

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA EN EL TRATAMIENTO
DE CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO
RESISTENTE, ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS
RESULTADOS TERAPÉUTICOS OBTENIDOS DEL
PERIODO 2014 A 2018 EN TRES HOSPITALES
NACIONALES DE LA SEGURIDAD SOCIAL

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Postgrado en Oncología Médica para optar al grado y título de especialista en
Oncología Médica

MARYAM VICTORIA BARRIENTOS JIMÉNEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Dedicatoria y agradecimientos

Dedicado a mis pacientes quienes me inspiran cada día a mejorar.

Agradezco a mi familia y amigos por su apoyo incondicional.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Oncología Médica de la Universidad de
Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en
Oncología Médica"



Dra. Ileana González Herrera
Médico Especialista en Oncología Médica
Tutora de Tesis



Dra. Diana Zamora Bolaños
Médico Especialista en Oncología Médica
Lectora #1



Dr. Carlos Zúñiga Orlich
Médico Especialista en Oncología Médica
Lector #2



Dr. Geiner Jiménez Jiménez
Médico Especialista en Oncología Médica
Coordinador Programa de Posgrado en Oncología Médica



Maryam Barrientos Jiménez
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	vi
Lista de cuadros.....	vii
Lista de figuras.....	viii
Lista de gráficos.....	ix
Lista de abreviaturas.....	xi
Introducción.....	1
Capítulo 1: Aspectos Generales.....	2
1.1 Objetivos.....	2
1.1.1 Objetivo general.....	2
1.1.2 Objetivos Específicos.....	2
1.2 Pregunta de Investigación.....	3
1.3 Justificación.....	3
Capítulo 2: Marco Teórico.....	4
2.1 Antecedentes Internacionales.....	4
2.2 Antecedentes Nacionales.....	11
2.3 Epidemiología.....	13
2.4 Factores de riesgo.....	14
2.5 Cáncer de próstata resistente a la castración.....	16
2.6 Tratamiento de primera línea en enfermedad metastásica resistente a castración.....	17
2.7 Acetato de abiraterona.....	18
2.8 Enzalutamida.....	21
Capítulo 3: Materiales y Métodos.....	25
3.1 Tipo de estudio.....	25
3.2 Área de estudio.....	25
3.3 Población de Estudio.....	25
3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	25
3.4.1 Criterios de Inclusión.....	25
3.4.2 Criterios de Exclusión.....	25
3.5 Fuentes de información.....	26
3.6 Definiciones.....	27
3.8 Procedimientos para el análisis de la información.....	28
3.9 Limitaciones.....	29
Capítulo 4: Resultados.....	30
Capítulo 5: Discusión de resultados.....	46

Capítulo 6: Conclusiones.....	53
Bibliografía.....	54
Anexos.....	58

Resumen

En los últimos 150 años, el cáncer de próstata se ha convertido en un problema de salud pública significativo a nivel mundial. En Costa Rica es la segunda neoplasia en incidencia y ocupa el primer lugar en mortalidad por cáncer en la población masculina.(Attard et al., 2016) (Ministerio de Salud, 2014)

En Costa Rica, el docetaxel es el tratamiento de primera línea para cáncer de próstata metastásico castrato resistente (mCRPC) en el sistema de Seguridad Social. Tratamientos como enzalutamida o abiraterona no forman parte de la lista oficial de medicamentos; para su adquisición se debe hacer la solicitud del medicamento al comité de farmacoterapia el cual se encarga de evaluar si procede o no la compra de este, en caso de negación el paciente puede solicitar el medicamento por vías judiciales.

Existe evidencia derivada de estudios clínicos aleatorizados Fase III, que ha mostrado beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de progresión con efectos adversos tolerables en pacientes tratados con enzalutamida o abiraterona, tanto en primera como segunda línea de tratamiento.

Se revisaron 60 expedientes de pacientes que fueron tratados en tres hospitales de la Seguridad Social con enzalutamida o abiraterona de enero 2014 a diciembre de 2018.

Ambos medicamentos fueron bien tolerados sin efectos adversos que ameritaran hospitalización.

La supervivencia global para abiraterona en primera línea y segunda línea fue mayor comparada con la reportada en el estudio pivote. En cambio, para enzalutamida la supervivencia global en primera línea fue menor a la esperada, mientras que en segunda línea fue mayor a la reportada en estudios aleatorizados. Sin diferencia estadística entre ambos medicamentos.

Las medianas de supervivencia libre de progresión para abiraterona en primera y segunda línea fueron más altas que las reportada en los estudios pivotaes. En el caso de enzalutamida fue menor a la reportada en estudios de registro, pero mayor de la esperada en segunda línea. Sin diferencia estadística entre ambas terapias.

Se concluye que la enzalutamida como la abiraterona pueden ser utilizadas tanto en primera como en segunda línea de tratamiento, sin que se muestre una ventaja de una sobre la otra, en relación con la supervivencia global ni libre de progresión y con efectos adversos tolerables.

Lista de cuadros

Cuadro 1: Estadísticas descriptivas de los valores de APE (ng/ml) al diagnóstico de los pacientes que fueron tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 56 pacientes).....	32
Cuadro 2: sitios de metástasis en los pacientes que fueron tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018, HSJD, HCG, HM. (N = 50 pacientes)	34
Cuadro 3: Eventos clínicos de los pacientes que fueron tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 14 pacientes)	35
Cuadro 4: análisis multivariante para supervivencia global	43
Cuadro 5: análisis multivariante para supervivencia libre de progresión	44
Cuadro 6. análisis multivariante para tiempo de falla a la terapia.....	44

Lista de figuras

Figura 1. Distribución de los Expedientes Revisados.....	30
--	----

Lista de gráficos

Gráfico 1: Distribución absoluta y relativa según hospital de los pacientes tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM.	31
Gráfico 2: Histograma de la edad al diagnóstico (años) en los pacientes tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 pacientes)	31
Gráfico 3: Histograma de frecuencias de los valores de APE (ng/ml) al diagnóstico de los pacientes que fueron tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 56 pacientes)	32
Gráfico 4: Estadísticas descriptivas de los niveles del APE (ng/ml) medido en diferentes momentos en los pacientes con cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 pacientes)	33
Gráfico 5: Grupos de riesgo ISUP, según puntaje de Gleason en los pacientes que fueron tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM.	33
Gráfico 6: Distribución relativa según cantidad de sitios de metástasis ósea en los pacientes tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM.	34
Gráfico 7: estado funcional de los pacientes al iniciar la terapia con enzalutamida o abiraterona en cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2001 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 pacientes).....	36
Gráfico 8: Distribución relativa de efectos adversos en los pacientes tratados con enzalutamida o abiraterona con cáncer de próstata metastásico castrato resistente, periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM.....	37
Gráfico 9: Grado de efectos adversos registrados en pacientes tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 5 pacientes)	37
Gráfico 10: Distribución absoluta y relativa del motivo de suspensión de la terapia en los pacientes con cáncer de próstata metastásico castrato resistente durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 57 pacientes)	38
Gráfico 11: Distribución relativa del tipo de progresión en los pacientes tratados con enzalutamida o abiraterona para el cáncer de próstata metastásico castrato resistente, durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 pacientes)	39
Gráfico 12: Mediana de supervivencia global alcanzada con abiraterona y enzalutamida en pacientes quimioterapia naïve tratados por cáncer de próstata metastásico castrato resistente durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM.	40
Gráfico 13: Mediana de supervivencia global alcanzada con abiraterona y enzalutamida en pacientes que recibieron quimioterapia en primera línea para cáncer de próstata metastásico castrato resistente durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 pacientes)	40
Gráfico 14: Mediana de supervivencia libre de progresión alcanzada con abiraterona y enzalutamida en pacientes quimioterapia naïve tratados por cáncer de próstata metastásico castrato resistente durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM.	41
Gráfico 15: Mediana de supervivencia libre de progresión alcanzada con abiraterona y enzalutamida en pacientes que recibieron quimioterapia en primera línea para cáncer de próstata metastásico castrato resistente durante el periodo 2014 a 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 pacientes).....	42
Gráfico 16: Prueba de riesgos proporcionales para la variable recibió quimioterapia	45

Gráfico 17: Función de supervivencia al recibir quimioterapia observada y estimada45

Lista de abreviaturas

ADN: Ácido Desoxirribonucleico
APE: Antígeno Prostático Específico
AR: Androgen Receptor
BPA: Bisfenol A
BRCA 1: Breast Cancer Susceptibility Genes 1
BRCA 2: Breast Cancer Susceptibility Genes 2
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event
CYP17A1: Citocromo P450c17
DES: Dietilestilbestrol
DHT: Dihidrotestosterona
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
FDA: Food and Drug Administration
HCG: Hospital Calderón Guardia
HM: Hospital México
HSJD: Hospital San Juan de Dios
INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censo
ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica
LH: Hormona Luteinizante
LHRH: Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante LHRH
LOM: Lista Oficial de Medicamentos
mCRPC: Cáncer de Próstata Metastásico Castrato Resistente
RNT: Registro Nacional de Tumores
VARGUR: Administración de Veteranos del Grupo Cooperativo de Investigación Urológica

Introducción

En la población masculina de Costa Rica, el cáncer de próstata representa la neoplasia más frecuente luego del cáncer de piel no melanoma y es la primera causa de muerte por cáncer en dicho grupo, convirtiéndolo en un problema de salud pública. Por lo anterior, es de vital importancia contar con opciones terapéuticas que permitan mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

En Costa Rica el acceso a tratamientos no quimioterapéuticos para el cáncer de próstata metastásico resistente a castración como lo son la enzalutamida o la abiraterona que no forman parte de la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), confiere todo un proceso que involucra diversos actores de distintas instituciones. El caso es valorado inicialmente en sesión médica, luego se eleva la solicitud al comité de farmacoterapia, y finalmente los pacientes que obtienen el medicamento lo hacen por medio de la interposición de un recurso de amparo ante instancias judiciales.

Ya a nivel internacional la eficacia de ambas terapias ha sido probada en diferentes escenarios tanto antes como después del tratamiento con citotóxicos y se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de esta patología oncológica.

A la fecha, no se cuenta con estudios sobre la eficacia clínica de estas terapias en nuestra población. Este trabajo permitirá describir la respuesta a medicamentos que no son parte de la actual LOM de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Así mismo, facilitará un panorama más claro de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global alcanzada con el uso de estos fármacos, además, de identificar los efectos adversos más comúnmente asociados a dichas terapias, en pacientes nacionales, pudiéndose de esta forma estimar su efectividad en la vida real.

Capítulo 1: Aspectos Generales

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo general

Describir los resultados terapéuticos y toxicidad durante el tratamiento con abiraterona o enzalutamida, en pacientes con cáncer de próstata metastásico castrato resistente en tres hospitales nacionales de la Seguridad Social entre los años 2014 y 2018.

1.1.2 Objetivos Específicos

1. Citar las características demográficas y clínicas de la población en estudio.
2. Describir la supervivencia libre de progresión y supervivencia global alcanzadas durante el tratamiento con enzalutamida o abiraterona.
3. Identificar el grado de efectos adversos más comunes asociados a las terapias en estudio.

1.2 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los resultados terapéuticos y toxicidad durante el tratamiento con abiraterona o enzalutamida, en pacientes con cáncer de próstata metastásico castrato resistente en tres hospitales nacionales de la Seguridad Social entre los años 2014 y 2018?

1.3 Justificación

El tratamiento con abiraterona o enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata castrato resistente, mejora tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión, contribuyendo de manera positiva en la calidad de vida del paciente, y con efectos adversos menos intensos en comparación con los que acompañan otras alternativas, como la quimioterapia. (Moeller, Cookson, & Patel, 2018)

En la población masculina de Costa Rica, el cáncer de próstata representa la neoplasia más frecuente luego del cáncer de piel no melanoma y es la primera causa de muerte por cáncer en esa población, por lo que contar con terapias efectivas con un perfil de toxicidad más favorable que el brindado por agentes quimioterapéuticos, es un objetivo importante, por ejemplo en el escenario de tratamiento de adultos mayores frágiles pero con buen estado funcional (Ministerio de Salud, 2014)

A la fecha, no se cuenta con estudios sobre los resultados terapéuticos de estas terapias en nuestra población. Este trabajo permitirá describir la respuesta a medicamentos que no son parte de la LOM de la CCSS. Así mismo, facilitará un panorama más claro del periodo libre de progresión y de la supervivencia global alcanzada con el uso de estos fármacos, además de identificar los efectos adversos más comúnmente asociados a dichas terapias, en pacientes nacionales, pudiéndose de esta forma estimar su efectividad en la vida real.

