



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO ORAL EN CÁNCER  
DE PRÓSTATA**

Autor: Celia de la Varga Ramos

Tutor: Alicia Herrero Ambrosio

Convocatoria: Febrero 2018

## Tabla de contenido

---

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
¿QUÉ ES EL CÁNCER DE PRÓSTATA? .....	3
ABIRATERONA.....	6
ENZALUTAMIDA .....	9
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19</b>

## RESUMEN

---

El cáncer de próstata representa un problema de salud de primera magnitud, siendo el segundo cáncer más común en hombres. El tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración es controvertido, debido a la falta de consenso acerca de cuál es el momento idóneo de inicio de quimioterapia. Hasta la aparición de nuevos fármacos antineoplásicos orales, como abiraterona y enzalutamida, no se disponía de un tratamiento para los pacientes que progresan durante o tras el tratamiento con taxanos como docetaxel o cabazitaxel. Estos fármacos son capaces de modificar la historia natural de la enfermedad en este contexto clínico. Actualmente, además, se dispone de información sobre la actividad de estos nuevos fármacos en etapas más precoces de la enfermedad en pacientes con tumores metastásicos no candidatos a la administración con docetaxel.

El objetivo de este estudio es analizar la efectividad y seguridad de abiraterona y enzalutamida, comparando los resultados obtenidos (comparación no ajustada) con la evidencia disponible en los ensayos clínicos. El estudio es descriptivo observacional y retrospectivo. Se incluyeron pacientes adultos que recibieron el tratamiento con estos dos fármacos desde el año 2015 hasta el 2017, recogiendo variables demográficas y clínicas. Se valoró asimismo la seguridad recogiendo las reacciones adversas.

Se concluye que, enzalutamida y acetato de abiraterona, se pueden considerar alternativas terapéuticas efectivas en esta patología, siendo las características propias de cada paciente y perfil de toxicidad de los medicamentos, las que orienten hacia uno u otro tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

---

El cáncer de próstata es el cuarto cáncer más común en la población y el **segundo** cáncer más común en los hombres. La incidencia a nivel mundial en los últimos datos publicados en 2012 era de 1,1 millones de casos nuevos, con una estimación de 307,000 muertes y una prevalencia en 5 años de 3,9 millones de casos diagnosticados<sup>1,2,3</sup>.

### ¿QUÉ ES EL CÁNCER DE PRÓSTATA?

---

Es una enfermedad que da lugar a una división incontrolada de las células prostáticas, formándose con el tiempo un tumor o nódulo, el cual puede crecer de tres maneras: crecimiento local, diseminación linfática o diseminación hematógena, dando lugar a metástasis<sup>2</sup>.

## Síntomas

En las **primeras fases** puede ser asintomático o acompañarse de síntomas obstructivos leves como son: disminución del calibre o interrupción del chorro de orina, aumento de la frecuencia de la micción, dificultad para orinar o escozor durante la micción. Si el tumor está **localmente avanzado**, se acompaña de síntomas obstructivos claros, pudiendo haber hematuria o signos de infección. Cuando se trata de **tumores avanzados** puede aparecer edema, hinchazón de piernas, dolores óseos, debilidad o pérdida de fuerza en piernas<sup>3</sup>.

## Estadaje

El sistema de clasificación más usado para el cáncer de próstata es el sistema **TNM** del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Hace referencia a tres aspectos de la enfermedad: la **extensión** del tumor principal (categoría **T**: se subdivide en cuatro categorías, desde T1 hasta T4, en orden creciente en función del tamaño del tumor), si el cáncer se propagó a los **ganglios linfáticos** cercanos (categoría **N**: N1 si el cáncer se ha propagado, N0 si no se ha propagado y NX si no se han evaluado los ganglios), si el cáncer se ha propagado a **otras partes del cuerpo** (categoría **M**: M0 cuando no se ha propagado y M1 si se ha propagado más allá de los ganglios linfáticos).

En función de estos aspectos, el cáncer de próstata se agrupa en los siguientes estadios<sup>1,4</sup>:

- **Estadio I**: el tumor está limitado a la próstata. No es palpable y no es visible mediante un examen por imagen.
- **Estadio II**: tumor palpable o visible que no traspasa la próstata.
- **Estadio III**: el tumor se ha extendido más allá de la capa externa de la próstata hacia tejidos vecinos.
- **Estadio IV**: el tumor se ha extendido a los ganglios linfáticos cercanos y lejanos a la próstata, a otras partes del cuerpo como la vejiga, el recto, los huesos o los pulmones.

La agresividad de las células tumorales y el volumen tumoral se clasifica mediante el **sistema Gleason**. Este sistema valora el aspecto y distribución que las células tumorales presentan al microscopio, clasificándolas de: 2-4 (tumores de bajo grado), 5-7 (tumores de grado intermedio), 8-10 (tumores indiferenciados).

La mayoría de los varones diagnosticados de un cáncer de próstata presentan cifras elevadas de **antígeno prostático específico (PSA)** en sangre. Si los niveles de PSA en

sangre son **< 10 ng/ml** hay un 70-80% de probabilidad de que la enfermedad esté localizada, si los niveles de PSA oscilan entre **10-50 ng/ml** el 50% estarán localizados y si el PSA es **> 50 ng/ml** sólo un 25% estarán localizados<sup>4</sup>.

