

UAH

**EFICACIA DE LOS NUEVOS
ANTIANDRÓGENOS EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER
DE PRÓSTATA METASTÁSICO
HORMONOSENSIBLE Y EN EL
CÁNCER DE PRÓSTATA
RESISTENTE A CASTRACIÓN
METASTÁSICO**

Grado en Medicina

Presentado por:

D^a CLARA PÉREZ PERALTA

Tutorizado por:

Dra. ÁNGELES MARÍA SANCHÍS BONET

Alcalá de Henares, a 4 de mayo de 2023

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Título

Eficacia de los nuevos antiandrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible y en el cáncer de próstata resistente a castración metastásico.

Autora

Clara Pérez Peralta

Tutora

Ángeles María Sanchís Bonet

Filiación

Universidad de Alcalá de Henares. Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA).

Palabras clave / Key words

Cáncer de próstata, CPRCm, CPHSm, antiandrógenos, apalutamida, abiraterona, enzalutamida.

Prostate cancer, mCRPC, mHSPC, antiandrogens, apalutamide, abiraterone, enzalutamide.

Resumen

Introducción Los antiandrógenos de segunda generación (abiraterona, apalutamida y enzalutamida) han supuesto grandes avances en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.

Metodología Planteamos un análisis retrospectivo de 91 pacientes, 26 con CPHSm (16 en tratamiento con Abiraterona y 10 con Apalutamida) y 65 con CPRCm (29 en tratamiento con Abiraterona y 36 con Enzalutamida). Los objetivos primarios del análisis fueron la determinación y comparación de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) entre fármacos.

Resultados En el estudio de pacientes con CPHSm, no se observaron diferencias entre el uso de abiraterona o apalutamida y los eventos de resistencia a castración ($p = 0.19$) ni SG ($p = 0.78$). El descenso del PSA de al menos de un 90% en los 12 primeros meses de tratamiento únicamente fue alcanzado por la Apalutamida.

En CPRCm no se observaron diferencias entre el uso de uno u otro fármaco y la SG ($p = 0.25$) o la SLP ($p = 0.78$). El descenso del 50% del PSA a los 12 meses de tratamiento aumentó la SG (HR: 0.22 [0.17-0.67]; $p=0.005$) y el recuento de ≥ 5 metástasis óseas supuso una disminución de la SG (HR 2.6 [1.26-5.44]; $p=0.009$) y la SLP (HR: 3.9 [1.6-9]; $p=0.007$).

Conclusiones Aplutamida y abiraterona tienen un impacto positivo sobre la SG y SLP, siendo la apalutamida la única capaz de producir descensos más precoces, profundos y duraderos del PSA. Abiraterona y enzalutamida tienen un comportamiento similar sobre SG y SLP, siendo otros los factores que han determinado un impacto sobre estas variables.

Abstract

Introduction Second generation antiandrogens (abiraterone, apalutamide and enzalutamide) have accomplished great advances in the treatment of metastatic prostate cancer.

Methodology We approached a retrospective analysis of 91 patients, 26 with mHSPC (16 on treatment with Abiraterone and 10 with Apalutamide) and 65 with mCRPC (29 on treatment with Abiraterone and 36 with Enzalutamide). The primary objectives of the analysis were the determination and comparison of overall survival (OS) and radiological progression-free survival (rPFS) between each treatment.

Results In the study involving patients with mHSPC, no differences were observed between the use of abiraterone or apalutamide and castration resistance events ($p = 0.19$) and OS ($p = 0.78$). PSA decline of at least 90% in the first 12 months of treatment was only achieved by Apalutamide.

In mCRPC, no differences were observed between the use of one or the other drug and OS ($p = 0.25$) or rPFS ($p = 0.78$). A 50% decrease in PSA at 12 months of treatment increased OS (HR: 0.22 [0.17-0.67]; $p=0.005$) and a count of ≥ 5 bone metastases accounted for a decrease in OS (HR 2.6 [1.26-5.44]; $p=0.009$) and rPFS (HR: 3.9 [1.6-9]; $p=0.007$).

Conclusions Apalutamide and abiraterone have a positive impact on OS and rPFS, with apalutamide being the only one able to produce an earlier, deeper and longer lasting PSA decrease. Abiraterone and enzalutamide have a similar behavior on OS and rPFS, being other factors that have determined an impact on these variables.

Relación de abreviaturas

AA – acetato de abiraterona

ADN – ácido desoxirribonucleico

ADT – terapia de deprivación androgénica

AEM – Agencia Española del Medicamento

APA – apalutamida

AZ – ácido zolendróico

BAS – bloqueo androgénico simple

BAC – bloqueo androgénico completo

CaP – cáncer de próstata

CPm – cáncer de próstata metastásico

CPHSm – cáncer de próstata hormonosensible metastásico

CPRCm – cáncer de próstata resistente a castración metastásico

DAR – darolutamida

DC – docetaxel

EAU – Asociación Europea de Urología

EBRT – radioterapia de haz externo

EZ – enzalutamida

FDA – Food and Drugs Administration

GS – Puntuación de Gleason

ISUP – Sociedad Internacional de Uropatólogos

LHRH – hormona liberadora de hormona luteinizante

Mx – metástasis

PB – placebo

PET – tomografía por emisión de positrones

PIN – neoplasia intraepitelial prostática

PPAR – receptores activados por proliferadores peroxisómicos

PR – prostatectomía radical

PSA – antígeno prostático específico

QT – quimioterapia

RM – resonancia magnética

RT – radioterapia

SG – supervivencia global

SLP – supervivencia libre de progresión

SLPr – supervivencialibre de progresión radiográfica

SOC – tratamiento estándar [del inglés: *standard of treatment*],

TAC – tomografía axial computarizada

TNM – sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Epidemiología	1
1.2 Anatomía	2
1.3 Screening y diagnóstico	3
1.4 Estadaje y tratamiento	5
1.5 Justificación y objetivos del trabajo	18
2. METODOLOGÍA	19
2.1 Diseño	19
2.2 Fuentes de información	19
2.3 Criterios de selección de los pacientes o sujetos de investigación	19
2.4 Aspectos éticos y legales	20
2.5 Variables a estudio	20
2.6 Análisis estadístico	22
2.7 Cronograma	25
3. RESULTADOS	26
3.1 Análisis de los datos referentes al cáncer de próstata hormonosensible metastásico	26
3.2 Análisis de los datos referentes al cáncer de próstata metastásico resistente a castración	31
4. DISCUSIÓN	42
4.1 Interpretación de los resultados	42
4.2 Implicaciones para la práctica clínica y limitaciones del estudio	49
4.3 Conclusiones del estudio	50
5. BIBLIOGRAFÍA	52

1. Introducción

1.1 Epidemiología

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más diagnosticado y la quinta causa de muerte por cáncer entre los hombres a nivel global¹, con una estimación de 1.414.259 nuevos pacientes diagnosticados y 375.304 muertes en 2020². Tanto la incidencia como la mortalidad están fuertemente relacionadas con la edad, presentando mayor incidencia en varones por encima de los 65 años³.