Capítulo 2: Marco Teórico

2.1 Antecedentes Internacionales

En los últimos 150 años el cáncer de próstata se ha convertido en un problema de salud significativo a nivel mundial, por ejemplo, en los Estados Unidos corresponde a la neoplasia más comúnmente diagnosticada en la población masculina. Este aumento dramático en el número de casos se atribuye a diversas causas como el incremento proporcional de su incidencia en relación con la edad como no sucede de una forma tan marcada con ninguna otra neoplasia o bien la implementación de un estilo de vida “occidental”. (Denmeade & Isaacs, 2002)

En un estudio publicado en el año 2010, que englobó datos de 37 países de Europa, se observó un aumento marcado de la incidencia en el Norte de Europa y disminución de esta en países del Este de Europa. Al realizar el análisis global de en cuanto a la incidencia de cáncer de próstata en las últimas dos décadas se mostró un incremento anual en el número de casos entre el 3% y el 7% en la mayoría de los países. Otro aspecto importante para denotar en el trabajo citado fue la disminución en la mortalidad después del año 1990, lo cual se puede atribuir a mejoras en el tratamiento y el efecto de las pruebas de antígeno prostático específico como prueba de tamizaje. (F. Bray, Lortet-Tieulent, Ferlay, Forman, & Auvinen, 2010)

Hace 50 años, el típico paciente con cáncer de próstata era un hombre de 70 años en promedio, quien había sido diagnosticado con enfermedad metastásica al hueso y/o tejidos blandos. Característicamente con lesiones de gran tamaño e histología poco diferenciada. El diagnóstico de una enfermedad tan avanzada era prácticamente una sentencia de muerte, con una expectativa de vida no mayor de dos años. (Denmeade & Isaacs, 2002)

Es en los años cuarenta, con el descubrimiento de la sensibilidad androgénica del cáncer de próstata por Charles Huggins marcó un antes y un después en el tratamiento de dicha enfermedad. La castración médica con estrógenos orales se convirtió en el primer tratamiento sistémico efectivo, inclusive en la actualidad la ablación androgénica se mantiene como piedra angular en el tratamiento del cáncer de próstata. (Charles Huggins, 1941)

El enfoque diagnóstico y terapéutico del cáncer de próstata ha cambiado drásticamente en todo el espectro de la enfermedad en las últimas décadas. La experiencia que en los últimos años se ha recopilado con respecto al manejo de la enfermedad, se ha reconocido la necesidad de reducir el sobrediagnóstico y sobretratamiento de cánceres clínicamente insignificantes. En este transcurrir, se ha dado paso al uso de algoritmos diagnósticos con el fin de identificar aquellos hombres con mayor probabilidad de presentar una clínica más agresiva, formulando para ellos un diagnóstico y tratamiento más temprano, además de importantes progresos en cuanto a técnicas quirúrgicas robóticas, dosificación de radioterapia que ha mejorado las tasas de control de la enfermedad. La última década ha mostrado un progreso sin precedentes en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico castrato resistente (mCRPC) con la implementación de cinco nuevos agentes que han mostrado impacto en supervivencia, en entornos de enfermedades mínimas donde tienen el potencial de proporcionar un beneficio aún mayor. (DeVita & Lawrence, Theodore Rosenberg, 2017)

Dando un recorrido histórico por los tratamientos de esta enfermedad, fue para el año 1786, cuando el cirujano John Hunter marca los inicios de lo que sería más adelante el concepto de ablación androgénica, al notar variaciones estacionales entre los testículos y el tamaño de glándula prostática, concluyendo más tarde con la base de la castración. Para el año 1893, un cirujano llamado W. White midió los cambios en el tamaño de la próstata en perros después de la castración, abogando luego por la castración como tratamiento para condiciones como obstrucción urinaria causada por hiperplasia prostática. Ya para el siglo XX, los experimentos en animales logran establecer relaciones entre hipófisis, testículos y próstata. En el año 1936, Robert Moore y Allister Mclellan descubrieron como las

inyecciones de estrógenos producían atrofia del epitelio prostático, pero sin repercusión en la hiperplasia benigna de la próstata. (Denmeade & Isaacs, 2002)

El beneficio de la ablación androgénica en el cáncer de próstata metastásico fue dado por Huggins y Clarence en el año 1941, cuando gracias a la terapia con estrógenos o la castración quirúrgica lograron determinar que el cáncer de próstata era influenciado por la actividad de los andrógenos en el cuerpo. Posteriormente, en un segundo artículo describieron el efecto del tratamiento del cáncer de próstata avanzado en pacientes con castración quirúrgica o médica mediante estrógenos orales como el etilbestrol. Huggins, fue quien más adelante utilizó por primera vez este tratamiento en el cáncer de próstata. Debido a este importante hallazgo Charles Huggins fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1966. (Charles Huggins, 1941)(Charles Huggins, Hodes, & Schroder, 2002)

El descubrimiento de los potenciales beneficios de la ablación androgénica condujo a formulación de importantes estudios clínicos en este ámbito, uno de los más destacados comenzó en la década de los años sesenta, organizado por la Administración de Veteranos del Grupo Cooperativo de Investigación Urológica (VARGUR, por sus siglas en inglés), el cual comparó los efectos del uso de dietilestilbestrol (DES) oral y orquiectomía, concluyendo que el DES fue tan eficaz como la cirugía, sin dejar de lado los problemas asociados con la terapia sistémica como lo fueron el aumento en el riesgo cardiovascular y embólico, con el agravante que ninguna de las dos terapéuticas fue suficiente para curar completamente la enfermedad. (Charles Huggins et al., 2002)

Dado el conocimiento de la época respecto a la producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales, tanto Huggins como W.W.Scott determinaron un papel en la adrenelectomía bilateral en hombres cuya enfermedad no respondía a la terapia con castración, no obstante encontraron que eventualmente el tumor continuaba creciendo. (C. Huggins & Scott, 1945)

Ya para los años 1960-1980, se desarrollaron fármacos para bloquear la producción adrenal de andrógenos como la inhibición de la interacción de entre andrógenos y tejido blanco. Fue como dos años antes de la publicación del estudio

VACURG, Andrew Schally determinó la estructura de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y logra sintetizarla. Dicha hormona induce la liberación de hormona luteinizante (LH) a nivel de pituitaria para luego actuar a nivel testicular activando la producción de testosterona. Schally y su equipo mostraron como el bloqueo lograba una disminución de hasta el 75% en los niveles séricos de testosterona, así como la reducción del dolor óseo secundario a las metástasis. (Schally, Kastin, & Arimura, 1971)

El efecto antiandrogénico se consigue logrando una retroalimentación negativa por medio de los niveles inicialmente altos de testosterona que causarán disminución en la producción de LHRH, LH y finalmente, inhibiéndola producción de testosterona. En el año 1977, Schally recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología por su trabajo.

Al final de los años sesenta, se dio el descubrimiento del receptor de andrógenos por tres grupos independientes: S. Liao, N. Bruchofsky y I. Mainwaring, lo cual permitió comprender mejor el eje hormonal y los posibles puntos de bloqueo. (Denmeade & Isaacs, 2002)

Inicialmente, se utilizaron antiandrogénicos como la ciproterona, fármaco que bloquea el receptor de andrógenos de manera que no puede interactuar con la testosterona ni dihidrotestosterona y así inhibe la producción de andrógenos; sin embargo, promueve una elevación indirecta de LH, lo cual disminuye su capacidad de competir por la unión al receptor de andrógenos de manera competitiva. Con el objetivo de disminuir este último efecto, se crea el acetato de ciproterona que va a tener una acción directa disminuyendo los niveles de testosterona al actuar como agonista del receptor de progesterona, y una acción indirecta de inhibición del receptor de andrógenos, consiguiendo un efecto castrato tan efectivo como el DES. (Denmeade & Isaacs, 2002)

Posteriormente, se incursionó en la búsqueda de antiandrogénicos con efecto de castración, pero sin los efectos adversos de moléculas esteroideas, dando paso a los antiandrogénicos no esteroideos como la flutamida, que fue aprobada en el año 1989, por la *Food and Drug Administration* (FDA), luego se aprobaron otros

similares como lo fueron la bicalutamida y nolutamida. No obstante, al utilizarla se denotó su capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica y con ello el riesgo de desarrollar aumentos en los niveles séricos de testosterona.(Denmeade & Isaacs, 2002) El efecto de los antiandrogénicos puros ha sido comparado en estudios clínicos aleatorizados contra castración médica y quirúrgica, en el contexto de enfermedad metastásica, y a pesar de ser bien toleradas son inferiores en cuanto a supervivencia. (Seidenfeld et al., 2013)(Chodak et al., 1995)

Se planteó entonces la combinación del bloqueo antiandrogénico, pero esta iniciativa sólo generó aumentos en los niveles séricos de testosterona, sin mostrar un beneficio en cuanto a supervivencia en estudios aleatorizados. La conclusión de los estudios gira en torno a que la ablación androgénica es una terapia paliativa, y en la mayoría de los pacientes nunca proveerá curación. La explicación a estos hallazgos es el hecho que al cáncer de próstata está compuesto por células heterogéneas unas dependientes y otras independientes de andrógenos. (Denmeade & Isaacs, 2002)

Hasta el año 2004, el manejo del cáncer de próstata metastásico que progresaba a la deprivación androgénica se trató con manipulación hormonal secundaria; sin embargo, en los últimos 10 años se ha modificado tal comportamiento con la aprobación de seis agentes sistémicos nuevos para el tratamiento de esta condición. Cuando se presenta progresión de la enfermedad a pesar de niveles sanguíneos de testosterona de un paciente con castración señala la transición hacia un estadio resistente a la castración, en el cual es más probable que la persona muera a causa de su padecimiento oncológico que por otro motivo. (Teo, Rathkopf, & Kantoff, 2019)

Para el año 2004, se cuenta con los resultados de dos estudios aleatorizados con el citotóxico docetaxel en la enfermedad metastásica resistente a la castración que fueron el TAX 327 y el SWONG 99-16, ambos logran demostrar una ganancia en supervivencia de entre 1,9 a 2,4 meses, algo que no se había logrado antes con ningún agente quimioterapéutico, con lo cual se instauró como la terapia estándar en dicho escenario. (Teo et al., 2019)

Un quimioterapéutico de más reciente aprobación es el cabazitaxel, el cual ha mostrado en estudios Fase III actividad en los casos que progresan al docetaxel. (Teo et al., 2019)

El acetato de abiraterona, un inhibidor selectivo del citocromo P-17 que forma parte de la nueva era de tratamientos desarrollados, ha demostrado en condición metastásica castrato resistente tanto pre como post docetaxel ganancia en aspectos como: la supervivencia global, tiempo al inicio de quimioterapia, disminución del dolor oncológico, tiempo de progresión del APE (antígeno prostático específico) y el tiempo al deterioro del estado funcional, en los estudios Fase III COU-AA-301, COU-AA-302, con una buena tolerancia. (Ryan et al., 2015)(Ryan et al., 2013)

La enzalutamida por su parte, una de las terapéuticas modernas que inhibe de forma competitiva el receptor andrógenos, es en la actualidad de uso regular en la enfermedad metastásica castrato resistente, basándose los resultados de los estudios Fase III PREVAIL y AFFIRM, tanto en el escenario pre como post quimioterapia en los cuales se logró demostrar una mejoraría en supervivencia libre de progresión y global, así como disminución del riesgo de muerte por cáncer. (Scher et al., 2012)

Además de la abiraterona y enzalutamida, existen otros tratamientos para el cáncer de próstata castrato resistente que cuentan con estudios Fase III y aprobación tales como: el Radio-223, sipuleucel-T, Olaparib y más recientemente el pembrolizumab, que se postulan como alternativas promisorias ya sea como monoterapia o en combinaciones en el tratamiento de la enfermedad metastásica castrato resistente en escenarios definidos. (Teo et al., 2019)

Pese a los grandes avances terapéuticos que se han logrado en las últimas décadas, en una patología que es un problema real de salud pública en la mayoría de los países, aún hay muchas preguntas sin responder en cuanto al tratamiento de la enfermedad metastásica castrato resistente, tales como: cuál es la secuencia óptima de tratamientos en una época en que contamos con varias alternativas para un mismo escenario; la posibilidad de reexposiciones terapéuticas y la búsqueda de

marcadores en tiempo real que ayuden a predecir de una manera más temprana el comportamiento biológico de la enfermedad, solo por mencionar algunos.

2.2 Antecedentes Nacionales

La información sobre la incidencia del cáncer en Costa Rica proviene del Registro Nacional de Tumores (RNT) un programa a cargo del Ministerio de Salud, por otra parte, la respectiva a mortalidad derivada de los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC). Según los últimos datos epidemiológicos del año 2014, en la población masculina costarricense el cáncer de próstata ocupa el segundo lugar en incidencia y el primer lugar en mortalidad. (Ministerio de Salud, 2014)

La Caja Costarricense de Seguro Social, basándose en los principios que rigen sus acciones, emplea una Política Institucional de Medicamentos Esenciales y Nominación Genérica, contenida en la LOM que ofrece a los asegurados una serie de medicamentos seleccionados con los que cubre el 98% de las necesidades de prescripción en la atención de salud. En aquellos casos en donde exista justificación científica, clínica y se hayan agotados las opciones terapéuticas de la LOM, es posible el acceso a medicamentos no LOM para casos excepcionales, para lo cual se llenará un formulario de solicitud de medicamentos no LOM. Dicha petición se eleva al Comité Local de Farmacoterapia donde se evalúa el caso, se dictará si procede o no realizar la compra una vez que sea analizado por el Comité Central de Farmacoterapia. (Costarricense & Social, 2010)

En caso de ser negado, el paciente por su cuenta puede apelar la decisión ante instancias jurídicas que darán veredicto sobre si la CCSS debe proceder o no a la compra del medicamento.

A la fecha la CCSS, no cuenta con ninguna terapia para aquellos pacientes con cáncer de próstata metastásico castrato resistente que han progresado a quimioterapia con docetaxel. Es así, como el acceso a medicamentos como enzalutamida y acetato de abiraterona usados en dicho escenario requiere el previo sometimiento a solicitud de medicamento no LOM, con lo cual sólo una fracción de pacientes van a recibirlo en el contexto de la Seguridad Social, siendo la mayoría de los casos aprobados para su compra por dictamen de instancias judiciales.

En el año 2015, se publicó un estudio de costo-efectividad del tratamiento con acetato de abiraterona comparado contra soporte paliativo exclusivo en el contexto de la Seguridad Social costarricense, en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración que progresaron a primera línea de quimioterapia con docetaxel. La estimación se realizó mediante un modelo matemático de Markov, encontrando que en esa cohorte, el uso de abiraterona no era una intervención eficiente al compararlo con la administración de prednisona y cuidados paliativos, ya que suponía una inversión monetaria mayor sin marcar diferencia real en años de vida ganados. (Marin Piva H, Castro Cordero JA, 2015)

No se cuenta con más trabajos que hayan dado seguimiento a pacientes con terapias como enzalutamida y acetato de abiraterona, con relación a su efectividad clínica, dato que es sin duda importante conocer especialmente cuando se refiere a una terapia que representa todo un esfuerzo para el sistema de salud público nacional.

Se busca con este trabajo, describir los principales resultados terapéuticos que derivan del uso de enzalutamida y acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados en la Seguridad Social.

2.3 Epidemiología

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más prevalentes en la población masculina a nivel mundial, ocupando actualmente el segundo lugar en mortalidad por cáncer en hombres. Su incidencia y prevalencia varía en diferentes partes del mundo, los índices más altos se registran en América del Norte y el más bajo en el sur de Asia. (Rawla, 2019)

A nivel mundial en el año 2018, el cáncer de próstata representó el 7,1% de todos los casos de cáncer en varones. Ocupando el segundo lugar en incidencia y el quinto lugar en mortalidad (Rawla, 2019),(Freddie Bray et al., 2018).