## Tratamiento

El cribado del cáncer de próstata es controvertido. En los estadios localizados, la esperanza de vida del paciente y el riesgo de recurrencia determinarán el tratamiento. Entre los tratamientos con intención curativa en el cáncer de próstata localizado figuran la prostatectomía radical y la radioterapia. En la enfermedad avanzada la base del tratamiento es la hormonoterapia de deprivación androgénica (TDA) neoadyuvante o adyuvante a la cirugía y/o radioterapia mediante agonistas de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH), antiandrógenos o ambos<sup>5,6,17</sup>. El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) se define como aquel que progresa pese a la administración de TDA. Los criterios que definen al CPRC son<sup>7</sup>:

- Niveles de testosterona **<50 ng/dL** o **<1,7nmol/L**.
- Tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas por al menos una semana, con el resultado de dos incrementos del 50% sobre el nadir con un PSA mayor de 2ng/ml.
- Supresión de antiandrógenos de al menos 4 semanas o una segunda manipulación hormonal hecha, con progresión del PSA (a pesar de manipulaciones hormonales consecutivas).
- Progresión de lesiones óseas, dos o más en gammagrafía ósea, o progresión de las lesiones de tejidos blandos según criterios RECIST.

El CPRC incluye pacientes sin metástasis con sólo **elevación del PSA**, pacientes metastásicos **asintomáticos** y pacientes metastásicos **sintomáticos**<sup>5</sup>. Los fármacos que han demostrado aumentar la supervivencia en pacientes metastásicos son **Sipuleucel-T** (células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas, por el momento no está disponible en España), **abiraterona** (inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que actúa inhibiendo el CYP17), **enzalutamida** (inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que actúa bloqueando el receptor de andrógenos impidiendo la transcripción génica), **docetaxel** (taxano citostático que actúa inhibiendo la tubulina, es el estándar de tratamiento), **radio-223** (radiofármaco emisor alfa que se une selectivamente a áreas de metástasis óseas), **cabazitaxel** (taxano de segunda generación que se une a la tubulina impidiendo su despolimerización). Otros fármacos que han demostrado actividad en combinación con

abiraterona, con resultados prometedores son **veliparib** (un inhibidor de PARP) y **ipatasertib** (un inhibidor de AKT)<sup>5</sup>.

Es importante distinguir entre el CPRC hormonosensible, que puede responder a abiraterona y enzalutamida, y el CPRC hormonorresistente, que es resistente a todos los tratamientos hormonales<sup>9</sup>.

Uno de los fármacos inhibidor de la CYP17 es el ketoconazol, cuyo uso quedó restringido por la FDA en 2013 debido al grave riesgo de daño hepático, disfunción de glándula adrenal y numerosas interacciones farmacológicas. La búsqueda de nuevos fármacos que actúen en esta línea llevó a la identificación de la abiraterona<sup>9</sup> y de la enzalutamida<sup>16</sup>, fármacos centrales de nuestro trabajo.

### Escenarios terapéuticos en el tratamiento CPRCm

Las características de los ensayos de los fármacos que se emplean para el tratamiento de CPRCm se observan en la siguiente tabla (tabla 1):

**Tabla 1. Características de los pacientes en los ensayos de CPRCm**

	PREVAIL (enzalutamida)	COU-AA-302 (Abiraterona)	TAX 327 (Docetaxel)	ALSYMPCA (Radio-223)	IMPACT (Sipuleucel-T)
<b>Características de los pacientes</b>	Asintomáticos o mínimamente sintomáticos	Asintomáticos/mínimamente sintomáticos	Mayor parte de pacientes sintomáticos	Sintomáticos	Asintomáticos/mínimamente sintomáticos
<b>ECOG</b>	0-1	0-1	0-2 (IK-60%)	0-2	0-2
<b>BPI</b>	≤3	≤3	No sintomático	Sintomático	≤3
<b>Enfermedad visceral</b>	Permitida	Excluida	Permitida	Excluida	Excluida
<b>SG (meses)</b>	35,3	34,7	18,9	14,9	25,9

\*ECOG: Eastern Cooperative Oncology Club; BPI: Brief Pain Inventori

## ABIRATERONA

### Características técnicas

El acetato de abiraterona se **convierte** in vivo a abiraterona, un inhibidor selectivo de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) que interviene en la biosíntesis de los andrógenos. Reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo agonistas de la LHRH o con orquiectomía, sin afectar a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor<sup>10, 11</sup>. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales<sup>10</sup>.

Abiraterona está **indicada** para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración tanto en hombres adultos que no hayan recibido quimioterapia previa como en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. La dosis recomendada es de 1.000 mg (4 comprimidos vía oral) como dosis única diaria, que no debe tomarse con alimentos, en combinación con prednisona o prednisolona a dosis de 10mg al día<sup>10,13</sup>.