La historia familiar, la edad, los síndromes hereditarios y la raza afroamericana son los únicos factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo del CaP; aunque también se han descrito otros factores modificables tales como el tabaquismo, la obesidad y el síndrome metabólico, los cuales pueden aumentar el riesgo de desarrollar CaP⁴. La relación entre obesidad y masa corporal y la incidencia de CaP es compleja y se ha estudiado de forma extensa en la revisión sistemática publicada por Freedland et al.⁵, la cual establece que la obesidad se asocia a una incidencia mayor de CaP agresivo, a mayor recurrencia de la enfermedad después del tratamiento y a mayor mortalidad cáncer específica. En cuanto al tabaco y su relación con el CaP, los pacientes fumadores tienen más recurrencia de la enfermedad y una mayor mortalidad global y cáncer específica⁶. El síndrome metabólico es un factor de riesgo que ensombrece el pronóstico de la enfermedad, no obstante, el tratamiento del CaP puede empeorar la condición del síndrome metabólico, por lo tanto, esta relación de bidireccionalidad no permite establecer a ciencia cierta cuál es el agente causal⁷. El papel de la genética y la herencia se ha puesto de relieve en numerosos estudios, encontrándose múltiples mutaciones que afectan de forma directa al receptor androgénico⁸ y otras vías implicadas en la génesis y la progresión del cáncer⁹. Las mutaciones que afectan a los genes reparadores del ADN han suscitado gran interés, dado que los inhibidores de receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), pueden impactar en la supervivencia actuando a través de esta vía; BRCA2 es el gen de la reparación del ADN más frecuentemente mutado y sobre el que se ha dirigido la investigación terapéutica con mayor éxito¹⁰.

De este modo, se ha determinado que la interacción entre factores genéticos, ambientales y sociales resulta en diferencias epidemiológicas específicas de cada raza o país¹¹.

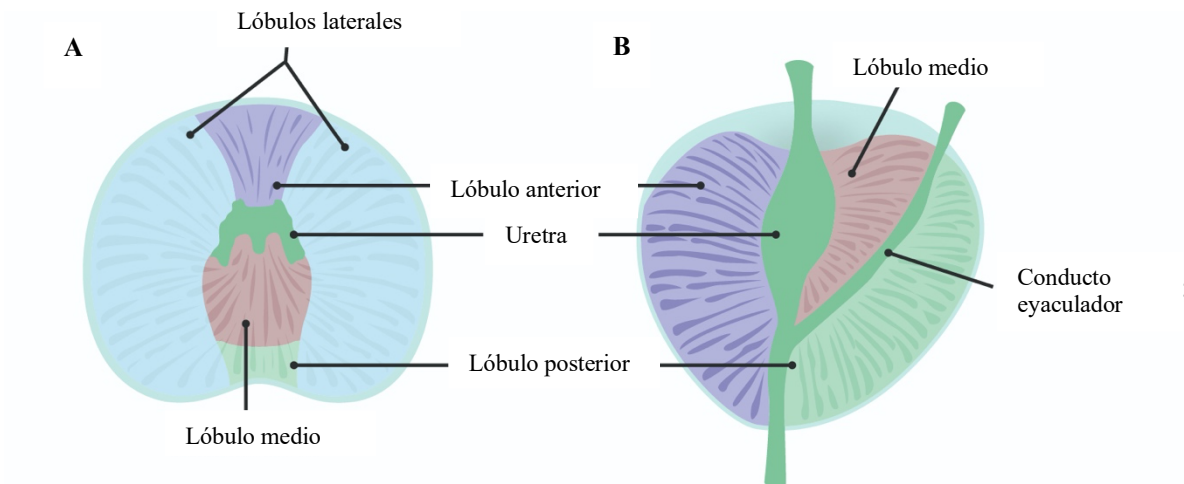
1.2 Anatomía

La glándula prostática está situada en la pelvis y desempeña un papel de apoyo en el sistema reproductor masculino. Su función principal es segregar una solución alcalina protectora para los espermatozoides en el entorno ácido de la vagina. La próstata es una glándula fibromuscular densa con forma de cono invertido cuya base superior rodea el cuello de la vejiga urinaria y el ápice inferior se sitúa en el esfínter uretral externo.

La transformación maligna de la próstata sigue un proceso de múltiples pasos cuya etiología podría estar relacionada con la senescencia y el deterioro de la vigilancia inmunitaria en el órgano envejecido. La secuencia de esta enfermedad comienza en forma de lesión precursora o neoplasia intraepitelial prostática (PIN), seguida de un CaP localizado y de un CaP avanzado con invasión local, que culmina en un cáncer de próstata metastásico (CPm)¹²⁻¹³.

Anatómicamente, la zona periférica (Figura 1), que rodea distalmente la porción externa de la próstata, es el lugar de origen de la mayoría de los CaP y constituye aproximadamente el 70% del tejido prostático. Los cánceres pueden también originarse en la zona de transición, pese a que estos son clínica y biológicamente diferentes de los cánceres de la zona periférica, conservan un solapamiento considerable¹⁴.

FIGURA 1: División de la próstata en lóbulos y estructuras que la recorren en cortes transversal (A) y sagital (B).



Debido a estas referencias anatómicas, existe una base sólida para subrayar que el CaP es silencioso o asintomático, sobre todo en las fases iniciales. Los síntomas urinarios se deben a la compresión de la uretra por la próstata debido al agrandamiento de la zona central, que no es el lugar de origen de la mayoría de los cánceres, aunque puede verse secundariamente afectada por el mismo¹⁵.

1.3 Screening y diagnóstico

Teniendo en cuenta la clínica característica del CaP, el concepto de *screening* es particularmente importante, puesto que proporciona la oportunidad de identificar la enfermedad en estadios iniciales. Esto derivó en el aislamiento y definición del antígeno de membrana prostático específico o PSA¹⁶. En 1991 Catalona et al.¹⁷ propusieron su uso como método de screening, lo cual ha alterado la historia natural de la enfermedad en los últimos 50 años. Plantearon un punto de corte en 4 ng/ml para la realización de la biopsia, pero el PSA no cumplía los criterios para ser considerado una verdadera herramienta de screening, dado que no siempre detectaba un cáncer clínicamente significativo de forma más precoz que el tacto rectal ni el tratamiento era capaz de alterar la historia natural de la enfermedad.

El tacto rectal constituye otra opción de *screening*, ya que permite palpar alteraciones en la superficie prostática y sus bordes, así como anomalías en la consistencia del órgano prostático. De esta manera, clasifica los tumores de próstata de, al menos, estadio T2 en: T2a, T2b y T3b (Tabla 2). Esta prueba conlleva, no obstante, una gran variabilidad inter-examinador, además de unas características molestas para el paciente¹⁸.

El diagnóstico de confirmación del CaP requiere de la realización de una biopsia de próstata¹⁹ transrectal o transperineal, apoyado en la actualidad mediante un sistema de biopsia fusión con la imagen de la resonancia magnética (RM)²⁰. Esta última modalidad diagnóstica ha permitido disminuir el número de biopsias innecesarias realizadas y aumentar el número de cánceres significativos diagnosticados²¹.

El estudio histopatológico de las muestras de biopsia prostática permite determinar la presencia de cáncer y la naturaleza de las células cancerosas. El sistema más utilizado para informar las biopsias de próstatas afectas de adenocarcinoma es el sistema de Grado de Gleason, basado en la arquitectura de las células cancerígenas y en cómo van des-

diferenciándose de la arquitectura prostática normal²². En el modelo publicado originariamente por Gleason se tenía en cuenta el patrón más frecuente y el de peor pronóstico.

La clasificación de Gleason fue modificada posteriormente. En el 2005, la Sociedad Internacional de Uropatólogos (ISUP) introdujo cambios en la clasificación inicial, el más relevante la eliminación del Gleason score (2-5) en las biopsias²³. Más tarde, en 2014, la misma sociedad separó los Gleason 7 en 3+4 y 4+3 e introdujo el concepto de Grupo-Grado²⁴.