Varios estudios epidemiológicos de diferentes países del mundo, han demostrado aumento sustancial en cuanto a la incidencia de cáncer de próstata en los últimos años. El aumento en el número de casos diagnosticados se debe a múltiples factores como el mayor acceso a pruebas de diagnóstico como el APE, estilo de vida occidental, nutrición, poca actividad física, factores ambientales y el tabaquismo. (Hassanipour-Azgomi et al., 2016)

Existe una marcada disminución en la incidencia de cáncer de próstata en países con bajo nivel socioeconómico, lo cual no es reproducible en nuestro país donde ocupa el segundo lugar en incidencia y primero en mortalidad. (Ministerio de Salud, 2014)

Se estima que para el año 2030, en el mundo se diagnosticarán 20,3 millones de nuevos casos de cáncer de próstata, de los cuales 13,2 millones no sobrevivirán.(Hassanipour-Azgomi et al., 2016)

2.4 Factores de riesgo

Se ha constatado que el cáncer de próstata tiene una relación directa con la edad, siendo uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo, con una mediada de aparición alrededor de los 66 años, con una tasa de incidencia del 60% en hombres que superan los 65 años. (Rawla, 2019)

Además, se relaciona con la etnia, en Estados Unidos, por ejemplo, su presentación en afroamericanos es del 44,2%, 19,1% en blancos, hispanos un 17,1% y asiáticos americanos 9,1%. (Gandhi et al., 2018)

El desarrollo en la prueba de detección por APE, y el avance que se ha dado en los últimos años en cuanto al tratamiento se cree han colaborado con el aumento en la supervivencia; pese a que los estudios de tamizaje por medio del APE son conflictivos. Para el año 1975, la supervivencia a 5 años era del 66%, actualmente es del 98,9%. (Gandhi et al., 2018)

Las cifras de mortalidad muestran variaciones alrededor de globo, para el 2018 la más alta de 10,7 por 100 mil habitantes se registró en América Central. (Rawla, 2019)

En nuestro país la actualización al año 2013, del Registro Nacional de Tumores, para el período comprendido entre el año 2000 a 2013 se observó un ligero aumento de la mortalidad convirtiéndose en la primera causa de muerte por cáncer en varones. (Ministerio de Salud, 2014)

Otro factor de riesgo es el antecedente familiar, se estima que cerca del 20% de los pacientes con cáncer de próstata tienen familiares con esta patología en su historial médico; sin embargo, no hay que dejar de lado que esta enfermedad puede desarrollarse tanto por predisposición genética como por un patrón similar de exposición a ciertos factores ambientales. (Rawla, 2019).

El cáncer de próstata relacionado con la herencia se caracteriza por ser de aparición temprana, agrupación familiar, herencia autosómica dominante y multifocal. Existe el doble de riesgo de padecer de esta enfermedad para un hombre que tenga un familiar de primer grado con cáncer de próstata, y el riesgo se

cuadruplica cuando ese familiar de primer grado fue diagnosticado por debajo de los 60 años. (Gandhi et al., 2018)

Se han encontrado mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2 en casos familiares de cáncer de próstata. Del 1% al 2% de los pacientes con aparición en edades tempranas tienen una mutación germinal en BRCA 2. La mutación de BRCA2 confiere entre 5 a 7 veces más riesgo de heredar cáncer de próstata y para BRCA1 aumenta el riesgo en 3 a 8 veces. (Gandhi et al., 2018)

Muchos otros factores predisponen a la ocurrencia de esta enfermedad como lo son: la obesidad, que a su vez está relacionada con una presentación más agresiva y de peor pronóstico; estilo de vida sedentario; el fumado ha mostrado resultados contradictorios al considerarlo factor de riesgo, pero sí está claro que los pacientes fumadores activos con cáncer de próstata tienen el doble de riesgo de morir a causa de esta enfermedad al compararlo con un no fumador; inflamación crónica de la próstata; algunos carcinógenos ambientales como el agente naranja usado en el pasado en insecticidas, cloredona y bisfenol A (BPA). (Rawla, 2019)

En cuanto a la fisiopatología de esta enfermedad, hay que destacar el papel central que tienen el receptor de andrógenos en las vías de señalización moleculares del funcionamiento normal y anormal de la glándula prostática, dicho receptor está ubicado en el citoplasma de las células secretoras del lumen de la próstata. El gen que codifica para el receptor de está localizado en el cromosoma X. La testosterona difunde dentro del lumen del epitelio de la glándula prostática, en donde es convertido a dihidrotestosterona (DHT) por medio de la enzima intracelular 5- α -reductasa, la DHT se une con el receptor de andrógenos con 10 veces más afinidad de lo que lo hace la testosterona. Una vez unida la DHT al receptor de andrógenos, sobreviene la dimerización y fosforilación por medio de vía de las kinasas, la dimerización del receptor de andrógenos permite formación de un complejo receptor-andrógeno que se trasloca al núcleo provocando activación transcripcional, y unión con varios genes blanco que responden a este complejo. Genes que están involucrados en proliferación celular, diferenciación y supervivencia celular. (Nevodomsкая, Baumgart, & Haendler, 2018)

En el epitelio prostático normal, existe un balance entre la tasa de proliferación celular y la apoptosis; mientras que, en el adenocarcinoma prostático, se pierde ese balance teniéndose una supresión de la apoptosis y proliferación descontrolada.(Nevedomskaya et al., 2018)

2.5 Cáncer de próstata resistente a la castración

El cáncer de próstata resistente a la castración se desarrolla cuando el tumor persiste a pesar de la ausencia de gónadas o el uso de medicamentos que bloquean la disponibilidad de andrógenos en el organismo.

Los mecanismos por los cuales ocurren esta resistencia son variados, tales como: aumento en la expresión del receptor de andrógenos, amplificación génica del receptor de andrógenos, mutaciones puntuales en el receptor de andrógenos, aumento en la conversión de andrógenos provenientes de la suprarrenales a DHT, síntesis androgénica de novo y la regulación positiva del citocromo P450 (CYP17A1), que incrementan la producción sistémica de andrógenos.(Gandhi et al., 2018)

La amplificación del gen AR ocurre en el 30% de los cánceres de próstata resistentes a la castración. Todas esas modificaciones provocan una elevación en el número de receptores de andrógenos, mejorando así su sensibilidad y capacidad de respuesta a pesar de niveles bajos de andrógenos circulantes. Debido a que muchos pacientes con cáncer de próstata castrato resistente no presentan alteraciones en el gen del receptor de andrógenos, se cree que los factores de crecimiento representan un mecanismo secundario de resistencia adquirida, esto último se ha denominado andrógeno independiente, donde el estroma secreta factores de crecimiento a través de señalización paracrina de péptidos tales como: factor de crecimiento endotelial, fibroblástico, similar a la insulina y transformante beta. La expresión aumentada de dichos factores de crecimiento se ha correlaciona con tumores prostáticos de más alto grado, con una propensión a hacer metástasis agresivas que activan genes que respondedores de andrógenos en ausencia de andrógenos. El aumento en los niveles de IL-6, por su parte se ha observado

también en muestras de suero de paciente con cáncer de próstata resistente a la castración. (Gandhi et al., 2018)

Debido a como se da el desarrollo cronológico del cáncer de próstata, las células prostáticas se someten a mutaciones puntuales, inserciones y deleciones genéticas, amplificaciones, re-arreglos cromosómicos, metilaciones en el ADN (ácido desoxirribonucléico); los cuales se van acumulando lentamente, y se exacerban con la presencia de mutaciones germinales que finalmente actuarán de manera simultánea. (Gandhi et al., 2018)

2.6 Tratamiento de primera línea en enfermedad metastásica resistente a castración

La terapia de deprivación androgénica es el estándar de tratamiento en la enfermedad metastásica, puede realizarse de manera quirúrgica mediante castración o farmacológica con el uso de LHRH, antiandrogénicos, antagonistas de LHRH. El objetivo de la castración es lograr niveles sanguíneos de testosterona menores a 50ng/dl. Con dichas medidas, se obtiene una respuesta bioquímica significativa en casi la mayoría de los pacientes, pero va a ser transitoria con una duración media de 18 meses hasta que el paciente instaure el estado de resistencia a la castración. (Gravis, 2019)

Hasta el año 2004, la enfermedad resistente a castración se trató con manipulación hormonal secundaria, mediante fármacos anti-androgénicos como bicalutamida, nilutamida, ketoconazol o corticoesteroides. La mitoxantrona, fue el primer citotóxico aprobado por la FDA debido a respuestas paliativas en cuanto al alivio del dolor oncológico; pero sin ningún beneficio asociado en supervivencia. (Min Yuen Teo, Dana E. Rathkopf, 2019)

El docetaxel, un inhibidor de microtúbulos fue el primer quimioterapéutico en demostrar en estudios prospectivos Fase III tener beneficio en supervivencia en paciente con enfermedad metastásica resistente a la castración. El estudio TAX 327 aleatorizó a 1006 pacientes en dos brazos, un grupo para tratamiento con docetaxel más prednisona cada 3 semanas; semanal o mitoxantrona cada 3 semanas. Por

otra parte, el estudio SWOG 99-16 con un total de 675 pacientes divididos en dos grupos uno recibió tratamiento con docetaxel más estramustine y el otro mitoxantrona. En ambos estudios, los pacientes que recibieron docetaxel cada tres semanas demostraron un beneficio claro en la supervivencia, la ganancia en supervivencia global fue de 1,9 a 2,4 meses, lo cual estableció a docetaxel como el nuevo estándar de tratamiento para la enfermedad castrato resistente en el año 2004. Debido a los resultados de dichos estudios se generó un interés en probar nuevas drogas en distintos escenarios de la enfermedad, tanto antes o después de haber recibido tratamiento con docetaxel, dando paso a 6 nuevos agentes aprobados por la FDA en los últimos 10 años para el tratamiento del cáncer prostático resistente a la castración. (Min Yuen Teo, Dana E. Rathkopf, 2019)

2.7 Acetato de abiraterona

El acetato de abiraterona es una pro-droga de la abiraterona, que bloquea la síntesis de andrógenos mediante la inhibición del esteroide 17-hidroxilasa/17,20-liasa (citocromo P450c17/ CYP17A1). El acetato de abiraterona en combinación con una dosis baja de prednisona o prednisolona ha mostrado mejorar la supervivencia global en pacientes con mCRPC previamente expuestos o no a docetaxel. (Auchus, Yu, Nguyen, & Mundle, 2014)

Administrar acetato de abiraterona con conjunto con glucocorticoides es necesario para mitigar los efectos adversos relacionados con el exceso de mineralocorticoides tales como hipopotasemia, hipertensión arterial, retención de fluidos que se dan como resultado de la inhibición del CYP17A1. (Auchus et al., 2014)

El acetato de abiraterona a una dosis de 1000mg diarios junto con 5mg de prednisona dos veces al día fue comparado contra placebo en pacientes con mCRPC en dos estudios Fase III, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo. El estudio COU-AA-301 en pacientes cuya enfermedad progresó a la terapia con docetaxel y el estudio COU-AA-302 en pacientes que no habían recibido docetaxel de previo y que además no tenían síntomas clínicamente

significativos asociados. Ambos estudios evaluaron supervivencia global, supervivencia libre de progresión y efectos adversos, mostrando beneficios significativos a favor del uso de acetato de abiraterona más prednisona. (Auchus et al., 2014)

El estudio COU-AA-301 con una población de 1095 pacientes que habían ya recibido tratamiento con docetaxel, los cuales fueron aleatorizados 2:1 para recibir 1000mg de acetato de abiraterona más 5mg dos veces al día de prednisona (797 pacientes) o placebo (398 pacientes), hasta progresión definida por los niveles del APE, imágenes o deterioro clínico. El objetivo primario fue supervivencia global y los secundarios fueron: tiempo a la progresión del APE, supervivencia libre de progresión según hallazgos radiológicos específicos y la tasa de respuesta del APE. Criterios de elegibilidad fueron: 2 aumentos consecutivos del APE sobre el valor de referencia, evidencia radiológica de progresión a nivel de tejidos blandos u óseo con o sin progresión del APE, constatar deprivación androgénica con niveles de testosterona en sangre ≤ 50 ng/dl, tener un ECOG (escala funcional de la Organización Mundial de la Salud) ≤ 2 , pacientes con metástasis hepáticas y niveles de transaminasas ≤ 5 veces el límite superior normal. Eran elegibles los sitios de enfermedad metastásica ósea, hepática y ganglionar. Entre los criterios de exclusión se definieron: transaminasas $\geq 2,5$ veces el límite superior normal, comorbilidades serias no oncológicas coexistentes, síntomas activos de hepatitis viral o enfermedad hepática crónica, hipertensión no controlada, historial de disfunción a pituitaria, enfermedad cardíaca con significancia clínica, o tratamiento previo con ketonazol. (Hosseini et al., 2011)

En cuanto a supervivencia global, se obtuvo un beneficio a favor del acetato de abiraterona más prednisona de 14,8 meses versus 10,9 meses, con una disminución en el riesgo de muerte del 35%, prolongación del tiempo para progresión del APE de 10,2 meses versus 6,6 meses, supervivencia libre de progresión de 5,6 meses versus 3,6 meses y tasa de respuesta del APE de 29% versus 6% todas estadísticamente significativas. El efecto adverso más común fue la fatiga, pero se reportó similar en ambos grupos, otros efectos comunes fueron

dolor de espalda, náuseas, constipación, dolor óseo y artralgias, la mayoría de ellos grado 1 y 2. De los efectos adversos relacionados al uso de mineralocorticoides documentados fueron: retención de líquidos, hipertensión e hiperpotasemia, que se presentaron mayormente de forma significativa en el grupo experimental. Los eventos cardíacos también fueron más comunes en el grupo que recibió acetato de abiraterona, pero la diferencia no fue significativa. (Hosseinipour et al., 2011)

Por otra parte, el estudio COU-AA-302, con una población de 1088 pacientes, evaluó el uso de acetato de abiraterona en pacientes con mCRPC que no habían sido expuestos previamente a quimioterapia, en una relación 1:1, el grupo experimental recibió 1000mg de acetato de abiraterona más prednisona 5mg dos veces al día, contra placebo más prednisona a misma dosis. Los pacientes elegibles debían tener niveles de testosterona ≤ 50 mg/dl, ECOG entre 0 y 1; y pacientes del todo asintomáticos o con síntomas leves. De este estudio fueron excluidos los pacientes con metástasis visceral y aquellos que habían recibido terapia con ketokonazol por más de 7 días. Los objetivos primarios del estudio fueron: supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiográfica. (Ryan et al., 2013)

Dentro de los objetivos secundarios estaban: el tiempo de uso de terapia con opiáceos para calmar el dolor oncológico, el tiempo para el inicio de terapia con citotóxicos, el deterioro del ECOG y la progresión del APE. (Ryan et al., 2013)

De sus resultados se obtuvieron un tiempo libre de progresión radiográfica de 16,5 meses versus 8,3 meses a favor de abiraterona, así como superioridad de la abiraterona con respecto al tiempo al inicio de la terapia citotóxica, al inicio de opiáceos para control del dolor oncológico, progresión del APE y retraso en el deterioro del estado funcional. En cuanto a los efectos adversos, los grados 3 y 4 secundarios al uso de mineralocorticoides fueron más comunes en la población que recibió abiraterona; pero la mayoría de los efectos adversos reportados fueron catalogados como grado 1 y 2. (Ryan et al., 2013).