El fármaco adquiere su concentración máxima en sangre a las 2h tras su administración. Atendiendo a su **farmacocinética** vemos que si se toma con alimentos se incrementa su absorción hasta 10 veces, y 17 la concentración máxima con respecto a la concentración sistémica, dependiendo del contenido en grasa, motivo por el cual se recomienda tomarlo en ayunas<sup>10,11</sup>.

El **exceso de mineralocorticoides** y su consecuente aumento de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) puede dar lugar a hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca. Podemos reducir la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas administrando simultáneamente un corticosteroide ya que suprime el efecto de la ACTH<sup>10</sup>.

Según los estudios realizados, hay que tener especial **precaución** en pacientes con antecedentes cardíacos. Para evitar la hepatotoxicidad se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes, durante y posteriormente al tratamiento. Si la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) aumentan más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN), se debe interrumpir el tratamiento y monitorizar la función hepática, hasta que ésta vuelva al valor basal del paciente, pudiendo reanudar el tratamiento a dosis reducidas. Hay que tener precaución con el uso de abiraterona en combinación con un glucocorticoide ya que puede disminuir la densidad ósea<sup>10</sup>.

## Escenarios terapéuticos

### Abiraterona post-QT: COU-AA-301

Se evaluó si el acetato de abiraterona prolonga la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm) que han recibido quimioterapia. Este estudio era de fase 3, multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se realizó en 147 hospitales en 13 países. Los pacientes fueron reclutados a partir de mayo de 2008 hasta julio de 2009 y se clasificaron según la escala ECOG, nivel de dolor más intenso en las 24 horas anteriores, número de regímenes

de quimioterapia anteriores y el tipo de evidencia de progresión de la enfermedad (PSA y progresión radiográfica). Los pacientes se asignaron al azar, en una proporción de 2:1, con un total de 1195 participantes que habían recibido previamente docetaxel para recibir 5 mg de prednisona dos veces al día, ya sea con 1000 mg de acetato de Abiraterona (797 pacientes) o placebo (398 pacientes). El primer objetivo era la supervivencia global (SG). Los puntos finales secundarios fueron el tiempo hasta la progresión antígeno específico (PSA), la supervivencia libre de progresión (SLPr) y la tasa de respuesta PSA. Después de una mediana de seguimiento de 12,8 meses, la supervivencia global era mayor en el grupo de abiraterona-prednisona que en el grupo placebo-prednisona (tabla 2). Todos los puntos secundarios, incluyendo el tiempo de la progresión de PSA, la supervivencia libre de progresión radiológica y la tasa de respuesta del PSA, favorecieron el grupo de tratamiento (tabla 2).

**Tabla 2. Resultados ensayo COU-AA-301**

	Abiraterona+ Prednisona	Placebo+ Prednisona	Valores
<b>SG (meses)</b>	14,8	10,9	HR: 0,65 IC95%: 0,54-0,77; p<0,001
<b>Tiempo de progresión PSA (meses)</b>	10,2	6,6	P<0,001
<b>SLP radiológica (meses)</b>	5,6	3,6	P<0,001
<b>Tasa de respuesta PSA (%)</b>	29%	6%	P<0,001

Los eventos adversos relacionados con los mineralocorticoides, como retención de fluidos, la hipertensión y la hipopotasemia, se notificaron con más frecuencia en el grupo de abiraterona-prednisona en el grupo placebo-prednisona.

El estudio concluyó que la inhibición de la biosíntesis de andrógenos por acetato de abiraterona prolonga la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que previamente recibieron quimioterapia.

#### **Abiraterona pre-QT: COU-AA-302**

Tras ya haber sido aprobado para el tratamiento de CPRCm en tratamiento post-QT, se evaluó este fármaco en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa. Este estudio es de doble ciego, multinacional y frente a placebo. Los pacientes fueron clasificados según el ECOG<sup>15</sup>. Se asignó aleatoriamente a 1088 pacientes en relación 1:1 para recibir acetato de abiraterona (1000 mg) más prednisona (5 mg dos veces al día) o placebo más prednisona, al menos 1 hora antes y 2 horas después de una comida. Los puntos finales fueron la supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia



global. Tras un periodo de seguimiento medio de 22,2 meses, los resultados fueron los siguientes (tabla 3):

**Tabla 3. Resultados ensayo COU-AA-302**

	Abiraterona + Prednisona	Placebo + Prednisona	Valores
<b>SLPradiográfica (meses)</b>	16,5	8,3	HR: 0,75 IC95%: 0,61-0,93; p=1
<b>SG (meses)</b>	No alcanzó la mediana	27,2	

Con respecto al tiempo hasta el inicio de la quimioterapia, abiraterona-prednisona demostró superioridad sobre la prednisona sola. También sobre la progresión del antígeno prostático, y la disminución en el estado de rendimiento. Cabe destacar que fueron más frecuentes los efectos adversos relacionados con mineralocorticoides.

El estudio concluyó que la abiraterona mejora la supervivencia libre de progresión radiográfica, que mostró una tendencia hacia una mejor supervivencia global y que retrasó significativamente el deterioro clínico y el inicio de la quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración<sup>15</sup>.