TABLA 1: Clasificación de Gleason modificada por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) y su comparación con la clasificación de Gleason original.

Grado ISUP	Puntuación de Gleason	Definición
1	2-6	Solo glándulas individuales, discretas y bien formadas
2	3+4 = 7	Predominantemente glándulas bien formadas con un menor componente de glándulas cribiformes, fusionadas o pobremente formadas
3	4+3 = 7	Predominantemente glándulas cribiformes, fusionadas y mal formadas con un menor componente de glándulas bien formadas
4	4+4 = 8	Solo glándulas cribiformes, mal formadas, fusionadas
	3+5 = 8	Predominantemente glándulas bien formadas y con un menor componente sin glándulas o con necrosis.
	5+3 = 8	Predominantemente ausencia de diferenciación glandular o necrosis y un menor componente de glándulas bien formadas.
5	9-10	Ausencia de diferenciación glandular o necrosis con o sin glándulas cribiformes, mal formadas o fusionadas.

Nota. *Adaptada de Eberli et al., uroweb.org²⁵.

Las pruebas de imagen que nos permiten estudiar la enfermedad previa a la selección del tratamiento más idóneo son la tomografía axial computarizada (TAC), la RM y la gammagrafía ósea. Más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC colina y el PET -PSMA) se ha incorporado como técnica que aumenta la sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad metastásica frente a las técnicas convencionales. Aunque el estudio proPSMA demostró una mayor exactitud diagnóstica de las metástasis aumentando de un 65% a un 92%, su uso no está extendido de forma rutinaria en el estadiaje de la enfermedad debido al coste y la falta de disponibilidad del radio trazador necesario (Galio 68 o Flúor 18)²⁶.

1.4 Estadíaaje y tratamiento

- Estadíaaje y orientación del tratamiento:

Una vez hemos realizado el diagnóstico de CaP debemos estadíaar la enfermedad y orientar el tratamiento. Resultan de gran ayuda las tablas recogidas por la Asociación Europea de Urología (EAU), las cuales establecen el estadíaaje en base al TNM (Tabla 2) y la definición de la enfermedad según sea localizada o localmente avanzada (Tabla 3).

TABLA 2: Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM) del cáncer de próstata.

T - Tumor primario (estadio basado únicamente en tacto rectal [TR])	
TX	Tumor primario no evaluable
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente no aparente no palpable T1a Hallazgo histológico incidental tumoral menor o igual al 5% del tejido extirpado T1b Hallazgo histológico incidental tumoral mayor al 5% del tejido extirpado T1c Tumor identificado por biopsia con aguja (p ej. por elevación del PSA)
T2	Tumor palpable y confinado a la próstata T2a Tumor involucra la mitad de un lóbulo o menos T2b Tumor involucra más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos T2c Tumor involucra ambos lóbulos
T3	Tumor que se extiende a cápsula prostática T3a Extensión extracapsular (unilateral o bilateral) T3b Tumor que invade vesícula/s seminal/es
T4	Tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica
N- Ganglios linfáticos regionales (pélvicos)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
M- Metástasis a distancia	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia M1a Nódulo(s) linfático(s) no regionales M1b Hueso(s) M1c Otro/s sitio/s

*Nota.** Adaptada de Eberli et al., uroweb.org²⁵.

TABLA 3: Grupos de riesgo para la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado.

Riesgo bajo	Localizado		Avanzado localmente
	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Alto riesgo
PSA < 10 ng/mL y GS < 7 (grupo de grado ISUP 1) y cT1-2a	PSA 10–20 ng/mL o GS 7 (grupo de grado ISUP 2/3) o cT2b	PSA > 20 ng/mL o GS > 7 (grupo de grado ISUP 4/5) o cT2c	Cualquier PSA, cualquier GS (cualquier grupo de grado ISUP) cT3-4 o cN+

*Nota.** Adaptada de Eberli et al., uroweb.org²⁵.

cN+ = ganglio linfático positivo; cT1-2a, cT2b, cT2c, cT3-4 = referencias en TABLA 2; GS = puntuación de Gleason; ISUP = Sociedad Internacional de Patología Urológica; PSA = antígeno prostático específico.

El tratamiento de la enfermedad localmente avanzada ha experimentado cambios en los últimos 20 años y más recientemente en el caso del paciente con enfermedad ganglionar cN+²⁷⁻³⁰(Tabla 4).

TABLA 4: Últimos estudios que reflejan los avances en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado cN+²⁷⁻³⁰

Estudio	Objetivo	Conclusiones
Revisión sistemática Moris et al. (2020)	Estudiar la eficacia de las diferentes modalidades de tratamiento 1º para el CaP localizado y localmente avanzado de alto riesgo.	Tanto la PR como parte del tratamiento multimodal como la EBRT + ADT a largo plazo pueden recomendarse como tratamiento 1º en el CaP de alto riesgo y localmente avanzado.
Estudio no aleatorizado Seisen et al. (2017)	Evaluar PR/ RT + ADT	PR/RT + ADT asoció una mayor SG (HR 0.31 [IC 95%, 0.13-0.74], p 0.007) en comparación con la ADT aislada.
Estudio aleatorizado STAMPEDE Gong et al. (2022)	Evaluar adición de abiraterona al esquema estándar (PR + RT + ADT)	PR+ RT + ADT + abiraterona presentó mayor SLM en comparación con PR+ RT + ADT (HR 0.54 [IC 95%, 0.43-0.68], p <0.0001). Pacientes T3-T4 clínicos, Gleason 8-10 y PSA > 40 ng/ml o N clínico +.

Nota.:* CaP = cáncer de próstata, PR = prostatectomía radical, EBRT = radioterapia de haz externo, ADT = terapia de deprivación androgénica, SG = supervivencia global.