En una actualización del COU-AA-302, con 49,2 meses de seguimiento, se reportó un beneficio en supervivencia global estadística significativo a favor del tratamiento con acetato de abiraterona de 34,7 meses versus 30,3 meses. En donde además se documentó que los efectos adversos asociados grado 3 y 4 fueron: cardíacos, aumento de alanino aminotransferasa sérica e hipertensión arterial, todos los anteriores más frecuentes en el grupo experimental. (Ryan et al., 2015)

2.8 Enzalutamida

La enzalutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos, que se une competitivamente al mismo inhibiendo su traslocación al núcleo celular y la consecuente unión del receptor de andrógenos con el ADN. (Min Yuen Teo, Dana E. Rathkopf, 2019)

La eficacia de enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico castrato resistente fue evaluada en dos estudios Fase III, el estudio AFFIRM y el estudio PREVAIL.

El estudio AFFIRM, doble ciego, placebo controlado, con una población de 1199 hombres portadores de cáncer de próstata metastásico castrato resistente que progresaron a tratamiento con docetaxel, distribuyó a los pacientes en una relación 2:1 para recibir 160mg de enzalutamida al día o placebo. El objetivo primario fue supervivencia global.

Los pacientes elegibles para este estudio debían tener niveles séricos de testosterona <50ng/dl, haber presentado progresión radiológica o serológica con docetaxel, ECOG 0 a 2. El uso de glucocorticoides fue permitido, pero no requerido, expectativa de vida ≥ 6 meses. Dentro de los criterios de exclusión se tenían: la existencia de metástasis cerebrales o a nivel de médula espinal activa, niveles de transaminasas >2 veces el límite superior normal, creatinina >2mg/dl, el antecedente de neoplasia excepto cáncer de piel no melanoma en los últimos 5 años, el antecedente de progresión de la enfermedad con ketokonazol o planes para iniciar dicho tratamiento durante el estudio, historia de convulsiones en los últimos 12 meses, enfermedad cardiovascular reciente. (Scher et al., 2012)

Los resultados del estudio AFFIRM fueron alentadores para enzalutamida, en cuanto al objetivo principal se obtuvo una supervivencia global estadísticamente mayor en el grupo que recibió enzalutamida de 18,4 meses versus 13,6 meses; así mismo en cuanto a la proporción de pacientes que mostraron una reducción del 50% en las cifras del APE de 54% versus 2%; tasa de respuesta en tejidos blandos de 29% versus 4%; calidad de vida según tasa de respuesta de 43% versus 18%; tiempo a la progresión del APE de 8,3 meses versus 3,0 meses y el tiempo del primer evento óseo de 16,7 meses versus 13,3 meses, todos los anteriores a favor del brazo de enzalutamida y con significancia estadística. (Scher et al., 2012)

En cuanto a los efectos adversos, las tasas de fatiga, diarrea y bochornos fueron más altas en el grupo experimental, se reportaron ocurrencia de convulsiones en 5 pacientes que recibieron enzalutamida que correspondía al 0,6% de la población. (Scher et al., 2012)

Por su parte el estudio PREVAIL, evaluó a pacientes con la misma condición médica; pero que no habían recibido previamente quimioterapia, con una población total de 1712 pacientes distribuidos 1:1 que recibieron enzalutamida o placebo. Para ser elegibles debían tener enfermedad metastásica documentada con progresión del APE, radiológica (tejidos blandos y hueso) o ambas, a pesar de niveles de testosterona <50ng/dl logrados mediante el uso de análogos de LHRH o bien mediante orquiectomía. Sin haber recibido de previo, quimioterapia, ketokonazol, acetato de abiraterona, con ECOG entre 0 y 1; y asintomáticos o con síntomas leves. Se permitió participar a pacientes con enfermedad visceral a nivel de pulmón y hepático. Por otro lado, se excluyó a paciente con historia de convulsiones o con predisposición a las mismas. (Beer et al., 2014)

Se definieron como objetivos primarios: la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiográfica; como objetivos secundarios: el tiempo para el inicio de quimioterapia, el tiempo al primer evento óseo, la respuesta en tejidos bandos, el tiempo a la progresión en APE y el tiempo para disminución del APE al 50% o menos del valor basal. (Beer et al., 2014)

Derivado del estudio PREVAIL se obtuvo, una supervivencia global de 32,4 meses, tasa de supervivencia libre de progresión radiográfica a los 12 meses del 65% en el grupo de enzalutamida comparada con 14% en el grupo placebo, además, disminución del riesgo de muerte del 29% a favor del grupo que recibió enzalutamida. El tratamiento con enzalutamida favoreció en todos los objetivos primarios, así por ejemplo la respuesta completa o parcial en tejidos blandos fue de 59% versus 5%. Los efectos adversos más comunes asociados al uso de enzalutamida fueron fatiga e hipertensión arterial. (Beer et al., 2014)

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

Actualmente en el tratamiento de primera línea de la enfermedad castrato resistente no existe evidencia que favorezca el uso de un tratamiento sobre otro. Sin embargo, nuevos estudios han generado hallazgos que sugieren una mejor secuencia de tratamiento.

En setiembre de 2019, se publica el estudio aleatorizado Fase III: CARD, en el cual se estudió una población de 225 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración previamente tratados en primera línea con docetaxel o inhibidor de señalización androgénica (abiraterona o enzalutamida), para recibir cabazitaxel o el inhibidor androgénico que no había recibido de previo (según fuese abiraterona o enzalutamida) en segunda línea. Como objetivo primario supervivencia libre de progresión por imágenes, y objetivos secundarios supervivencia global, respuesta y seguridad. Los resultados favorecieron el tratamiento con cabazitaxel reportando una supervivencia libre de progresión por imágenes de 8 meses versus 3,7 meses; supervivencia global de 13,6 meses versus 11 meses; respuesta del APE de 4,4

meses versus 2,7 meses. Los efectos adversos grado 3 o mayores se presentaron con mayor prevalencia en el grupo que recibió cabazitaxel. (de Wit et al., 2019)

Capítulo 3: Materiales y Métodos

3.1 Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de revisión de expedientes.

3.2 Área de estudio

La revisión de expedientes se llevó a cabo en los Hospitales: San Juan de Dios, Rafael Ángel Calderón Guardia y México.

3.3 Población de Estudio

Hombres con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico castrato resistente tratados en el Hospital San Juan de Dios, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia y Hospital México que recibieron tratamiento con abiraterona o enzalutamida durante los años 2014-2018.

3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

3.4.1 Criterios de Inclusión

1. Hombres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico castrato resistente que recibieron tratamiento con enzalutamida o abiraterona en el contexto de enfermedad metastásica entre los años 2014-2018 en los tres centros en cuestión.
2. Adenocarcinoma de próstata confirmado mediante biopsia.
3. Presencia de enfermedad castrato resistente documentada por recaídas bioquímicas o constatada por imágenes durante el seguimiento.

3.4.2 Criterios de Exclusión

1. Segunda neoplasia sincrónica activa.

3.5 Fuentes de información

- **Fuentes de información primaria:**

Inicialmente, para tener acceso a la población que recibió los medicamentos en cuestión se contactó con las jefaturas de farmacia de los 3 hospitales que abarcó el estudio, una vez con los sujetos identificados se procedió a la revisión de sus respectivos expedientes, en algunos casos además de consultar el expediente físico fue necesaria la revisión del expediente digital.

La información referente a la fecha de defunción se recopiló para la mayoría de los pacientes mediante consulta directa en la página del Tribunal Supremo de elecciones de la República de Costa Rica en la dirección: <https://www.tse.go.cr/>.

- **Fuentes de información secundaria:**

Proceden de artículos de revistas médica científicas, libros y páginas de internet relacionadas con el tema.

3.6 Definiciones

Para efectos de la investigación se utilizaron las siguientes definiciones, su detalle se muestra en el Cuadro de Operacionalización de Variables, (Anexo 1).

- Escala del Eastern Cooperativa Oncology Group (ECOG): el nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para autocuidado.
- Grupos de riesgo ISUP: escala de grupos de riesgo de la Sociedad Internacional de Patología Urológica basada en el puntaje de Gleason de la biopsia.
- Grado de efecto adverso: severidad del efecto adverso derivado del uso de una terapia.
- Supervivencia global: tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia en estudio hasta la muerte por cualquier casusa o fecha final del estudio (22-11-2019).
- Supervivencia libre de progresión: tiempo transcurrido desde iniciado el medicamento en estudio y la primera progresión clínica, radiológica o serológica de la enfermedad o fecha final del estudio (22-11-2019).

Se manejó una hoja de recolección de datos, ver **Anexo 2**, donde se recopilaban los datos del paciente mediante códigos asignados a cada uno de ellos, así como la información clínica, de laboratorio y los tratamientos recibidos. Dicho instrumento de recolección de datos fue completado, exclusivamente, por la investigadora principal.

3.8 Procedimientos para el análisis de la información

El software utilizado fue Stata 14.2 (Texas Estados Unidos).

Las técnicas estadísticas utilizadas fueron:

1. Tablas de frecuencias simples y tablas de asociación o contingencia para las variables cualitativas.
2. Prueba de Shapiro-Francia para probar si una serie de datos cuantitativos continuos se distribuyen normalmente.
3. Prueba exacta de Fisher para probar asociación entre dos variables cualitativas.
4. Análisis de supervivencia por medio de la técnica de Kaplan-Meier y prueba de Log Rank para probar igualdad de curvas de supervivencia.
5. Modelos de regresión de Cox (Modelo de riesgos proporcionales) y su cumplimiento de supuestos en los que alguna variable resulto significativa.
6. Se consideró un valor de p menor a 0,005 como estadísticamente significativo.

3.9 Limitaciones

Las más significativas fueron en relación a la recolección de datos, principalmente en cuanto al subregistro de información en el expediente clínico, tanto físico como digital, para citar algunos ejemplos: falta de información completa y detallada, la ausencia de fechas exactas o datos puntuales en aquellos casos de pacientes con enfermedad de varias décadas atrás, principalmente, pacientes que se trataron inicialmente en otro centro o en medicina particular, falta de detalle u omisión de datos en cuanto a los efectos adversos de los medicamentos.

Imposibilidad de acceso a algunos expedientes por pérdida de este, confiscación del expediente por parte de entes judiciales.

Los puntos anteriores son inherentes al diseño retrospectivo que tiene este estudio, en los cuales la calidad de la información siempre es una limitante que considerar.

El tamaño de la muestra, a pesar de que se trabajó con la población existente según los criterios de inclusión en los 3 hospitales, impide hacer generalizaciones con los resultados obtenidos. El diseño retrospectivo del estudio lo hace vulnerable a sesgos.

Capítulo 4: Resultados

Tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, inicialmente 65 pacientes eran elegibles para el estudio; sin embargo, debido a pérdida de expedientes o imposibilidad de acceso en el caso de uno que se encontraba confiscado por el Organismo de Investigación Judicial se revisaron un total de sesenta expedientes, la distribución según hospital y estratificación por medicamento se ilustra en la figura 1.

FIGURA 1: DISTRIBUCIÓN DE LOS EXPEDIENTES REVISADOS

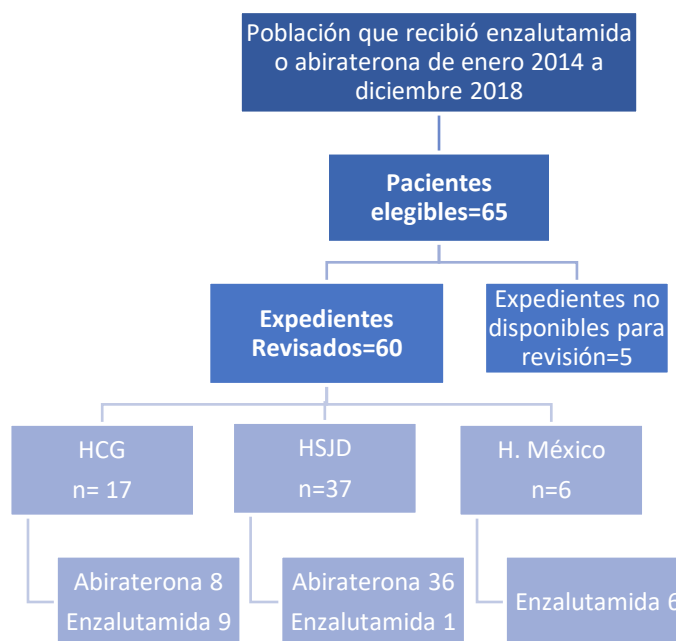
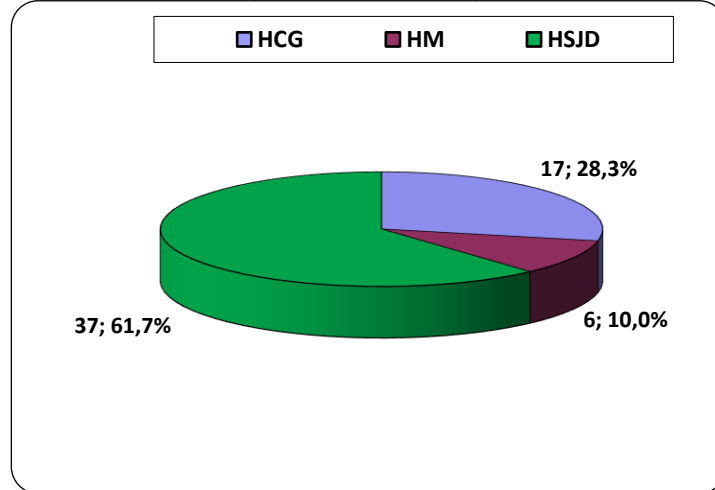


Figura 1. Distribución de los expedientes revisados.