## ENZALUTAMIDA

### Características técnicas

Es un fármaco **inhibidor** de la señalización a través del receptor de andrógenos (AR), el cual se dirige directamente al receptor, actuando en los tres pasos de su vía de señalización mediante<sup>20</sup>:

- Inhibición de la unión de andrógenos al receptor: al no producirse dicha unión no se induce un cambio conformacional que desencadena la activación del receptor
- Prevención de la translocación nuclear del AR, paso esencial en la regulación de la transcripción de determinados genes específicos
- Impedimento de la unión del AR al ADN, esencial para la modulación de expresión de los genes.

Enzalutamida está **indicada** para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o mínimamente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos que aún no se consideran tributarios de tratamiento con quimioterapia. También está indicado para pacientes con CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel<sup>18</sup>. La autorización para su comercialización fue concedida por la Comisión Europea en junio de 2013<sup>18,20</sup>.

La **dosis** recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Se puede administrar con o sin alimentos. Si un paciente olvida tomar enzalutamida a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual<sup>18,20</sup>.

Las **reacciones adversas** más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, cefalea e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen, caídas, fracturas no patológicas, trastorno cognoscitivo y neutropenia.

La enzalutamida es escasamente soluble en agua. En estudios preclínicos, la absorción de ésta se incrementó cuando se diluyó en caprilcaproil macrogliceridos (emoliente). La **farmacocinética** se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en varones sanos. La semivida de eliminación en pacientes tras una dosis única es de 5,8 días y las concentraciones estables se obtienen en un mes aproximadamente. Con la administración oral diaria, enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en relación con una dosis única. El aclaramiento es principalmente por metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo que es tan activo como la enzalutamida y que circula en una concentración plasmática aproximadamente igual que ésta<sup>18</sup>.

Los valores de  $C_{min}$  de enzalutamida y su metabolito activo en estado estacionario en pacientes concretos, permanecieron constantes durante más de un año de tratamiento crónico, lo que demuestra una farmacocinética lineal con el tiempo una vez que se alcanza el estado estacionario<sup>18</sup>.

La semivida del fármaco fue el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave comparado con los controles sanos, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. En los pacientes con insuficiencia renal, no se han realizado estudios formales<sup>18,20</sup>.

## Escenarios terapéuticos

### Enzalutamida post-QT: AFFIRM

El objetivo de este estudio fue evaluar si enzalutamida prolonga la supervivencia en hombres con cáncer de próstata resistente a castración después de la quimioterapia.

El estudio se realizó en 15 países en 156 hospitales diferentes. Los pacientes fueron reclutados a partir de septiembre de 2009 hasta noviembre de 2010.

Es un estudio de fase 3, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron a 1199 hombres con CPRCm después de la quimioterapia. Se les asignó aleatoriamente, en una

proporción de 2:1, enzalutamida oral en una dosis de 160 mg/día (800 pacientes) o placebo (399 pacientes). El primer objetivo era la supervivencia global.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla (tabla 4), donde podemos observar la superioridad de enzalutamida sobre el placebo<sup>12</sup>:

**Tabla 4. Resultados ensayo AFFIRM**

	Enzalutamida	Placebo	Valores
Mediana de SG (meses)	18,4	13,6	HR: 0,63 IC95%: 0,53-0,75; P<0,001
Disminución PSA hasta un 50% o más (%)	54%	2%	P<0,001
Tasa de tejidos blandos (%)	29%	4%	P<0,001
Tasa de mejora de calidad de vida (%)	43%	18%	P<0,001
Tiempo hasta progresión de PSA (meses)	8,3	3	HR: 0,25; P<0,001
SLP radiográfica (meses)	8,3	2,9	HR: 0,40; P<0,001
Tiempo hasta primer evento relacionado con el esqueleto (meses)	16,7	13,3	HR: 0,69; P <0,001

Los índices de fatiga, diarrea y sofocos fueron mayores en el grupo enzalutamida y, en cinco pacientes (0,6%) que recibían dicho fármaco, se produjeron convulsiones.

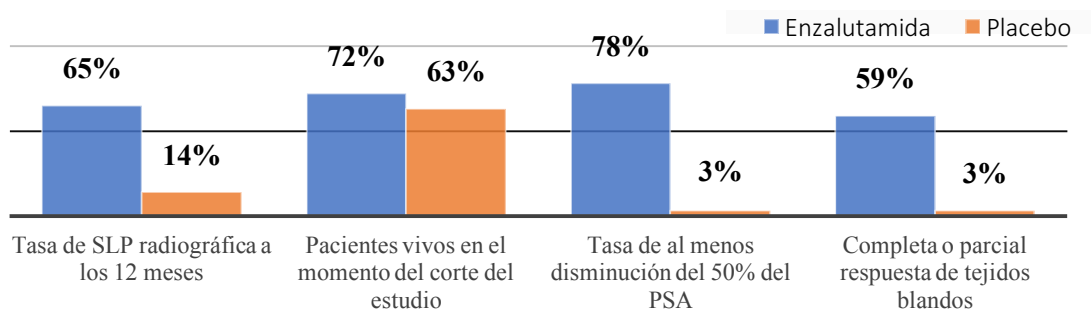
En este estudio se concluyó que la enzalutamida prolongó significativamente la supervivencia de hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a castración después de la quimioterapia.

