 [cited 2023 diciembre 23. Available from: <https://pe.vertismed.com/oncologia/enzalutamida-pacientes--cancer-prostata-metastasisico-sensible-castracion-analisis/>.
35. Aymar M, Cerini M, Cayol F. *Revista de Oncología Clínica*; 28(3): 1-18. [Online].; 2023 [cited 2023 diciembre 23. Available from: <https://oncologiaclinica.aaoc.org.ar/index.php/oncologiaclinica/article/download/134/119/145>.
36. Poveda J, Bautista N, Rincón G. *Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal*, 28(2): 1-8. [Online].; 2019 [cited 2023 diciembre 23. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1656552.pdf>.
37. Zonana E, Ramírez A. *Rev Mex Urol*;82(2): 1-15. [Online].; 2022 [cited 2023 noviembre 22. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2022/ur222d.pdf>.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jhennifer Andrea Salas Olave portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0926943655** En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Abordaje terapéutico de cáncer de próstata, en enfermedad metastásica sensible a la castración. Revisión Sistemática.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 03 de junio de 2025

F: 

Jhennifer Andrea Salas Olave

C.I. 0926943655