El 61,7% de los pacientes que recibieron tratamiento para cáncer de próstata metastásico castrato resistente con enzalutamida o abiraterona son del Hospital San Juan Dios (HSJD), por su parte 28,3% fueron tratados en el Hospital Calderón Guardia (HCG) y el 10% correspondió a pacientes tratados en el Hospital México (HM). (Gráfico 1)

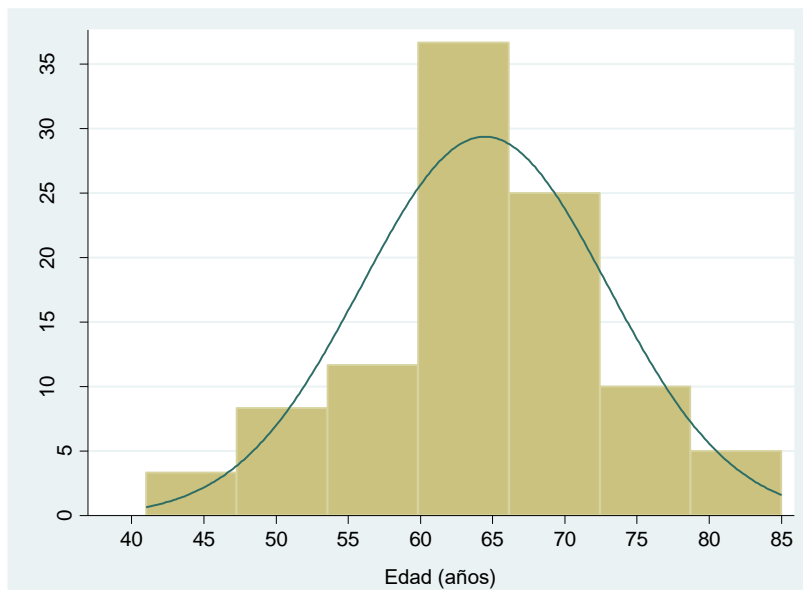
GRÁFICO 1: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA SEGÚN HOSPITAL DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)



Fuente: Expedientes.

El promedio de edad al diagnóstico fue de $64,5 \pm 8,5$ años, con un rango de entre 41,0 años y 85,0 años, el 75% de los pacientes tenían 60,0 años. La distribución de la población tuvo un comportamiento normal. (Gráfico 2)

GRÁFICO 2: HISTOGRAMA DE LA EDAD AL DIAGNÓSTICO (AÑOS) EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)

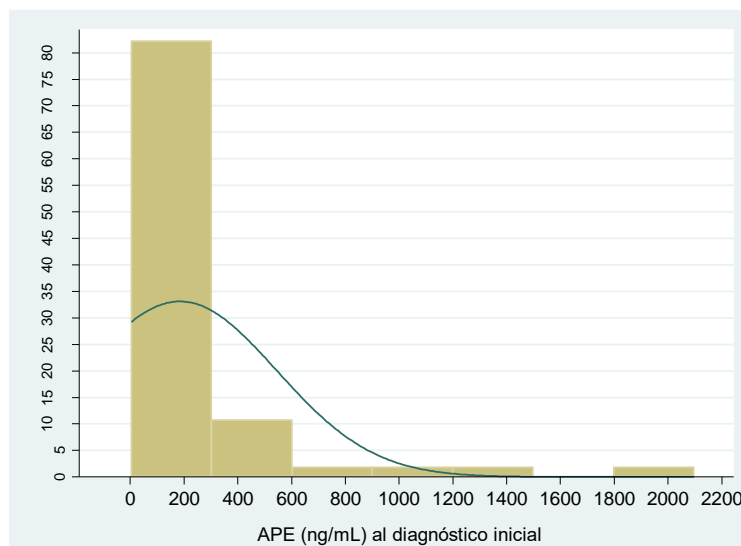


Fuente: Expedientes.

El 26,6% de los pacientes debutaron con enfermedad metastásica al diagnóstico.

El nivel promedio del APE al diagnóstico fue de $184,2 \pm 360,2$ ng/ml, con un rango de entre 4,3 ng/ml y 2097,0 ng/ml, en el 75% el valor del APE al momento del diagnóstico fue de 149,0 ng/ml o menos. (Gráfico 3) (Cuadro 1)

GRÁFICO 3: HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LOS VALORES DE APE (NG/ML) AL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES QUE FUERON TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 56 PACIENTES)



Fuente: Expedientes.

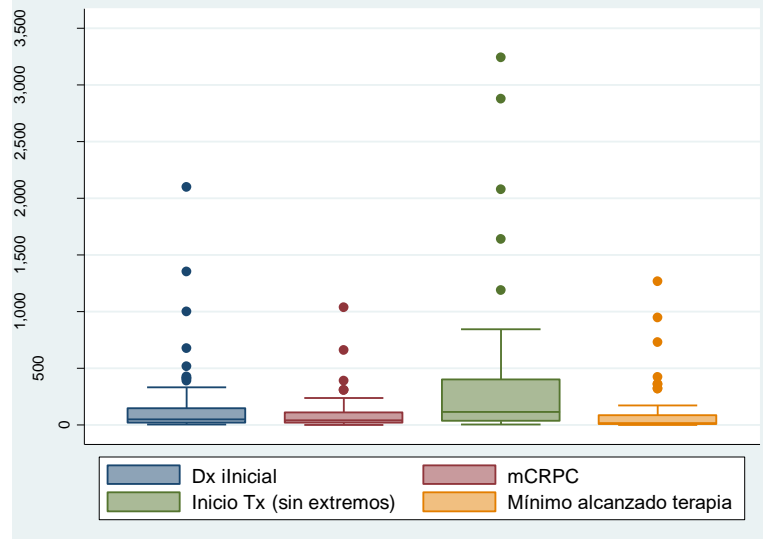
CUADRO 1: ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS VALORES DE APE (NG/ML) AL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES QUE FUERON TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 56 PACIENTES)

Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
184,2	360,2	4,3	2097,0	14,7	49,0	149,0

Fuente: Expedientes.

Al quitar estos valores extremos no se encuentra muchas diferencias entre los valores medidos del APE en los diferentes momentos. (Gráfico 4)

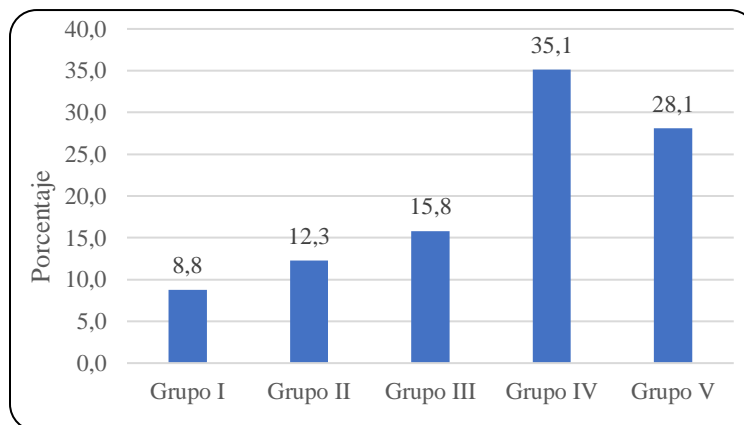
GRÁFICO 4: ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS NIVELES DEL APE (NG/ML) MEDIDO EN DIFERENTES MOMENTOS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)



Fuente: Expedientes.

El 63,2% de los pacientes tratados se encuentran en los grupos de riesgo ISUP IV y V según el puntaje Gleason de la biopsia inicial. (Gráfico 5)

GRÁFICO 5: GRUPOS DE RIESGO ISUP, SEGÚN PUNTAJE DE GLEASON EN LOS PACIENTES QUE FUERON TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N =57 PACIENTES)



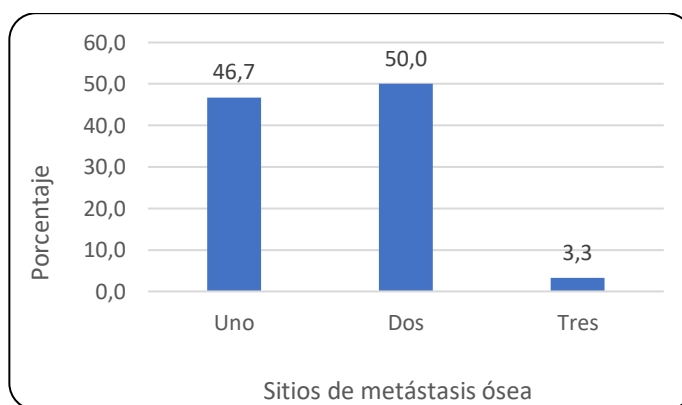
Fuente: Expedientes

Ningún paciente del estudio recibió quimioterapia siendo metastásico castrato sensible.

El 96,7% de los pacientes que recibieron tratamiento para cáncer de próstata metastásico castrato resistente presentaron entre uno y dos sitios de metástasis óseas. (Gráfico 6)

GRÁFICO 6: DISTRIBUCIÓN RELATIVA SEGÚN CANTIDAD DE SITIOS DE METÁSTASIS ÓSEA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM.

(N = 60 PACIENTES)



Fuente: Expedientes

El hueso fue el sitio de metástasis más frecuente documentado. (Cuadro 2)

CUADRO 2: SITIOS DE METÁSTASIS EN LOS PACIENTES QUE FUERON TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018, HSJD, HCG, HM. (N = 50 PACIENTES)

Sitios de metástasis	Frecuencia	Porcentaje sobre el total de eventos	Porcentaje de pacientes
Óseo	37	60,7	74,0
Adenopatías	8	13,1	16,0
Nódulos pulmonares	4	6,6	8,0
Otros	12	19,7	24,0
Total	61	100,0	122,0

Fuente: Expedientes

Durante el seguimiento de los pacientes metastásicos el evento clínico más común fue el dolor. En el apartado otros se documentaron: síntomas urinarios, parestesias y hematuria. (Cuadro 3)

CUADRO 3: EVENTOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES QUE FUERON TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 14 PACIENTES)

Eventos clínicos	Frecuencia	Porcentaje sobre el total de eventos	Porcentaje de pacientes (N = 14)
Dolor	9	56,3	64,3
Dolor óseo	2	12,5	14,3
Retención aguda de orina	2	12,5	14,3
Otros	3	18,8	21,4
Total	16	100,0	114,3

Fuente: Expedientes.

El nivel del APE al considerar enfermedad mCRPC se encontraba entre 1,52 ng/ml y 104,0 ng/ml.

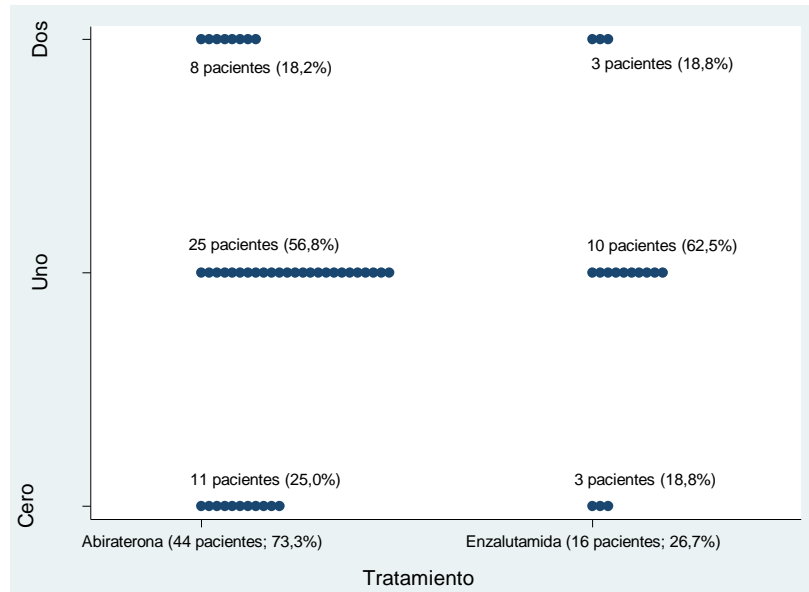
El 59,0% de los pacientes recibió quimioterapia siendo castrato resistente.

El 73,3% de los pacientes recibieron abiraterona en el tratamiento para cáncer de próstata metastásico castrato resistente, por su parte el 26,7% recibió tratamiento con enzalutamida. Los porcentajes anteriores sin hacer distinción si fue antes o después de recibir docetaxel.

En los pacientes que recibieron abiraterona, el 56,8% tuvo una puntuación de **uno** en la escala funcional ECOG y en el caso de enzalutamida el 62,5% tuvo una puntuación de **uno**. No existe asociación entre el tratamiento y la puntuación en la escala funcional ECOG. (Prueba exacta de Fisher's = 0,2634; p = 0,922). (Gráfico 7)

No se encontró diferencia estadística según la escala de ECOG al iniciar la terapia (abiraterona o enzalutamida) y la supervivencia libre de progresión o global alcanzada.

GRÁFICO 7: ESTADO FUNCIONAL DE LOS PACIENTES AL INICIAR LA TERAPIA CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2001 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)

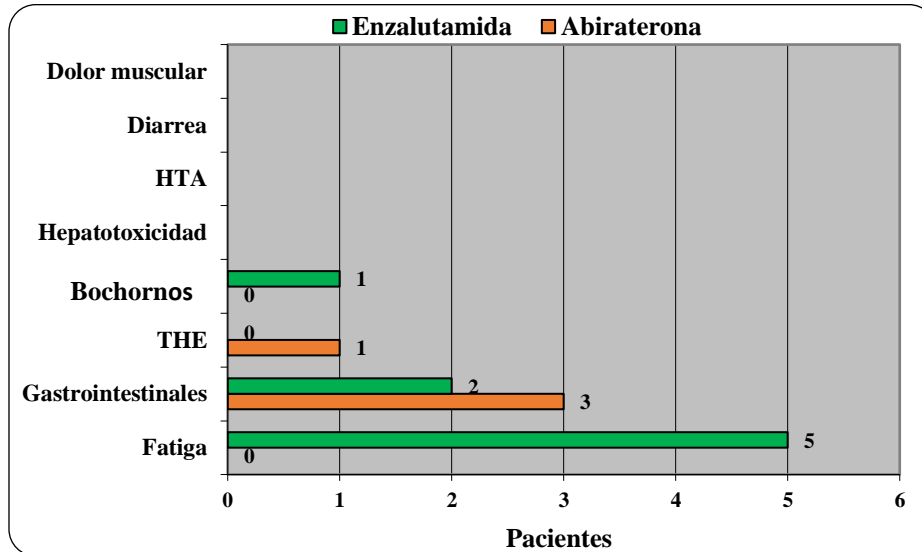


El promedio de valores del APE al iniciar el tratamiento fue de $2209,0 \pm 12.914,6$ ng/ml, con un rango de entre 3,6 ng/ml y 100.000,0 ng/ml, el 75% de los pacientes tuvo niveles del APE de 513,5 ng/ml o menos.

En relación con los efectos adversos, en el 26,8% de los pacientes recibieron abiraterona o enzalutamida como tratamiento para cáncer de próstata metastásico castrato resistente se registró algún evento adverso, los más comunes fueron fatiga y síntomas gastrointestinales. No hubo diferencia estadísticamente significativa en relación a la ocurrencia de efectos adversos entre ambas terapias.