#### Enzalutamida pre-QT: PREVAIL

Se necesitaban nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata metastásico que no habían recibido quimioterapia, en los que la enfermedad había progresado a pesar de la terapia de deprivación de andrógenos.

PREVAIL es un estudio doble ciego de fase 3. Se asignó aleatoriamente a 1717 pacientes para recibir enzalutamida (a una dosis de 160 mg) o placebo una vez al día. Los objetivos principales fueron determinar la supervivencia libre de progresión radiológica (SLP) y la supervivencia global (SG). Los resultados<sup>16</sup> se muestran en el gráfico 1.

**Gráfico 1. Beneficio del tratamiento con enzalutamida vs. Placebo**



También se mostró mejoría en el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia (razón de riesgo, RR: 0,35), el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto (RR: 0,72), el tiempo hasta que se produce progresión del antígeno prostático (RR: 0,17), (con  $P < 0,001$  para todas las comparaciones). La fatiga y la hipertensión fueron los acontecimientos adversos clínicamente relevantes más comunes asociados con el tratamiento enzalutamida.

Tras estos resultados, el estudio finaliza concluyendo que la enzalutamida disminuye significativamente el riesgo de progresión radiográfica y la muerte, y retrasa el inicio de la quimioterapia en hombres con cáncer de próstata metastásico<sup>16</sup>.

## OBJETIVOS

---

### Objetivo general

- Evaluar los resultados de abiraterona y enzalutamida en pacientes con CPRCm en la práctica clínica diaria en términos de eficacia y seguridad.

### Objetivos específicos

- Comparar los resultados en salud en la práctica clínica con los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.
- Diseñar un algoritmo de tratamiento de cáncer de próstata metastásico en nuestro ámbito hospitalario en base a la experiencia clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Estudio descriptivo observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes adultos del Servicio de Oncología Médica que recibieron tratamiento de uso hospitalario para cáncer de próstata desde el 01/09/2015 hasta el 31/08/2017. El **tiempo de seguimiento** de los pacientes se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o el fin de seguimiento.

Los pacientes tratados, la indicación, el fármaco, la dosis y la duración del tratamiento se obtuvieron del programa de dispensación a pacientes externos de Farmatools®. Las variables clínicas se obtuvieron de la base de datos de la estación clínica del Hospital Universitario La Paz (HULP).

Las variables independientes recogidas fueron demográficas (edad, sexo); relacionadas con el tratamiento (indicación, fecha de inicio, fecha de fin de tratamiento, motivo de fin de tratamiento); y clínicas (PSA, fecha de progresión de la enfermedad,

fecha de muerte). Las variables dependientes fueron la supervivencia y la toxicidad del tratamiento.

La **supervivencia global** (SG) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con abiraterona o enzalutamida hasta la muerte por cualquier causa. La **supervivencia libre de progresión** (SLP) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. El **tiempo hasta progresión del antígeno prostático** (THP) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con abiraterona o enzalutamida hasta progresión del PSA. El **tiempo hasta el inicio de quimioterapia** se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con abiraterona o enzalutamida hasta el comienzo de tratamiento con quimioterapia.

Se realizó una comparación no ajustada entre los resultados de la evidencia disponible y los resultados en los pacientes de los estudios. Para las variables cuantitativas se calculó la mediana y el rango. En las variables cualitativas se calculó la distribución de frecuencias. Para el diseño del algoritmo se realizó una búsqueda bibliográfica de las últimas evidencias publicadas sobre tratamiento de cáncer de próstata<sup>17</sup>.

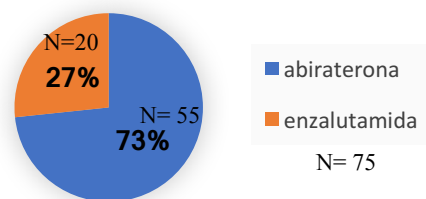
## RESULTADOS

### Descripción general

Se analizaron un total de 75 pacientes, todos ellos varones. La mediana de edad de los pacientes era de 76,86 años (53-90). Según el tipo de tratamiento oral recibido frente al cáncer de próstata resistente a castración, se diferencian dos grupos: los pacientes que han sido tratados con abiraterona y los pacientes que han sido tratados con enzalutamida (Gráfico 2).