- Tratamiento del cáncer de próstata metastásico

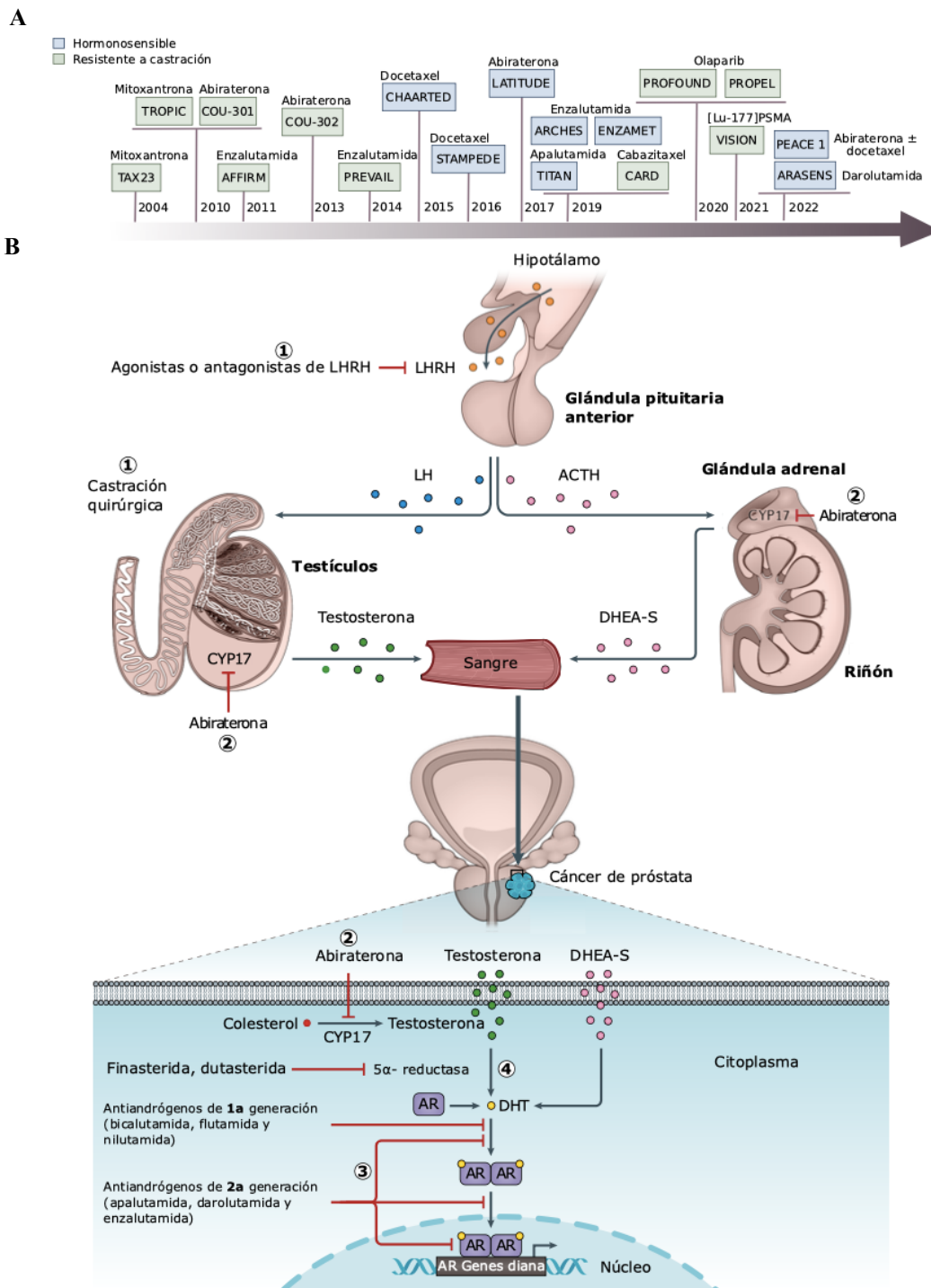
El CPm es una enfermedad heterogénea, siendo la localización metastásica más frecuente el hueso (84%), seguido de los ganglios retroperitoneales (11%), el pulmón (6%) y el hígado (2%)^{31,32}. Un 20% de los pacientes tratados con intención curativa desarrollarán metástasis, lo que conocemos con el nombre de enfermedad metastásica recurrente³³ (responsable de un 44% de las muertes por CaP). El resto de los pacientes con CPm son lo que conocemos como “enfermedad de novo”³⁴⁻³⁵ (responsables del 56% de las muertes por CaP).

Otro aspecto a tener en cuenta en el CPm es si es hormonosensible (CPHSm) o resistente a castración (CPRCm), bajo el criterio de que haya existido o no manipulación hormonal previo al diagnóstico de las metástasis³⁶.

El término cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) fue propuesto por el Prostate Cancer Working Group³⁷ en 2008 para definir el estado clínico y/o bioquímico de progresión del CaP ante niveles muy bajos de testosterona sérica (testosterona mantenida < 50 ng/dl o 1.7 nmol/dl). La progresión clínica se basa en la imagen radiológica atendiendo a los criterios para tumores sólidos (RECIST) y la progresión bioquímica se define como un aumento en un 25% del PSA en dos medidas consecutivas separadas al menos una semana con un valor absoluto > 2 ng/ml.

Los primeros tratamientos para el CPHSm vinieron de la mano de la orquiectomía (1940) y los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante o LHRH (1976); en el caso del CPRCm, destacan los antiandrógenos (1980) y la Mitoxantrona (1996). El tratamiento del CPm ha avanzado considerablemente en los últimos años (Figura 2), apareciendo nuevos fármacos que han impactado en la supervivencia de los pacientes. En la Figura 3 se representa el mecanismo de acción de los fármacos utilizados en el tratamiento del CaP, desde los agonistas de la LHRH (que actúan a nivel hipotalámico) hasta los antiandrógenos de segunda generación (que ejercen su acción a nivel nuclear)³⁸.

FIGURA 2: **Figura 2A:** secuencia temporal de aparición de nuevos tratamientos para el cáncer de próstata y estudios que los validan. **Figura 2B:** ilustración y mecanismo de acción de los fármacos implicados en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.



Nota.:* **Figura 2B** adaptada de Devos G et al., Nature Reviews Urology³⁸.

LH = hormona luteinizante, ACTH = hormona adrenocorticotropa, DHEA-5 = deshidroepiandrosterona, AR = receptor androgénico, CYP17 = 17α-deshidrogenasa, DHT = dihidrotestosterona.

- Tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible

Respecto al CPHSm, hasta el 2015 no hubo novedades en su tratamiento³⁹, siendo la opción estándar el bloqueo androgénico simple (BAS: análogo LHRH) o bloqueo androgénico completo (BAC: análogo LHRH + antiandrógeno [AANE]).

En la Tabla 5⁴⁰⁻⁵⁰ se muestran los datos de supervivencia global (SG) y/o supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) de los fármacos aprobados desde entonces para el tratamiento de esta fase de la enfermedad en sus estudios pivotaes de aprobación.

TABLA 5: Estudios que incluyen fármacos implicados en el tratamiento del CPHSm⁴⁰⁻⁵⁰.