Se utilizó la descripción que el especialista registró en el expediente en cuanto a la severidad del efecto adverso, para poder clasificarlo según el CTCAE versión 3.0. (Gráfico 8) (Gráfico 9)

GRÁFICO 8: DISTRIBUCIÓN RELATIVA DE EFECTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N= 60 PACIENTES)

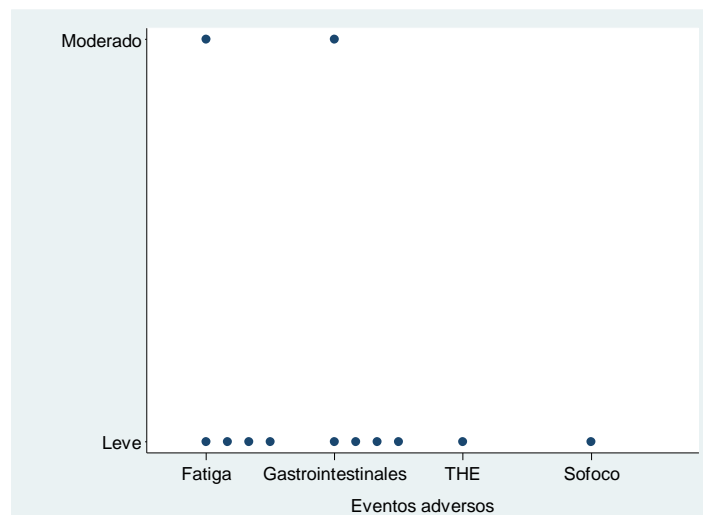


Fuente: Expedientes.

HTA: hipertensión arterial

THE: trastorno hidroelectrolítico

GRÁFICO 9: GRADO DE EFECTOS ADVERSOS REGISTRADOS EN PACIENTES TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 5 PACIENTES)



Fuente: Expedientes.

Nota: Cada punto representa a un paciente.

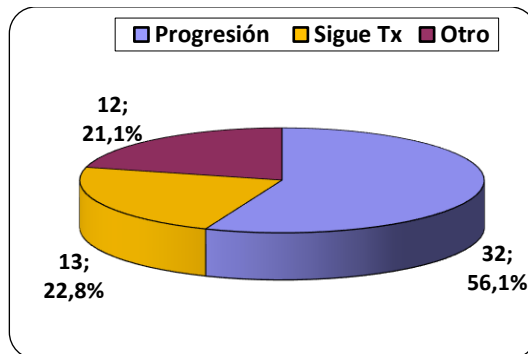
El 56,1% de los pacientes que suspendieron la terapia lo hizo por progresión.

No se registraron suspensiones por toxicidad, ni disminuciones de la dosis diaria del medicamento.

El 22,8% de los pacientes siguen tratamiento a la fecha de finalización del estudio (22/11/2019).

El 21,1% de los pacientes suspendió la terapia por motivos varios como: recibían el medicamento por medida cautelar y el fallo de la sala IV fue no aprobar el medicamento por lo cual se discontinuó su uso, pérdida del seguro social, fallecimiento. (Gráfico 10)

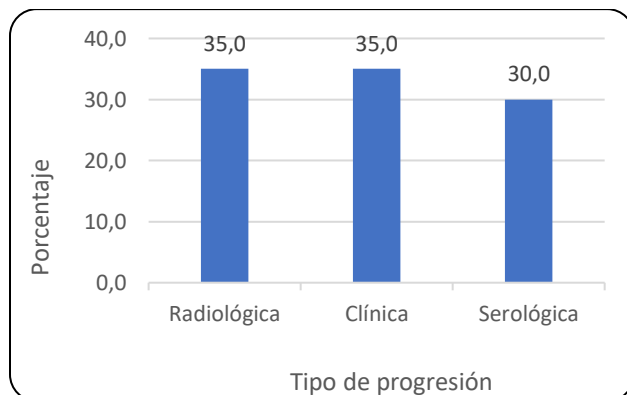
GRÁFICO 10: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DEL MOTIVO DE SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 57 PACIENTES)



Fuente: Expedientes

De los pacientes que suspendieron la terapia por progresión, 35% lo hizo por progresión clínica, otro 35% por progresión radiológica y el 30% restante por progresión serológica, según lo descrito en el expediente por parte del especialista.(Gráfico 11)

GRÁFICO 11: DISTRIBUCIÓN RELATIVA DEL TIPO DE PROGRESIÓN EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE, DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)



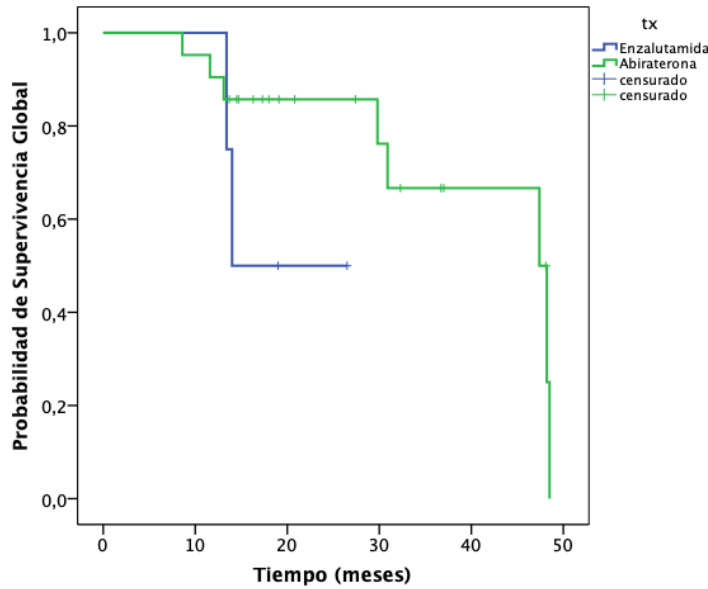
Fuente: Expedientes

La mediana de supervivencia global con abiraterona en pacientes quimioterapia naïve fue de 47,4 meses versus 14 meses con enzalutamida. (IC 95%: 33.2-61.2) (Gráfico 12)

La mediana de supervivencia global con abiraterona en pacientes que recibieron quimioterapia en primera línea fue de 39,6 meses versus 22,3 meses con enzalutamida. (IC 95%: 9.4-35.2) $p=0.52$ (Gráfico 13)

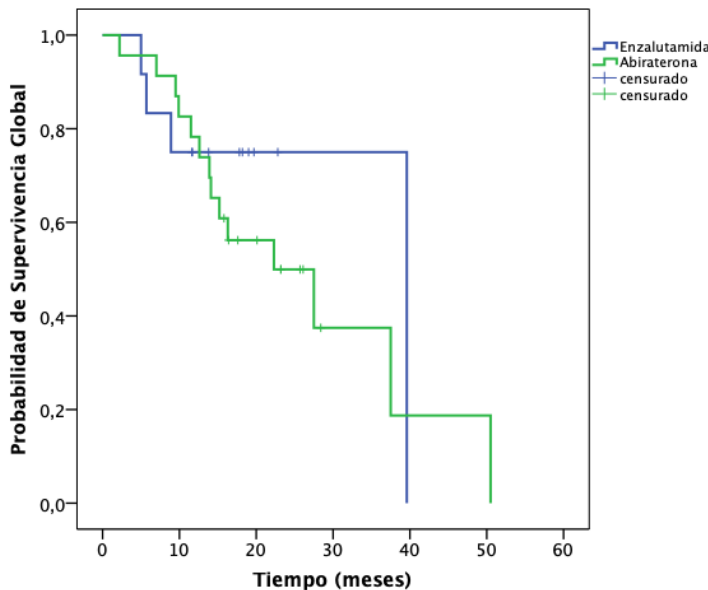
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia global en pacientes tratados con abiraterona o enzalutamida ya fuera en primera o segunda línea de tratamiento

GRÁFICO 12: MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL ALCANZADA CON ABIRATERONA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES QUIMIOTERAPIA NÁIVE TRATADOS POR CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)



Fuente: Expedientes

GRÁFICO 13: MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL ALCANZADA CON ABIRATERONA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA PARA CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)



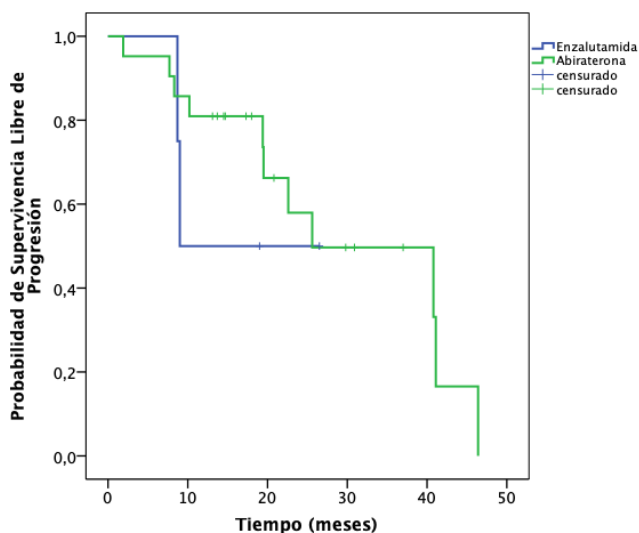
Fuente: Expedientes

La mediana de supervivencia libre de progresión para los pacientes quimioterapia naïve fue de 25,6 meses con abiraterona versus 9 meses con enzalutamida. (IC 95%: no calculable; p=0.54). (Gráfico 14)

La mediana de supervivencia libre de progresión para los pacientes que recibieron quimioterapia en primera línea fue de 16,3 meses con abiraterona versus 18,4 meses con enzalutamida (IC 95%: 10.3-26.6; p=0.49). (Gráfico 15)

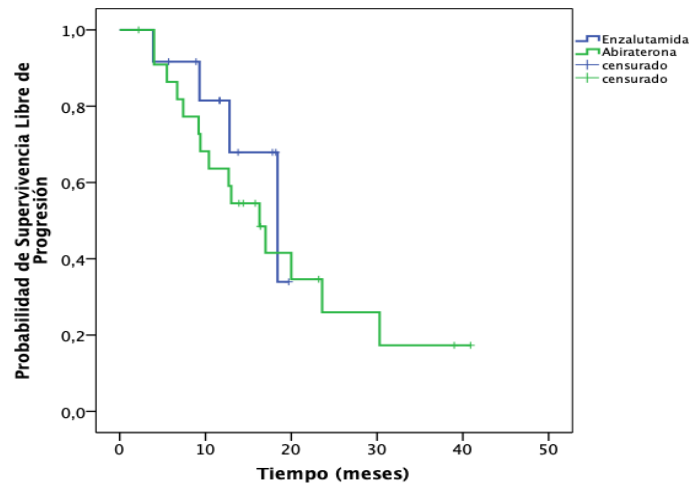
No se encontró diferencia estadística entre la supervivencia libre de progresión de según si se utilizó la enzalutamida o la abiraterona antes o después de tratamiento con quimioterapia.

GRÁFICO 14: MEDIANA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN ALCANZADA CON ABIRATERONA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES QUIMIOTERAPIA NÁIVE TRATADOS POR CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)



Fuente: Expedientes

GRÁFICO 15: MEDIANA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN ALCANZADA CON ABIRATERONA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA PARA CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO CASTRATO RESISTENTE DURANTE EL PERIODO 2014 A 2018. HSJD, HCG, HM. (N = 60 PACIENTES)



Fuente: Expedientes

Se realizó un análisis multivariado por medio de un modelo de regresión de Cox para determinar si los riesgos son proporcionales. Para los modelos 1 y 2 ninguna variable independiente explica a la variable tiempo, debido a que los valores de p son mayores de 0,05. (Cuadro 4) (Cuadro 5)

Variables por utilizar en los modelos

Variable	Tipo	Categorías
Tiempo desde la fecha de inicio del tratamiento hasta fecha final del estudio o fecha de muerte. Modelo 1	Dependiente	
Tiempo desde la fecha de inicio del tratamiento hasta fecha de progresión. Modelo 2	Dependiente	
Tiempo desde la fecha de inicio del tratamiento hasta fecha de suspensión de la terapia. Modelo 3	Dependiente	
Edad (años)	Independiente	1 = menor de 65 0 = 65 y más
Tratamiento	Independiente	1 = Abiraterona 0 = Enzalutamida
Recibió quimioterapia	Independiente	1 = Si 0 = No
Puntaje ECOG	Independiente	De Cero a dos

Se excluyó la variable puntaje Gleason por tener en varias de sus categorías muy pocos casos.