Estos dos fármacos fueron empleados tanto en pacientes que **no** eran candidatos a recibir **quimioterapia previa** como en pacientes que **habían recibido** tratamiento con docetaxel. A continuación (tabla 5), se representa el número de pacientes tratados con abiraterona o enzalutamida atendiendo al momento de tratamiento con respecto a la quimioterapia:

Gráfico 2. Según el fármaco recibido

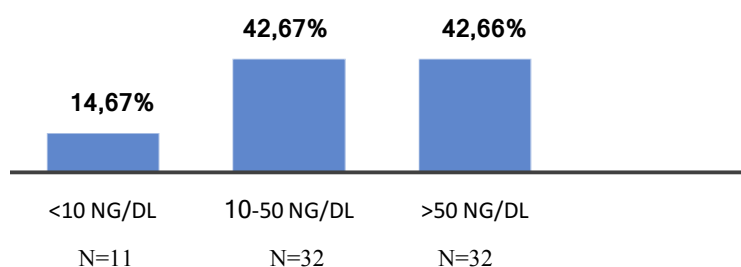


**Tabla 5. Pacientes tratados con abiraterona y enzalutamida**

	Abiraterona	Enzalutamida
No tratamiento previo con quimioterapia	39 (52%)	11 (15%)
Tratamiento previo con docetaxel	16 (21%)	9 (12%)
<b>N TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>20</b>

Otro aspecto destacable es el PSA basal: 32 pacientes mostraron tener un PSA basal superior a 50 ng/mL, 32 pacientes tenían un PSA basal entre 10 y 50 ng/mL y 11 pacientes tenían un PSA basal inferior a 10 ng/mL (Gráfico 3).

**Gráfico 3. Clasificación de pacientes según su PSA basal**



### Descripción detallada de cada escenario de tratamiento

#### RESULTADOS POST-QT

**ABIRATERONA**· Se analizaron los resultados de 16 pacientes, de los cuales 11 lo habían finalizado y 5 seguían en tratamiento. La mediana de edad fue de 79,5 años (60-86). La mediana de PSA basal fue de 38,78 ng/dl (5,49-965,78). Con respecto a los 11 pacientes que habían finalizado el tratamiento, la mediana de duración fue de 13,90 meses (3,00-33,13).

#### Eficacia

Las causas de finalización del tratamiento de los 11 pacientes fueron: 4 pacientes por exitus (36,36%), 4 pacientes por progresión (36,36%), 2 pacientes por intolerancia a la abiraterona (18,18%) y 1 pacientes por otras causas (9,09%).

Con los datos obtenidos de los 4 pacientes fallecidos, se obtuvo que la duración de la **mediana de supervivencia global** de éstos fue de 26,85 meses (12,47-42,30). Con respecto a la mediana del **tiempo hasta la progresión del antígeno prostático (THP)** (N=3) fue de 15,24 meses (8,73-21,50). La **mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP)** (N=8) tuvo un resultado de 8,68 meses (8,73-34,43).

#### Seguridad

El grupo de pacientes que continúan con el tratamiento, tienen una buena respuesta a abiraterona, sin mostrar crisis hipertensivas, descompensaciones hiperglucémicas ni dolor. Entre los pacientes que finalizaron el tratamiento, cabe destacar que 1 paciente

mostró toxicidad cardiaca por abiraterona y 3 pacientes tuvieron crisis hipertensivas y dolor.

**ENZALUTAMIDA**· Fueron tratados un total de 9 pacientes. La mediana de edad fue de 72 años (53-83). La mediana del PSA basal fue de 24,46 ng/dL (5,73-833,02). La mediana de duración fue de 3,97 meses (0,93-29,87).

### Eficacia

Las causas de finalización del tratamiento de los 9 pacientes tratados con enzalutamida tras docetaxel fueron las siguientes: 2 pacientes por exitus (22,22%), 4 pacientes por progresión (44,44%) y 3 por intolerancia a enzalutamida (33,33%). La **mediana de la supervivencia global** de los pacientes que habían fallecido (N=4) fue de 18,72 meses (9,53-27,90). La mediana de duración del **tiempo hasta progresión del PSA** (N=4) fue de 4,45 meses (2,27-5,60). La mediana de la **supervivencia libre de progresión** (N=6) fue de 4,45 meses (0,93-14,67).

### Seguridad

Las reacciones adversas que presentaron fueron cuadros de astenia y mareos, ansiedad y anorexia.

## RESULTADOS PRE-QT

**ABIRATERONA**· En total fueron tratados 39 pacientes sin haber recibido docetaxel, de los cuales 8 continuaban con el tratamiento y 31 lo habían finalizado. La mediana de edad de los pacientes fue de 79 años (55-90). La mediana del PSA basal del total de pacientes fue de 50,24 ng/dL (0,94-968,32). La mediana de duración en los 31 pacientes que lo habían finalizado fue de mediana 9,90 meses (2-38,80).

### Eficacia

Entre los 8 pacientes que continúan en tratamiento con abiraterona, señalamos que 2 han tenido un ligero descenso del PSA y 2 siguen con un PSA similar al basal.

Las causas de finalización de tratamiento de 31 pacientes fueron: 6 pacientes por exitus (19,35%), 21 por progresión (67,74%) y 4 por otras causas (12,90%).

Analizando los resultados de los pacientes que habían fallecido (N=6), obtenemos que la **mediana de supervivencia global** (SG) es de 3,92 meses (0,97-11,37). La mediana de **tiempo hasta la progresión del PSA** (N=16) fue de 13,64 meses (6,43-33,23). La **mediana de la supervivencia libre de progresión** (N=26) fue de 11,10 meses (6,43-38,80). La mediana de duración de los 12 pacientes hasta el **inicio de la quimioterapia** fue de 11,10 meses (12,10-23,30).