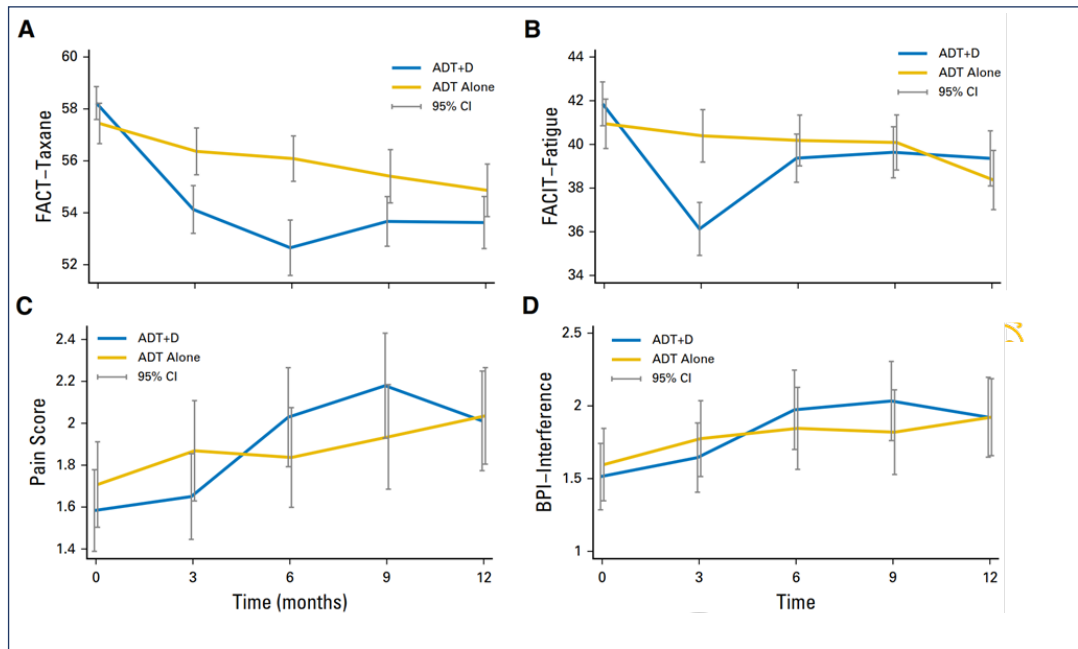
Estudio aleatorizado	Objetivo	Conclusiones	Información adicional
CHAARTED (Sweeney et al., 2015)	Comparar ADT + DC vs. ADT	ADT + DC mejora la SG; (HR 0.63 [IC 95%, 0.50-0.79], p < 0.001) en pacientes con enfermedad de alto volumen y debut metastásico. No aumenta SG en pacientes con enfermedad de bajo volumen (MG: HR 1.04 [IC 95%, 0.70-1.55], p 0.86).	29.3% de pacientes presentan efectos adversos grado 3-4 (9% neutropenia grado 4).
STAMPEDE (James ND et al., 2016)	Comparar ADT vs. ADT + DC vs. ADT + DC + AZ	ADT + DC aumenta la SG (MG: HR 0.78 [IC 95%, 0.66-0.93], p 0.006). El AZ no aumenta la SG y no debería formar parte del tratamiento.	52% de pacientes presentan efectos adversos grado 3-5 (15% neutropenia febril)
LATITUDE (Fizazi et al., 2017)	Comparar AA+ prednisona + ADT vs. ADT + doble pb.	AA+ prednisona + ADT aumenta la SG (HR 0.62 [IC 95%, 0.51-0.76], p <0.001) y la SLPr (HR 0.47 [IC 95%, 0.39-0.55], p <0.001) en pacientes con CPHS de debut metastásico.	Es el único estudio que selecciona pacientes con CPHS de debut metastásico y alta carga metastásica según criterios establecidos ($\geq 2/3$: Gleason ≥ 8 , >3 Mx óseas, Mx viscerales).
TITAN (Chi KN et al., 2019)	Comparar ADT + APA vs. ADT + pb.	ADT + APA aumenta la SG (HR 0.67 [IC 95%, 0.51-0.89], p 0.005) y la SLPr (HR 0.48 [IC 95%, 0.39-0.60], p <0.001).	Se permite el uso previo de DC, siempre que perdure HS. Mayor SG en: CPHSm sincrónico/metacrónico y enfermedad de alto o bajo riesgo/volumen. Efectos secundarios grado 3-4 no difieren entre ambos grupos.
ARCHES (Armstrong et al. 2019)	Comparar ADT + EZ vs. ADT + pb.	ADT + EZ aumenta la SG (HR 0.66 [IC 95%, 0.53-0.81], p 0.001) y la SLPr (HR 0.39 [IC 95%, 0.30-0.50], p 0.001) solo en el caso de Mx óseas.	Se permite el uso previo de DC (18% de pacientes).

Estudio aleatorizado	Objetivo	Conclusiones	Información adicional
ENZAMET (Davis IA et al., 2019)	Comparar ADT + EZ vs. ADT	ADT + EZ aumenta la SG (HR 0.70 [IC 95%, 0.58-0.84], p 0.001) y la SLPr (HR 0.40 [IC 95%, 0.33-0.49], p <0.001) (-últimos datos: 2022-)	El uso concomitante de DC no mejora la SG ni SLPr. ADT + EZ presenta más efectos adversos.
PEACE 1 (Fizazi et al., 2022)	Comparar ADT + DC vs. ADT + DC + AA vs. ADT + DC + AA + RT	ADT + DC + AA en pacientes con CPHS debut metastásico mejora la SG y la SLPr (Enfermedad de alto volumen: HR 0.47 [IC 95%, 0.36-0.60], p <0.0001) (Enfermedad de bajo volumen: HR 0.58 [IC 95%, 0.39-0.87], p <0.0006).	ADT + DC + AA no aumenta efectos adversos en comparación con ADT + DC. Esta terapia triple no está todavía aprobada por las agencias de medicamentos para su uso.
ARASENS (Smith MR et al., 2022)	Comparar ADT + DC + pb vs. ADT + DC + DAR	ADT + DC + DAR aumenta la SG [HR 0.68 [IC 95%, 0.57-0.80], p<0.001]	La neutropenia fue el efecto secundario grado 3-4 más frecuente en ambos grupos (33.7% = no DAR / 34.2% = DAR) ADT + DC + DAR no está todavía aprobada por las agencias de medicamentos para su uso.

Nota.:* (ADT = terapia de deprivación androgénica, DC = docetaxel, SG = supervivencia global, AZ = ácido zolendrónico, pb = placebo, AA = acetato de abiraterona, SLPr = supervivencia libre de progresión radiográfica, CPHS = cáncer de próstata hormonosensible, Mx = metástasis, APA = apalutamida, CPHSm = CPHS = cáncer de próstata hormonosensible metastásico, EZ = enzalutamida, SOC = tratamiento estándar [del inglés: *standard of treatment*], RT = radioterapia, DAR = darolutamida.

Además del beneficio en supervivencia que se les atribuye a estos fármacos, también se espera de ellos un impacto en calidad de vida y unos efectos secundarios aceptables. Los estudios que evaluaron la calidad de vida de la quimioterapia en los ensayos CHAARTED y STAMPEDE pusieron de manifiesto un empeoramiento de la calidad de vida en los 6 primeros meses del tratamiento que no se recupera hasta pasados 12 meses⁵¹ (Figura 4).

FIGURA 4: Síntomas asociados al tratamiento/enfermedad en pacientes en tratamiento con docetaxel + terapia de privación androgénica (ADT + D) o ADT en monoterapia.



Nota.:* Se incluye (A) el cuestionario FACT-Taxane para la evaluación funcional de pacientes en tratamiento con Docetaxel; (B) la escala FACIT-Fatigue, que mide la astenia; (C) la escala Brief Pain Inventory (BPI), que pondera el dolor; y (D) la escala de interferencia BPI, que establece la limitación por dolor de 7 actividades básicas de la vida diaria. Adaptado de: Morgans AK et al., Journal of Clinical Oncology⁵¹.