CUADRO 4: ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL

Tiempo	Hazard ratio	Intervalo de Confianza al 95%	
		L. Inferior	L. Superior
Edad	1,53	0,64	3,62
Recibió Quimioterapia en 1L	1,70	0,73	3,98
Tratamiento	0,90	0,35	2,35
ECOG	1,53	0,80	2,93

1L: primera línea

CUADRO 5: ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Tiempo	Hazard ratio	Intervalo de Confianza al 95%	
		L. Inferior	L. Superior
Edad	0,57	0,26	1,26
Recibió Quimioterapia en 1L	2,22	1,00	4,94
Tratamiento	1,14	0,45	2,87
ECOG	1,14	0,66	1,98

1L: primera línea

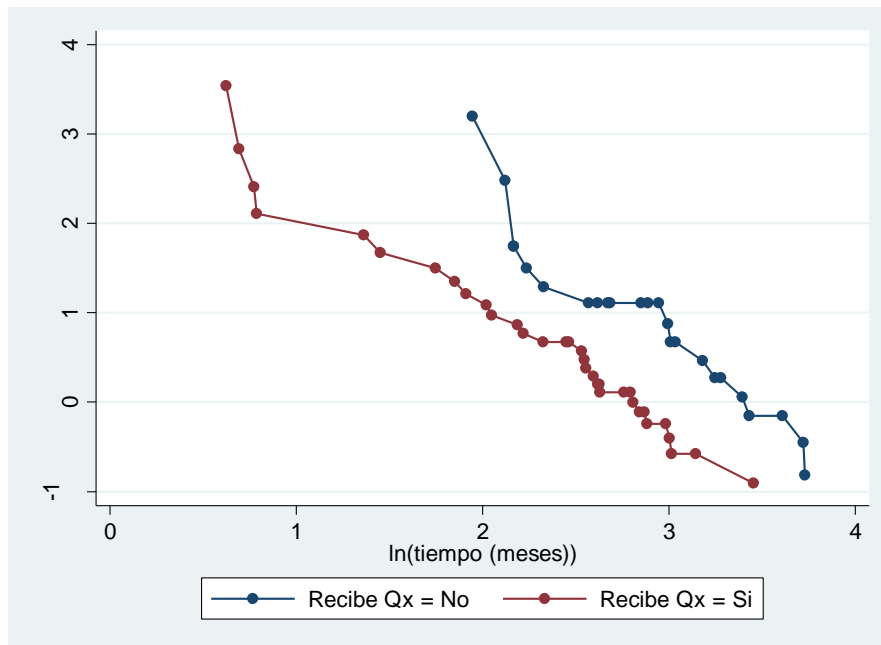
En el modelo 3, resultó significativa al 5% la variable recibe quimioterapia en primera línea. En el análisis multivariado de fallo a la terapia con enzalutamida o abiraterona, se encontró que haber recibido tratamiento con quimioterapia en primera línea se asoció a fallo del tratamiento, mediante el análisis de supervivencia en el cual se comprobó la proporcionalidad de los riesgos. (Gráfico 16) (Cuadro 6)

CUADRO 6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA TIEMPO DE FALLA A LA TERAPIA

Variable	Hazard ratio	Intervalo de Confianza al 95%	
		L. Inferior	L. Superior
Edad	1,40	0,71	2,67
Recibió Quimioterapia en 1L	2,53	1,24	5,15
Tratamiento	0,70	0,33	1,50
ECOG	1,12	0,68	1,86

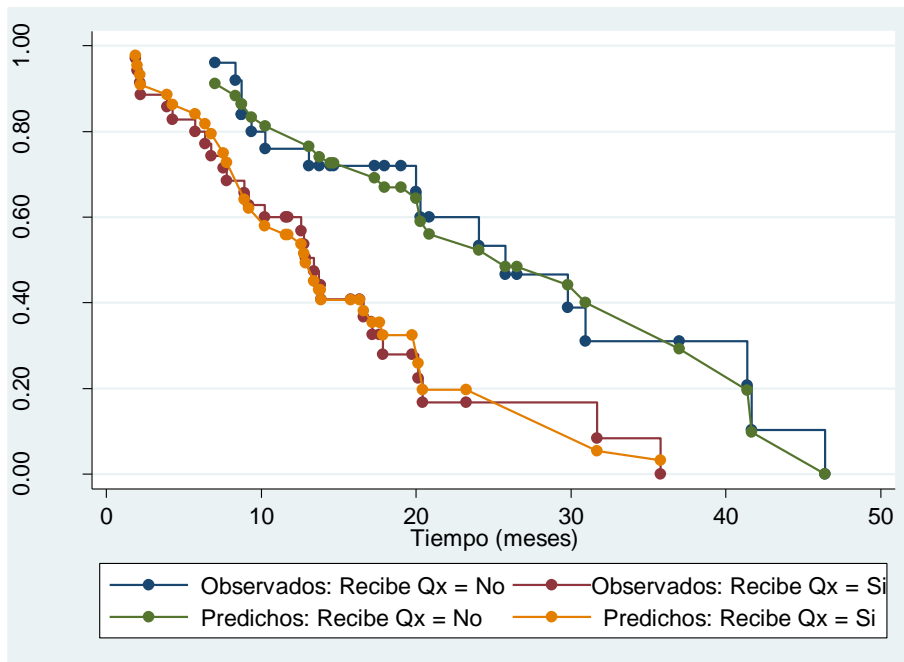
1L: primera línea

GRÁFICO 16: PRUEBA DE RIESGOS PROPORCIONALES PARA LA VARIABLE RECIBIÓ QUIMIOTERAPIA



Usando la prueba de los residuales de Schoenfeld global: se concluye que los riesgos son proporcionales en el tiempo, $p = 0,8550$. (Gráfico 17)

Gráfico 17: Función de supervivencia al recibir quimioterapia observada y estimada



Capítulo 5: Discusión de resultados

Se evaluó un total de sesenta pacientes con cáncer de próstata castrato resistente, tratados con enzalutamida o abiraterona, pre o post docetaxel entre los años 2014 y 2018, en el Hospital San Juan de Dios, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia y Hospital México.

El promedio de edad al diagnóstico registrada fue de $64,5 \pm 8,5$ años, rango que coincide con lo reportado en la literatura internacional en cuanto a los grupos etarios de mayor incidencia. En un artículo de revisión sobre cáncer de próstata publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, se detalla hasta el 64% de los pacientes portadores de cáncer de próstata se van a encontrar en el grupo de edad de entre los 60 a 70 años. En el presente trabajo se registró que el 75% de los pacientes tenían 60 años o más cuando se hizo el diagnóstico de cáncer de próstata. (William G. Nelson, Angelo M. De Marzo, 2003)

En cuanto al nivel del APE al diagnóstico, se obtuvo un promedio de $184 \pm 360,2$ ng/ml (tomando en cuenta la varianza), sin embargo, un valor aislado no es de utilidad e inclusive su asociación con el pronóstico continúa siendo controversial. (Lynn, Collins, & Reilly, 2000)

El 26,6% de la población analizada debutó con cáncer metastásico de “novo”, esta cifra es más alta que la registrada comúnmente en series internacionales en las cuales se ha reportado que menos del 5% de los hombres debutan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. Sin embargo, no se puede asegurar que la incidencia de metástasis de “novo” es mayor en la población costarricense, a causa de limitaciones de este trabajo tales como el tamaño de la muestra y que debido a los criterios de selección que se utilizaron, la población no refleja de manera certera la realidad epidemiológica nacional, ya que se trata de una población muy escogida. (Gravis, 2019)

Con respecto al grupo de riesgo ISUP, si bien es cierto tiene un valor claramente establecido en enfermedad localizada, una de las variables que tiene más peso en cuanto al pronóstico del cáncer de próstata es el puntaje de Gleason de la biopsia. Un 63,2% de los pacientes fue clasificado en los grupos de riesgo IV

y V, esto es un indicativo de la biología tumoral, por lo tanto, en estos casos es de esperar que la enfermedad tenga un comportamiento más agresivo por su alto puntaje de Gleason. (Aslam N, Nadeem K, Noreen R, 2015)

El valor del APE al iniciar la terapia dista del nivel documentado al considerarlo metastásico castrato resistente; con niveles notablemente más elevados, lo cual se debe principalmente, a la evolución comúnmente larvada y crónica de esta enfermedad que permitió que los pacientes utilizaran otras terapias paliativas como el letrozol o inclusive otros anti-androgénicos como la flutamida o bicalutamida antes del inicio de tratamientos modernos como la enzalutamida o abiraterona.

En relación con los pacientes con enfermedad metastásica castrato sensible, ningún paciente recibió quimioterapia como parte del manejo de la enfermedad metastásica castrato sensible. Opción que fue probada en estudios como CHARTED y STAMPEDE, sin embargo, no es de uso regular en nuestro medio. (James et al., 2016)

Respecto a la prevalencia por sitio de metástasis, la afección más frecuente fue a hueso con un valor porcentual del 60,7; esto concuerda con lo esperado en esta patología. La enfermedad ósea va de la mano con complicaciones como el dolor oncológico que según su intensidad o zona afectada puede ameritar la implementación de terapias tales como: el uso de opioides o radioterapia paliativa. En la población estudiada el evento clínico más frecuente fue el dolor que está en estrecha relación con la afección ósea y que además es uno de los objetivos secundarios de los objetivos pivotaes de las terapias como abiraterona y enzalutamida, donde se busca un mejor control del dolor oncológico y disminuir el uso de opioides. (Attard et al., 2016)

La mayoría de los pacientes analizados recibieron quimioterapia como tratamiento en primera línea, correspondiendo con un 59%. Esta es una práctica muy común en nuestros centros debido que usualmente se agotan de primera entrada todas las terapias con las que la institución cuenta en la LOM para posteriormente solicitar medicamentos no Lom en la progresión de la enfermedad, no obstante, hay

un porcentaje no despreciable de pacientes de 41% que recibieron ya sea enzalutamida o abiraterona como primera línea en la enfermedad metastásica castrato resistente, los cuales fueron pacientes que por otras condiciones de morbilidad no eran candidatos a recibir tratamiento con citotóxicos. Actualmente en el tratamiento de primera línea de la enfermedad castrato resistente no existe evidencia que favorezca un orden establecido en cuanto al uso de una u otra terapia.(Gravis, 2019)

Con respecto porcentaje de efectos adversos secundarios al tratamiento con enzalutamida o abiraterona, en este trabajo fue de 26,8%, siendo los más frecuentes la fatiga y los síntomas gastrointestinales, sin encontrarse diferencia significativa en cuanto a su ocurrencia al comparar ambas drogas.

La baja prevalencia de efectos adversos documentada fue similar a la registrada en estudios Fase III como el estudio COU-AA 301, en el cual se comparó el tratamiento de abiraterona contra placebo en segunda línea, posterior al uso de docetaxel. Similar a lo registrado en este trabajo en relación con la fatiga como efecto adverso de la terapia, en el estudio aleatorizado en cuestión, la fatiga fue efecto adverso más prevalente, seguidos de dorsalgia y náuseas en un 30% cada uno de los anteriores y constipación en el 26%. (Hosseinipour et al., 2011)

El estudio AFFIRM que comparó enzalutamida contra placebo en pacientes que progresaron a la primera línea con docetaxel, se registró una baja incidencia de efectos adversos grado 3 o superiores 45% (enzalutamida) versus 53% en grupo placebo. Los principales efectos fueron fatiga, diarrea, bochornos, dolor muscular y cefalea. Al igual que con abiraterona, la mayoría de los efectos adversos experimentados por los pacientes fueron clasificados como grado 1 y 2. (Scher et al., 2012)

En este trabajo se observó que, con respecto a los efectos adversos con los tratamientos evaluados, no se documentaron suspensiones por toxicidad, muertes por efecto advero y ningún paciente presentó una severidad tal que ameritara hospitalización. Lo anterior difiere con lo reportado en el estudio AFFRIM con enzalutamida, que registró 8% de discontinuaciones y 3% de muertes secundarias

a efecto adverso. Por otra parte, el estudio COU-AA 301 con abiraterona reportó 19% de discontinuaciones y un 12% de muertes relacionadas con efecto adverso. (Scher et al., 2012)(Hosseinipour et al., 2011)

En cuanto al tipo de progresión que presentaron los pacientes con enzalutamida o abiraterona en el presente estudio, sin hacer distinción en cual línea de tratamiento se encontraban, se debieron en igual proporción a progresión radiológica y clínica. La progresión radiológica documentada en estudios de imagen como tomografías o centellografía ósea, según el aumento de las lesiones a criterio del especialista que valoró el estudio, y la progresión clínica documentada durante las citas de seguimiento oncológico. La progresión serológica fue la menos prevalente de las tres.

Hay que hacer énfasis en que no se utilizaron criterios homogéneos para determinar el tipo de progresión. En el “*Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*”, publicado en el 2016 se enfatiza la importancia de utilizar definiciones clínicas y analíticas validadas para definir progresión y se estipulan los a criterios a utilizar en la actualidad. Sin embargo, los criterios de progresión no se lograron estandarizar en este trabajo debido a su diseño retrospectivo observacional, se determinó progresión en cualquiera de los 3 escenarios (clínica, radiológica o serológica), según indicado por el especialista en el expediente médico. (Scher et al., 2016)

Con relación a la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, no hubo diferencias de significancia estadística entre los tratamientos con enzalutamida o abiraterona en primera ni segunda línea según la escala de ECOG. Esto dista de lo reportado en los estudios con abiraterona en los cuales en el análisis de subgrupo el beneficio en supervivencia global era mayor si se tenía un ECOG entre 0 y 1. Por otra parte, los estudios con enzalutamida mostraron beneficio similar en cuanto a supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los grupos con ECOG entre 0 y 1 como en los de ECOG 2, similar a los registrado en este trabajo. Lo cual es alentador ya que a pesar de que no se pueden realizar

afirmaciones de un estudio con tamaño muestral reducido como el actual, si refleja lo visto en la práctica clínica cotidiana en donde la mayoría de los pacientes, e inclusive aquellos con un estado funcional más deteriorado (ECOG 2) se beneficiaron de las terapias. (Hosseinipour et al., 2011)(Ryan et al., 2013)(Scher et al., 2012)(Beer et al., 2014)

Para la supervivencia global con abiraterona en primera línea se obtuvo una mediana de 47,4 meses, mayor a la reportada en la literatura que es de 34,7 meses, en la última actualización del 2015. Por otra parte, en el escenario de tratamiento con abiraterona en segunda línea la mediana de supervivencia global fue de 22,3 meses, también mayor a la obtenida en el estudio COU-AA 301 que fue de 14,8 meses; logrando también mejores lapsos tanto en primera como en segunda línea con abiraterona en el presente estudio, lo cual es alentador. Es importante recalcar que la supervivencia global para los pacientes que aún seguían en tratamiento que correspondieron al 31,8% se estimaron a la fecha de cierre del estudio (22-11-2019) por lo cual pueden realmente ser más altas si se les diera seguimiento a lo largo del tiempo a estos pacientes. (Hosseinipour et al., 2011) (Ryan et al., 2015)

La mediana de supervivencia global en pacientes que recibieron enzalutamida en primera línea fue de 14 meses, menor a la reportada en el estudio PREVAIL que fue de 32,4 meses. En segunda línea la mediana de supervivencia global obtenida fue de 39,6 meses, fue mayor comparada a la obtenida del estudio AFFIRM de 18,4 meses. En la población que recibió enzalutamida el 25% continúan aún con el tratamiento, por lo cual las supervivencias podrían ser mayores si se siguen en el tiempo. Los datos obtenidos en cuanto a supervivencia global son positivos y en el caso particular de abiraterona mejores a los esperados; sin embargo, esta información debe ser valorada de manera minuciosa debido a que los intervalos de confianza de los estudios de registro y de este trabajo son muy deferentes, principalmente por el tamaño de la población del presente estudio, que conlleva a que los datos de una muestra pequeña no sean tan precisos. Una ampliación del periodo del estudio con el fin de aumentar el tamaño de la población permitiría mejorar este aspecto.

Comparativamente no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia global en pacientes tratados con abiraterona o enzalutamida ya fuera en primera o segunda línea de tratamiento. A la fecha no hay estudios que comparen directamente ambos medicamentos, según lo derivado de este trabajo dar tratamiento ya sea con enzalutamida o abiraterona no va a traducir diferencia en cuanto a supervivencia global.