## Seguridad

Las reacciones adversas encontradas durante el tratamiento con respecto a la clínica fueron náuseas, mareo y astenia.

**ENZALUTAMIDA** En total fueron tratados 11 pacientes, de los cuales 3 seguían con el tratamiento y 8 lo habían finalizado. La mediana de edad de los pacientes fue de 83 años (73-90). La mediana del PSA basal fue de 37,72 ng/dL (1,70-546,57). La mediana de duración de los 8 pacientes que habían finalizado el tratamiento fue de 6,72 meses (1,60-19,97).

## Eficacia

Hay 3 pacientes que siguen en tratamiento con enzalutamida, los cuales presentan un PSA estable y buena evolución.

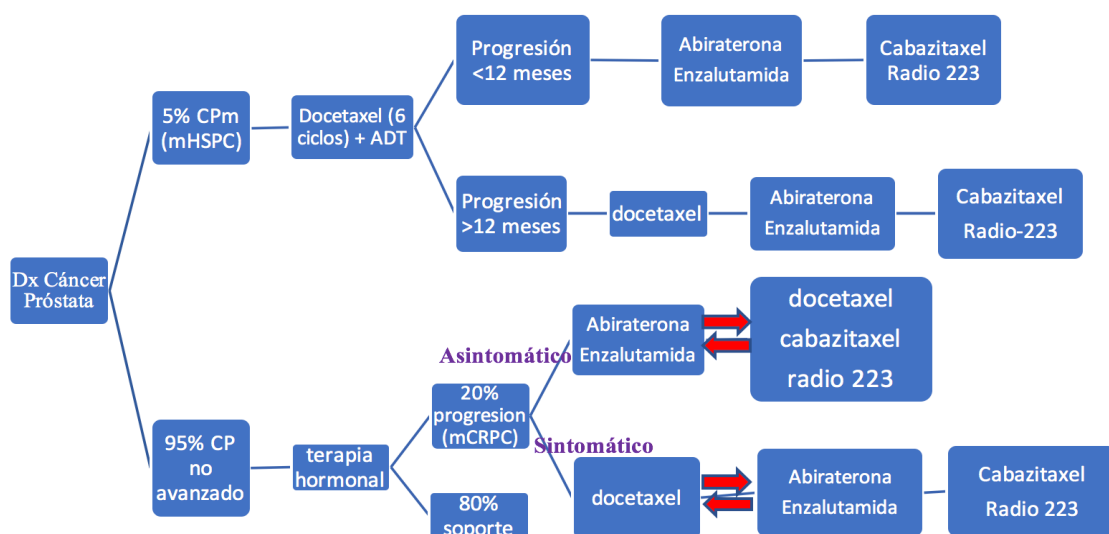
Las causas de finalización del tratamiento de 8 pacientes fueron: 3 pacientes por exitus (37,5%), 2 pacientes por progresión (25%), 2 pacientes por intolerancia a enzalutamida (25%) y 1 paciente por otras causas (12,5%).

La mediana de la **supervivencia global** entre los pacientes que habían fallecido (N=3) es de 7,50 meses (2,33-21,87). El **tiempo hasta la progresión del PSA** (N=2) fue de 6,70 meses (4,57-8,83). La mediana de la **supervivencia libre de progresión** (N=5) fue de 4,90 meses (1,60-19,97) El **tiempo hasta el inicio de quimioterapia** con docetaxel (N=2) fue de 4,62 meses (4,57-4,67).

## Seguridad

Los pacientes presentaron astenia y mareos.

## DISEÑO DE ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN CÁNCER DE PRÓSTATA





Dx: diagnóstico; CPM: cáncer de próstata metastásico; mHSPC: cáncer de próstata sensible a hormona metastásico; ADT: terapia antiandrogénos.

## DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta el número de pacientes para los que se solicitó el tratamiento con abiraterona o enzalutamida, ya sea antes de recibir quimioterapia o tras su administración, vemos que el 20% de los mismos fallecieron. Esto indica que gran parte de los pacientes para los que se solicita el tratamiento se encuentran en el final de la vida o en un contexto paliativo.

En la comparativa de los ensayos clínicos con la práctica clínica observamos resultados equiparables, con similitudes en la mayor parte de los casos, pero también con diferencias (tabla 6):

**Tabla 6. Comparativa ensayos clínicos- práctica clínica**

	Abiraterona post-QT		Enzalutamida post-QT		Abiraterona pre-QT		Enzalutamida pre-QT	
	COU-301	PC	AFFIRM	PC	COU-302	PC	PREVAIL	PC
N	1195	16	1199	9	1088	39	1717	11
SG (meses)	14,8	26,85	18,4	18,72	NA	3,92	32,4	7,5
SLP (meses)	5,6	8,68	8,3	4,45	16,5	11,07	NA	4,9
THP del PSA (meses)	10,2	15,24	8,3	4,45	11,1	13,64	11,2	6,7
THI de QT (meses)	-	-	-	-	25,2	11,1	28	4,62

\*N: número de pacientes; SG: Supervivencia Global; SLP: Supervivencia Libre de Progresión; THP: Tiempo Hasta Progresión; PSA: Antígeno Prostático; THI: Tiempo Hasta Inicio; QT: Quimioterapia; NA: no alcanzó la mediana; PC: Práctica Clínica.