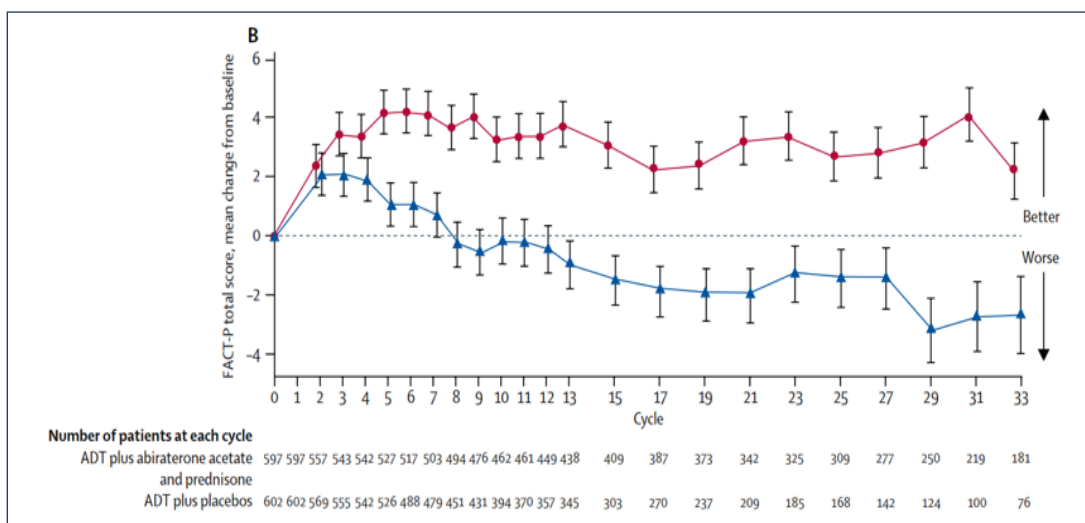
Los efectos secundarios de abiraterona en el ensayo LATITUDE reflejan el mecanismo de acción del fármaco. La abiraterona es un inhibidor de la síntesis de los andrógenos suprarrenales que inhibe o bloquea el CYP17 (citocromo P450 17 α -hidroxilasa / 17,20-liasa). Consecuentemente, existe un aumento de la hormona estimuladora de ACTH que puede generar un exceso de mineralocorticoides, provocando síntomas como retención de líquidos, hipertensión e hipopotasemia; de ahí que deba administrarse junto con prednisona para mitigar parte de estos efectos secundarios. En la Tabla 6 se muestra la toxicidad más relevante con abiraterona (hipertensión e hipocaliemia) en los pacientes del estudio LATITUDE⁴³. En las Figuras 5 y 6 se representan los datos sobre calidad de vida de los pacientes durante el estudio, mostrando una mejoría rápida y mantenida en el tiempo⁵².

TABLA 6: Efectos adversos del tratamiento con Abiraterona en el seno del estudio LATITUDE.

Evento	Abiraterona			Placebo		
	Todos	Grado 3	Grado 4	Todos	Grado 3	Grado 4
Hipertensión	41%	22%	<1%	24%	10%	<1%
Hipocaliemia	24%	11%	<1%	4%	1%	<1%
Aumento ALT	17%	5%	<1%	13%	1%	0
Aumento AST	15%	4%	<1%	10%	1%	0
Fatiga	12%	2%	0	13%	2%	0

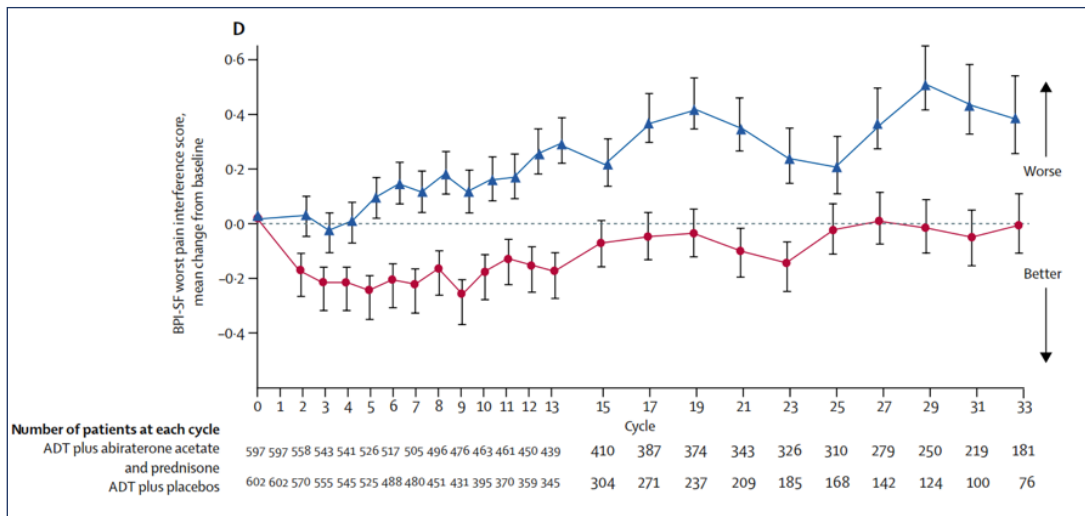
Nota.*: adaptada de Fizazi K et al., New England Journal of Medicine⁴³.

FIGURA 5: Calidad de vida medida mediante el cuestionario FACT-P en paciente en tratamiento con ADT + abiraterona + prednisona (línea roja) y pacientes en tratamiento con ADT + placebos (línea azul).



Nota.*: adaptada de Chi KN et al., Lancet Oncology⁵².

FIGURA 6: Calidad de vida medida mediante el cuestionario BPI-SF en paciente en tratamiento con ADT + abiraterona + prednisona (línea roja) y pacientes en tratamiento con ADT + placebos (línea azul).



Nota.*: adaptada de Chi KN et al., Lancet Oncology⁵².

La Apalutamida es un antiandrógeno de segunda generación que inhibe la traslocación del receptor androgénico al núcleo, no obstante, al no inhibir la síntesis de andrógenos a nivel suprarrenal no es necesario su administración con prednisona. Uno de los beneficios adicionales de la Apalutamida es el descenso temprano, profundo y mantenido del PSA y su potencial efecto en la supervivencia y en la progresión⁴⁵ (Tabla 7).

TABLA 7: Porcentaje de pacientes con reducción del 50/90% o PSA \leq 0.2 ng/mL a los 3, 6 y 12 meses en pacientes en tratamiento con apalutamida o placebo en el seno del estudio TITAN.

Descenso	Respuesta cronológica del PSA					
	3 meses		6 meses		12 meses	
	Apalutamida	Placebo	Apalutamida	Placebo	Apalutamida	Placebo
PSA \geq 50% (descenso)	89%	41%	90%	49%	90%	52%
PSA \geq 90% (descenso)	58%	13%	67%	18%	71%	22%
PSA \leq 0.2 ng/mL	51%	18%	61%	21%	65%	23%

Nota.:* adaptada de Chi KN et al., Journal of Clinical Oncology⁴⁵.

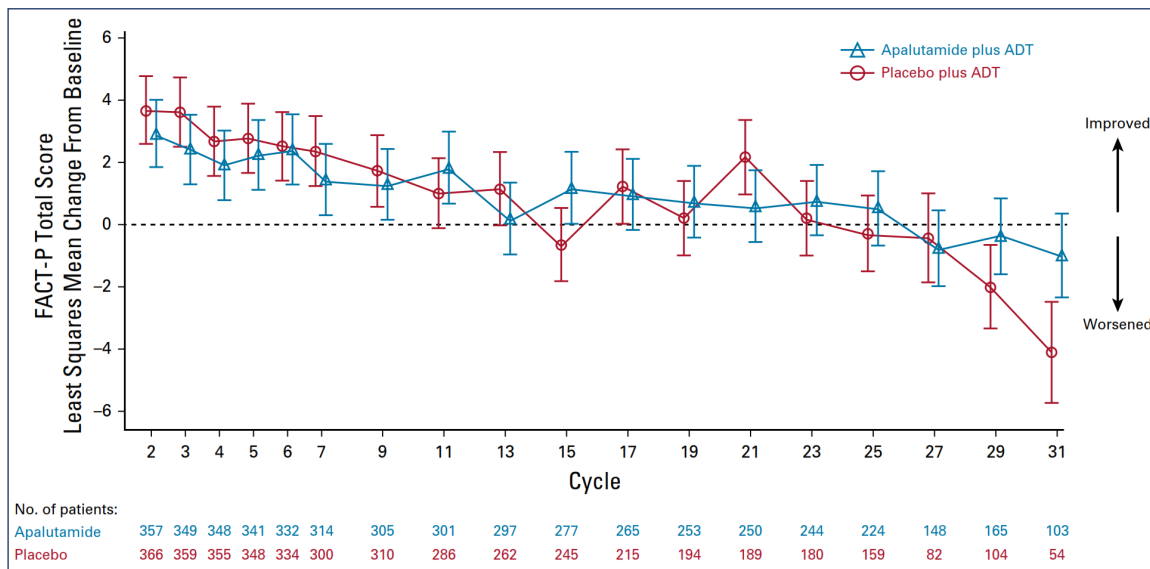
En la tabla 8 se muestran los datos más relevantes de toxicidad por Apalutamida en el estudio TITAN, siendo el rash cutáneo el efecto secundario más frecuente⁵³. En la figura 7 se presentan los datos referentes a calidad de vida⁵³.