La mediana libre de progresión tanto clínica, radiológica así como serológica con abiraterona en primera línea fue de 25,6 meses, cifra que es más alta a la reportada en el estudio COU-AA-302 de abiraterona en primera línea en mCRPC, la ventaja absoluta en supervivencia libre de progresión radiográfica que reportó dicho estudio fue de 16,5 meses, claro está que no es posible hacer comparaciones en cuanto a los resultados obtenidos debido a las grandes diferencias en diseño del estudio, población y criterios de selección. (Ryan et al., 2013)

En segunda línea la mediana de supervivencia libre de progresión con abiraterona fue de 16,3 meses, menor a la obtenida en primera línea. Este tiempo fue mayor al reportado en el estudio COU-AA-301 que se estimó en 5,6 meses. La supervivencia libre de progresión con abiraterona en ambos escenarios (pre y post docetaxel) en este trabajo son bastante alentadoras, no obstante, como se mencionó previamente, los resultados se deben evaluar con cautela por el tamaño muestral, diseño de estudio y los sesgos que pueda tener. (Hosseinipour et al., 2011)

La mediana de supervivencia libre de progresión (clínica, radiológica o serológica) que se obtuvo con enzalutamida en primera línea fue de 9 meses. En el estudio Fase III de enzalutamida en primera línea, el 65% de los pacientes se encontraban libres de progresión radiográfica a los 12 meses de iniciada la terapia. Debido a que en este trabajo no se hace diferencia en relación con el tipo de progresión, siendo estrictos la supervivencia obtenida no se puede comparar con la reportada en el estudio Fase III. (Beer et al., 2014)

En cuanto a la supervivencia libre de progresión con enzalutamida en segunda línea se obtuvo una media de 18,4 meses, siendo mayor a la obtenida con

este tratamiento en primera línea, esto llama la atención debido a que más bien se espera que conforme más líneas de tratamiento hayan utilizado los pacientes, la respuesta a líneas subsecuentes sea menor. La obtenida en este trabajo fue mayor a la reportada en el estudio AFFIRM, con la salvedad que el estudio Pivote se separan entre supervivencia libre de progresión radiográfica y progresión del PSA, ambas de 8,3 meses.(Scher et al., 2012)

En cuanto a cuál tratamiento mostró mayor supervivencia libre de progresión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto, en primera ni en segunda línea. A la fecha no hay estudios aleatorizados que comparen directamente ambos medicamentos. Por lo tanto, según lo derivado de este trabajo se puede usar tanto enzalutamida como abiraterona, sin esperar que uno sea superior a otro en este sentido.

En el análisis multivariado se obtuvo que haber recibido quimioterapia en primera línea se asoció a un riesgo mayor de falla a tratamiento. (Hazard ratio: 2,53; CI 95%), para dicho análisis se verificó que los riesgos fueran proporcionales.

Capítulo 6: Conclusiones

Se concluye que la mayoría de los pacientes son mayores de 60 años cuando se hace el diagnóstico de cáncer de próstata, de los cuales el 35,1% se catalogó en el grupo IV y V de riesgo ISUP según el puntaje de Gleason de la biopsia inicial.

El porcentaje de pacientes que debutaron con enfermedad metastásica fue mayor al reportado en la literatura internacional.

El hueso fue el principal sitio de metástasis en los pacientes estudiados.

Tanto la enzalutamida como la abiraterona fueron bien toleradas, con efectos adversos leves.

La supervivencia global para abiraterona en primera y segunda línea fue mayor comparada con la reportada en el estudio pivote.

Para enzalutamida la supervivencia global en primera línea fue menor a la esperada, mientras que en segunda línea fue mayor a la reportada en estudios aleatorizados.

Las medianas de supervivencia libre de progresión para abiraterona en primera y segunda línea fueron más altas que las reportada en los estudios pivotaes.

La supervivencia libre de progresión en el caso de enzalutamida fue de menor a la reportada en los estudios de registro, y en segunda línea fue mayor; sin embargo, es difícil compararlas con las reportadas en la literatura debido a la forma en que se reportaron en el estudio Fase III y la no distinción según tipo de progresión en el presente estudio.

No se encontró diferencia estadística en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión entre ambos medicamentos para primera y segunda línea, por lo cual ambas son alternativas válidas.

De las variables analizadas solamente se demostró que recibir quimioterapia de primera línea se asoció a un riesgo mayor de falla a tratamiento.

Bibliografía

- Aslam N, Nadeem K, Noreen R, J. A. C. (2015). Prostate Cancer Prostate Cancer. *Abeloff's Clinical Oncology, 5/E*, 938–944. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>
- Attard, G., Parker, C., Eeles, R. A., Schröder, F., Tomlins, S. A., Tannock, I., De Bono, J. S. (2016). Prostate cancer. *The Lancet*, 387(10013), 70–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61947-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61947-4)
- Auchus, R. J., Yu, M. K., Nguyen, S., & Mundle, S. D. (2014). Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Oncologist*, 19(12), 1231–1240. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0167>
- Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Loriot, Y., Sternberg, C. N., Higano, C. S., ... Tombal, B. (2014). Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 371(5), 424–433. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>
- Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Forman, D., & Auvinen, A. (2010). Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *European Journal of Cancer*, 46(17), 3040–3052. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.013>
- Bray, Freddie, Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Chodak, G., Sharifi, R., Kasimis, B., Block, N. L., MaCramalla, E., & Kennealey, G. T. (1995). Single-agent therapy with bicalutamide: A comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology*, 46(6), 849–855. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80356-2](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80356-2)
- Costarricense, A. J. A., & Social, D. E. S. (2010). *Lista oficial de medicamentos (lom) 2010*. Retrieved from <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19474es/s19474es.pdf>
- de Wit, R., de Bono, J., Sternberg, C. N., Fizazi, K., Tombal, B., Wülfing, C., Castellano, D. (2019). Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 1–13. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911206>
- Denmeade, S. R., & Isaacs, J. T. (2002). A history of prostate cancer treatment NIH Public Access. *Nat Rev Cancer*, 2(5), 389–396. <https://doi.org/10.1038/nrc801>
- DeVita, V., & Lawrence, Theodore Rosenberg, S. (2017). *Cáncer principios y práctica de oncología* (10th ed.; G. Santa Cruz, Ed.). Philadelphia: Wolters Klumer Health.

- Gandhi, J., Afridi, A., Vatsia, S., Joshi, G., Joshi, G., Kaplan, S. A., ... Khan, S. A. (2018). The molecular biology of prostate cancer: Current understanding and clinical implications. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21(1), 22–36. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0023-8>
- Gravis, G. (2019). Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian Journal of Urology*, 6(2), 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.02.002>
- Hassanipour-Azgomi, S., Mohammadian-Hafshejani, A., Ghoncheh, M., Towhidi, F., Jamehshorani, S., & Salehiniya, H. (2016). Incidence and mortality of prostate cancer and their relationship with the Human Development Index worldwide. *Prostate International*, 4(3), 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2016.07.001>
- Hosseiniipour, M. C., Kumarasamy, N., Hakim, J. G., Mehendale, S., Chariyalertsak, S., Santos, B. R., ... Study, H. (2011). Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 364(21), 1995–2005.
- Huggins, C., & Scott, W. W. (1945). Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. *Annals of Surgery*, 122, 1031–1041. <https://doi.org/10.1097/00000658-194512260-00012>
- Huggins, Charles. (1941). Studies on Prostatic Cancer. *Archives of Surgery*, 43(2), 209. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1941.01210140043004>
- Huggins, Charles, Hodes, C., & Schroder, F. (2002). I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Commentary. *The Journal of Urology*, 167(2), 948–952.
- James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Spears, M. R., ... Parmar, M. K. B. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10024), 1163–1177. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
- Lynn, N. N. K., Collins, G. N., & Reilly, P. M. (2000). The short-term prostate-specific antigen velocity before biopsy can be used to predict prostatic histology. *BJU International*, 85(7), 847–850. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2000.00620.x>
- Marin Piva H, Castro Cordero JA, S. C. E. (2015). *Cost effectiveness analysis of abiraterone in patients with metastatic, castration-resistant, prostate cancer, with progression after receiving chemotherapy with docetaxel, compared with receiving only palliative support, from the perspective of the Costa Rica* (Universidad Carlos III de Madrid). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.1615>
- Min Yuen Teo, Dana E. Rathkopf, and P. K. (2019). Treatment of advanced prostate cancer. *Annual Review of Medicine*, 70(2), 479–499.

<https://doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947>

- Ministerio de Salud, R. N. de T. (2014). *Registro Nacional de Tumores*. San José.
- Moeller, A., Cookson, M., & Patel, S. G. (2018). Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Practical Review. *Physician Assistant Clinics*, 3(1), 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2017.08.003>
- Nevedomskaya, E., Baumgart, S. J., & Haendler, B. (2018). Recent advances in prostate cancer treatment and drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5). <https://doi.org/10.3390/ijms19051359>
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), 649–655.
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*, 10(2), 63–89. <https://doi.org/doi:https://doi.org/10.14740/wjon1191>
- Ryan, C. J., Smith, M. R., de Bono, J. S., Molina, A., Logothetis, C. J., de Souza, P., ... Rathkopf, D. E. (2013). Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 138–148. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>
- Ryan, C. J., Smith, M. R., Fizazi, K., Saad, F., Mulders, P. F. A., Sternberg, C. N., ... Rathkopf, D. E. (2015). Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 16(2), 152–160. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
- Schally, A. V., Kastin, A. J., & Arimura, A. (1971). Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertility and Sterility*, 22(11), 703–721. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)38580-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)38580-6)
- Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M. E., Sternberg, C. N., Miller, K., ... De Bono, J. S. (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 367(13), 1187–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
- Scher, H. I., Halabi, S., Tannock, I., Morris, M., Sternberg, C. N., Carducci, M. A., ... Hussain, M. (2008). Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 26(7), 1148–1159. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4487>
- Scher, H. I., Morris, M. J., Stadler, W. M., Higano, C., Basch, E., Fizazi, K., Armstrong, A. J. (2016). Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the prostate cancer clinical

trials working group 3. *Journal of Clinical Oncology*, 34(12), 1402–1418.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>

Seidenfeld, J., Samson, D. J., Hasselblad, V., Aronson, N., Albertsen, P. C., Bennett, C. L., & Wilt, T. J. (2013). *Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. 566–577.

Services, H. (2008). Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine*, 461–533.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373695-6.00022-3>

Teo, M. Y., Rathkopf, D. E., & Kantoff, P. (2019). Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annual Review of Medicine*, 70(1), 479–499.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947>

William G. Nelson, Angelo M. De Marzo, W. B. I. (2003). Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 349, 366–381. <https://doi.org/DOI:10.1056/NEJMra021562>

Anexos

Anexo 1

Cuadro de Operacionalización de Variables

Objetivo específico	VARIABLES	Clasificación	Definición conceptual	Definición operativa	Valores	Instrumento
Citar las características demográficas y clínicas de la población en estudio.	Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Número de años cumplidos	Edad al momento del diagnóstico	Edad en años	Hoja recolección datos
	Fecha del diagnóstico	Cualitativa ordinal	Fecha calendario	Fecha en que se reporta biopsia	Día, mes y año	Hoja recolección datos
	Antígeno prostático específico (APE)	Cuantitativa continua	Nivel del APE al diagnóstico y durante el seguimiento en ng/ml	Cuantificación del nivel de antígeno prostático específico en suero	Nivel del APE en ng/ml	Hoja de recolección de datos
	Escala de Gleason inicial al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Patrón de crecimiento de la glándula prostática detectado por histología de la biopsia. (Oken et al., 1982)	Observación al microscopio de la biopsia prostática y sus características estructurales	De 2 a 10	Hoja de recolección de datos
	Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Cualitativa ordinal	Se define como el nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para autocuidado. Se utiliza para tomar decisiones sobre terapias en pacientes con cáncer	0: actividad normal sin restricciones 1: restricción para actividad física intensa 2: capaz de cuidar de sí mismo pero no de trabajar 3: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones 4: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo 5: muerte (Oken et al., 1982)	De 0 a 4	Hoja recolección datos
Describir el periodo libre de progresión y	Periodo libre de progresión	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde iniciado el	Progresión bioquímica Progresión radiológica	Meses	Hoja de recolección de datos

supervivencia global alcanzadas durante el tratamiento con enzalutamida o abiraterona.			medicamento en estudio y la primera progresión de la enfermedad. (Scher et al., 2008)	Progresión clínica		
	Supervivencia global	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. (Scher et al., 2008)	Periodo entre eventos	Meses	Hoja de recolección de datos
Identificar el grado de efectos adversos más comunes asociados a las terapias en estudio.	Grado de efecto adverso (EA)	Cualitativa nominal	Severidad del efecto adverso basado en guías generales	1: Leve, asintomático o síntomas leves. 2: Moderado 3: Severo o con significancia médica, pero no amenazan la vida de forma inmediata, requiere hospitalización o prolongación de una. 4: potencialmente mortal, requiere intervención urgente. 5: muerte relacionada con EA. (Services, 2008)	De 1 a 5	Hoja de recolección de datos

Anexo 2

Hoja de Recolección de Datos

<i>Enzalutamida o abiraterona en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico castrato resistente, estudio retrospectivo de los resultados terapéuticos obtenidos del periodo 2014 a 2018 en tres hospitales nacionales de la Seguridad Social</i>	
CLAVE	
Edad del paciente al diagnóstico de cáncer de próstata	
Fecha del diagnóstico inicial de ca de próstata (biopsia)	
APE al diagnóstico inicial (ng/ml)	
Puntaje Gleason biopsia inicial:	
Recibe quimioterapia siendo castrato sensible No (0) Sí (1)	
Fecha de orquiectomía:	
Fecha del evento que lo hace metastásico DD/MM/AA	
Fecha en que se considera castrato resistente: Detallar tipo de evento:	
Evento serológico (0)	
Evento radiológico (1)	
Evento clínico (2)	
Nivel del APE al considerarlo mCRPC	
Recibe quimioterapia siendo castrato resistente No (0) Sí (1)	
Fecha de inicio de enzalutamida/abiraterona (especificar cuál)	
ECOG al iniciar enzalutamida/abiraterona 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ()	
APE al iniciar enzalutamida/abiraterona	
Experimentó efectos adversos No (0) Sí (1)	
Efectos Adversos: G= grado	
Fatiga (0) G: THE (1) G: Hepatotoxicidad (2) G: Gastrointestinales (3) G: HTA (4) G:	
Diarrea (1) G: Sofoco (2) G: Dolor muscular (3) G:	
Fecha de suspensión de la terapia	
Motivo de suspensión	
Efecto adverso (0) Progresión (1)	
Fecha de primera progresión con enzalutamida/abiraterona DD/MM/AA	
Tipo de progresión:	
Serológica (0) Radiológica (1) Clínica (2) Muerte (3)	
Duración total de la terapia en meses	
Nivel mínimo de APE alcanzado con la terapia (ng/ml)	
Fecha de muerte: Causa:	