Si analizamos el total de los datos en los estudios de administración de **abiraterona o enzalutamida tras docetaxel**, las medianas de supervivencia global son superiores a las de los ensayos, aproximándose a los resultados de éstos. En cuanto al tiempo de progresión del antígeno prostático es superior en el caso de abiraterona, obteniendo mejores resultados con respecto a este parámetro en términos de eficacia.

Si analizamos el total de los datos en los estudios de administración de **abiraterona o enzalutamida previo a quimioterapia**, destacamos que en cuanto a mediana de duración hasta la progresión del antígeno prostático fue superior en ambos casos a la de los ensayos (en el caso de enzalutamida fue superior a placebo, pero no a los resultados del ensayo con dicho fármaco).

Abiraterona, es el fármaco con el que más pacientes con CPRCm se han tratado. Su empleo tras docetaxel ha producido ya la mayoría de eventos en los pacientes, con medianas de supervivencia libre de progresión y de duración hasta progresión del antígeno prostático similar al de los ensayos clínicos. Se confirma, por tanto, en los pacientes del HULP que se trata de un tratamiento con ganancias en supervivencia.

Tal y como se ha descrito en los ensayos, los **efectos adversos** relacionados con mineralocorticoides, como son la toxicidad cardiaca y las crisis hipertensivas son los más observados. También se observaron efectos adversos como dolor, astenia, mareos, inestabilidad con caídas, desorientación, ansiedad y anorexia. Hay que destacar que se produjeron más efectos adversos en el tratamiento con abiraterona o enzalutamida tras administración de quimioterapia.

La principal limitación de este estudio es el bajo número de pacientes en seguimiento, que hace que parte de los datos aun sean inmaduros para el análisis. Otra limitación es que se ha realizado una comparación no ajustada de los resultados de los ensayos clínicos con los obtenidos en nuestros pacientes, por lo que debe interpretarse con precaución.

En cuanto al algoritmo de tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a castración, se ha diseñado siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica y las indicaciones recogidas en las fichas técnicas de los fármacos. Sin embargo, en la práctica clínica se podría plantear docetaxel de forma previa en pacientes asintomáticos por ser un fármaco conocido y que ha demostrado eficacia.

## CONCLUSIÓN

---

Acetato de abiraterona y enzalutamida aumentan la supervivencia en los pacientes estudiados con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, independientemente del tratamiento previo con docetaxel.

Los resultados obtenidos en la práctica clínica con abiraterona y enzalutamida son similares a los resultados de los ensayos clínicos, destacando por su gran semejanza en términos de eficacia y seguridad los obtenidos con abiraterona tras docetaxel.

La investigación en el tratamiento del cáncer de próstata es muy activa y continuamente surgen nuevas evidencias, por lo que el algoritmo diseñado se debería revisar de forma periódica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fact Sheets by Population [Internet]. Globocan.iarc.fr. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
2. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. Disponible en: (<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/cancerdeprostata.aspx>).
3. Cáncer de próstata [Internet]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/prostata?start=3#content>
4. Etapas del cáncer de próstata [Internet]. Cancer.org. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
5. Nigorra CM. Servicio de farmacia. Hospital Son Llàtzer. Curso de farmacia oncológica. Cáncer de próstata. En 2016. p. 1-17.
6. Dawn Dolan (pharm. Medical Oncology Clinical Coordinator. Prostate cancer. Moffit Cancer Cent. :1-43.
7. Asociación Española de Urología [Internet] aeu.es. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/ProtocoloCPRC.pdf>
8. Medical Oncology Clinical Coordinator. Prostate cancer. Moffit Cancer Cent. :1-43.
9. González Larriba, JL. Monografías de Oncología Médica 2012: Cáncer de próstata.
10. Ficha técnica de Zytiga® EMA. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)
11. Ficha técnica de Zytiga® FDA. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.
12. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med [Internet]. 2012;367(13):1187-97. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1207506>
13. Comisión de farmacia y terapéutica. Abiraterona (zytiga ®). 2012;1-7.
14. Smith CR, Leon MB, Svensson LG, Ph D, Tuzcu EM, Webb JG, et al. New England Journal. 2011;2187-98.
15. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J

- Med [Internet]. 2013;368(2):138-48. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209096>
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med [Internet]. 2014;371(5):424-33. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405095>
17. Horwich A, Hugosson J, de reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al. Prostate cancer: ESMO consensus conference guidelines 2012. Ann Oncol. 2013;24(5):1141-62.
18. Ficha tecnica Xtandi [Internet]. Ema.europa.eu. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf)
19. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: A systematic review. Cancer Treat Rev [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;40(1):102-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.07.004>
20. Informe Enzalutamida [Internet]. Seom.org. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/Informe\\_SEOM\\_de\\_Enzalutamida.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_de_Enzalutamida.pdf)