TABLA 8: Efectos adversos del tratamiento con Apalutamida + ADT y placebo + ADT en el seno del estudio TITAN.

Evento	Apalutamida + ADT		Placebo + ADT	
	Todos los grados	Grado \geq 3	Todos los grados	Grado \geq 3
Rash	331 (24.4)	40 (2.9)	66 (8.3)	5 (0.6)
Caídas	63 (4.6)	9 (0.7)	54 (7)	5 (0.6)
Hipotiroidismo	34 (6.5)	0	6 (1.1)	0
Fracturas	83 (6.1)	21 (1.5)	33 (4.2)	4 (0.5)
Convulsiones	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	0

Nota.:* adaptada de T'jollyn et al., Cancer Chemotherapy Pharmacology⁵³.

FIGURA 7: Calidad de vida medida mediante el cuestionario FACT-P en paciente en tratamiento con placebo + ADT (línea roja) y pacientes en tratamiento con apalutamida + ADT (línea azul).



Nota.*: adaptada de T'jollyn et al., Cancer Chemotherapy Pharmacology⁵³.

La Enzalutamida es un inhibidor de la señalización del receptor androgénico que actúa en tres niveles: bloquea la unión del andrógeno al receptor, impide la traslocación al núcleo del andrógeno y bloquea la unión y activación del ADN. Dado que no actúa a nivel de la glándula suprarrenal (como abiraterona) tampoco precisa de la administración conjunta con corticoides. En la tabla 9 se recogen los principales efectos adversos de este medicamento en los pacientes del estudio ENZAMET⁵⁴, no obstante, ha sido el último fármaco aprobado como monoterapia en CPHS, por lo que la experiencia real fuera de ensayo clínico es más limitada⁵⁴.

TABLA 9: Efectos adversos del tratamiento con ADT + AANE y ADT + Enzalutamida en el seno del estudio ENZAMET.

Evento	TDA + AANE (N=558)	TDA + enzalutamida (N=563)
Hipertensión 2-3	54 (5%)	103 (19%)
Fatiga 2-3	84 (15%)	173 (31%)
Caídas 2-3	10 (1%)	34(6%)
Deterioro cognitivo	6 (1%)	31 (5%)

Nota.*: adaptada de Davis et al., New England Journal of Medicine⁵⁴.

Los fármacos mencionados anteriormente están aprobados para uso hospitalario en el tratamiento del CPHSm en monoterapia, habiendo demostrado beneficio en supervivencia, progresión, calidad de vida, reducción de dolor y un perfil de seguridad aceptable. Debido a

los resultados de estos estudios, la EAU²⁵ modificó las recomendaciones de tratamiento del CPHSm (Tabla 10), de modo que la terapia de deprivación androgénica estándar ha dejado de ser el referente del tratamiento del CPHSm.

TABLA 10: Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico.

Recomendaciones	Grado de evidencia
Considerar la terapia combinada incluyendo ADT + terapia sistémica en todos los pacientes M1.	Fuerte
No ofrecer ADT en monoterapia a pacientes con: debut enfermedad M1, inexistencia de contraindicaciones para la terapia combinada, esperanza de vida > 1 año, dispuestos a aceptar el mayor riesgo de efectos secundarios.	Fuerte
Ofrecer ADT combinada con QT (docetaxel) a pacientes cuya primera presentación es enfermedad M1 y que son aptos para docetaxel.	Fuerte
Ofrecer ADT + abiraterona + prednisona/apalutamida/enzalutamida a pacientes cuya primera presentación sea enfermedad M1 y que sean lo suficientemente aptos para el régimen.	Fuerte

Nota.:* Adaptada de Eberli et al., uroweb.org²⁵.

Dejando al margen el tratamiento en monoterapia con Docetaxel, su combinación con un antiandrógeno de segunda generación (abiraterona o darolutamida) ha supuesto grandes avances (estudios PEACE 1 y ARASENS)⁵⁰⁻⁵¹. La darolutamida, administrada inicialmente en CPRC no metastásico, no atraviesa la barrera hemato-encefálica y, por tanto, tiene un mejor perfil de seguridad.

- Tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración metastásico

El CPRCm supone un gran desafío, puesto que se trata de enfermos que proceden de enfermedad ya metastásica o bien no eran metastásicos, pero sí resistentes a castración y en algún momento desarrollaron metástasis. En este punto de la enfermedad, la supervivencia se ve ampliamente comprometida.

Hasta el año 2004, el tratamiento de pacientes con CPRCm estaba basado en ADT (análogo de la LHRH + AANE)⁵⁵ y posteriormente en mitoxantrona y prednisona. La mitoxantrona fue el primer citotóxico quimioterápico aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para el tratamiento del CPRCm. Esta producía respuestas paliativas del dolor sin presentar impacto en la supervivencia⁵⁶⁻⁵⁷. Posteriormente, se desarrollaron estudios que permitieron confeccionar nuevos tratamientos para el CPRCm (Tabla 11)⁵⁸⁻⁶⁸.

TABLA 11: Estudios que incluyen fármacos implicados en el tratamiento del CPRCm⁵⁸⁻⁶⁸.

Estudio aleatorizado	Objetivo	Conclusiones	Información adicional
TAX327 (Tannock et al., 2004)	Comparar MX + prednisona vs. DC + prednisona (DC en 1ª línea de CPRCm)	DC + prednisona aumenta la SG (HR 0.76 [IC 95%, 0.62-0.94], p <0.0009) y mejora dolor, nivel sérico de PSA y calidad de vida.	Efectos adversos más frecuentes en el grupo DC + prednisona. Este estudio convirtió DC + prednisona en el estándar de tratamiento para pacientes con CPRCm que habían progresado tras ADT.
TROPIC (de Bono et al., 2010)	Comparar MX + prednisona vs. CBZ + prednisona (CBZ en 2ª línea de CPRCm)	CBZ + prednisona mejora la SG (HR 0.70 [IC 95%, 0.59-0.83], p <0.0001) en pacientes con CPRCm cuya enfermedad ha progresado a QT (2ª línea)	Los efectos adversos grado ≥ 3 más frecuentes fueron: neutropenia (CBZ [82%] vs. MX [58%]) y diarrea ([6%] vs. [<1%])
COU-301 (de Bono et al., 2011)	Comparar pb vs. AA + prednisona (AA en 2ª línea de CPRCm)	AA + prednisona aumenta la SG (HR 0.65 [IC 95%, 0.54-0.77], p <0.0001) de los pacientes con CPRCm cuya enfermedad ha progresado a QT (2ª línea).	Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con AA + prednisona, sobre todo retención de líquidos, hipertensión e hipopotasemia.
AFFIRM (Howard IS et al., 2011)	Comparar pb vs. EZ (EZ en 2ª línea de CPRCm)	EZ aumenta la SG (HR 0.63 [IC 95%, 0.53-0.75], p <0.0001) de los pacientes con CPRCm cuya enfermedad ha progresado a QT (2ª línea)	Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con EZ, sobre todo astenia, diarrea y sofocos (convulsiones = 0.6%)
COU-302 (Charles JR et al., 2013)	Comparar pb vs. AA + prednisona (AA en 1ª línea de CPRCm)	AA + prednisona aumenta la SG (HR 0.75 [IC 95%, 0.61-0.93], p 0.01) y la SLPr (HR 0.53 [IC 95%, 0.45-0.62], p <0.0001) de los pacientes con CPRCm asintomático que no han recibido QT (1ª línea).	Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con AA, sobre todo relacionados con los mineralocorticoides y las anomalías de las pruebas de función hepática.
PREVAIL (Beer TM et al., 2014)	Comparar pb vs. EZ (EZ en 1ª línea de CPRCm)	EZ aumenta la SG (HR 0.71 [IC 95%, 0.60-0.84], p <0.001) y la SLPr (HR 0.19 [IC 95%, 0.15-0.23], p <0.001) de los pacientes con CPRCm asintomático que no han recibido QT (1ª línea).	Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con EZ, sobre todo astenia e hipertensión.
CARD (de Wit et al., 2019)	Comparar EZ/AA + prednisona vs. CBZ (CBZ en 3ª línea de CPRCm)	CBZ mejoró significativamente los resultados clínicos, en comparación con AA (previo tratamiento DC + EZ) o EZ (previo tratamiento DC + AA) en pacientes con CPRCm (3ª línea)	Los efectos adversos de grado ≥ 3 fueron del 56,3% (CBZ) y 52,4% (AA/EZ).

Estudio aleatorizado	Objetivo	Conclusiones	Información adicional
PROfound (Maha Hussain et al., 2020)	Comparar EZ/AA vs. Olaparib (pacientes con mutación de genes reparadores del DNA y progresión a 1 línea de antiandrógenos; 2ª o 3ª línea)	Pacientes con CPRCm con ≥ 1 alteración en BRCA1/BRCA2/ATM y progresión en tratamiento previo con EZ o AA asignados inicialmente a recibir olaparib, presentaron mayor SG (HR 0.59 [IC 95%, 0.37-0.95], p <0.001) que los asignados a EZ o AA como control, a pesar del cross-over de la terapia de control a olaparib.	Los efectos adversos más frecuentes entre pacientes del grupo olaparib y los cross-over a olaparib fueron anemia, náuseas y astenia. En la actualidad se encuentra pendiente de precio.
VISION (Sartor et al., 2021)	Comparar EZ/AA vs. 177Lu-PSMA-617 (177Lu-PSMA-617 en 3ª línea de CPRCm)	177Lu-PSMA-617 aumenta la SG (HR 0.62 [IC 95%, 0.52-0.74], p <0.001) y la SLPr (HR 0.40 [IC 95%, 0.29-0.57], p <0.001) de los pacientes con CPRCm previamente tratados con al menos uno (EZ/AA), 1/2 líneas de taxanos y un PET PMSA con captación positiva.	Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de 177Lu-PSMA-617 (52,7% vs. 38,0%), pero la calidad de vida no empeoró. En la actualidad está pendiente de aprobación por la EMA.
PROPEL (Saad et al., 2022)	Comparar pb + AA + prednisona vs. olaparib + AA + prednisona (Olaparib en 1ª línea de CPRCm)	Olaparib + AA + prednisona aumenta la SLPr (reducción del riesgo de progresión en mutados=50% y en no mutados=24%) en pacientes con CPRCm en 1ª línea de tratamiento en los que la QT no está indicada.	La AEM no ha aprobado todavía su uso.

Nota.:* (MX = mitoxantrona, DC = docetaxel, SG = supervivencia global, MG = mortalidad global, CPRCm = cáncer de próstata resistente a castración metastásico, ADT = terapia de privación androgénica, CBZ = cabazitaxel, QT = quimioterapia, pb = placebo, AA = acetato de abiraterona, EZ = enzalutamida, SLPr = supervivencia libre de progresión radiográfica, Pr = progresión radiográfica, PET-PSMA = tomografía por emisión de positrones con 68Ga-PSMA, EMA = Agencia Europea de Medicamentos, AEM = Agencia Española del Medicamento.

Es habitual en oncología que fármacos que han demostrado su beneficio en fases más tardías de la enfermedad adelanten su indicación de tratamiento, lo cual ocurrió con abiraterona y enzalutamida en 2013 y 2014. De esta manera, la mejora de la SG de los pacientes con CPRCm ha habilitado el estudio de hasta terceras líneas de tratamiento.

En la actualidad, disponemos de evidencia científica de tres fármacos de tercera línea: Olaparib, Cabazitaxel y Lutecio-PSMA. Las condiciones para su uso son distintas en base a la población y criterios de selección de los estudios, así como el efecto secundario más frecuente, la anemia.

1.5 Justificación y objetivos del trabajo

Durante los últimos 20 años se han producido avances notables en el tratamiento del CPm tanto en la situación de hormono sensibilidad como de resistencia a castración. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que el uso de estos fármacos mejora la SG y la SLPr con un coste aceptable en efectos secundarios y un mantenimiento de la calidad de vida.

Sin embargo, los pacientes en vida real no cumplen criterios tan estrictos como los de los ensayos clínicos y salvo grandes contraindicaciones de los fármacos en ficha técnica, la mayoría de los pacientes son subsidiarios de recibirlos. No obstante, hoy en día no disponemos de un estudio amplio en esta población que nos reafirme en la posición de que estos fármacos son tan buenos en términos oncológicos y de toxicidad. Este trabajo tiene como finalidad analizar en la población de pacientes con CPHSm y CPRCm del Área Sanitaria 3 de la Comunidad de Madrid la eficacia y la seguridad del fármaco en lo que conocemos como “vida real” (fuera de ensayo clínico). Este análisis nos permitirá establecer un control de calidad en la asistencia sanitaria a estos pacientes.

El análisis de las respuestas a los distintos fármacos en SG y en SLPr dará respuesta a los planteamientos de si algún fármaco es mejor o más seguro que otro, y si nos estamos desviando de las indicaciones de tratamiento establecidas en los estudios.

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

Objetivo general: evaluar la eficacia en términos de SG y SLPr de los nuevos antiandrógenos aprobados en el tratamiento de primera línea del CPHSm y del CPRCm en una población no seleccionada para ensayo clínico.

Objetivos secundarios:

- En CPHSm se valorará de forma específica qué fármaco (Abiraterona o Apalutamida) es capaz de producir mayor descenso de PSA (mínimo un 90%) de forma precoz.
- En CPRCm se valorará si los descensos de PSA (al menos un 50% o 90%) de algún fármaco (Abiraterona o Enzalutamida) tienen impacto sobre SG y SLPr.
- Describir el perfil de seguridad de los fármacos.

2. Metodología

2.1 Diseño

Para evaluar los objetivos propuestos se realizará un estudio observacional de cohortes retrospectivo de los pacientes sometidos a tratamiento con abiraterona y apalutamida en CPHSm y de aquellos sometidos a tratamiento con abiraterona y enzalutamida en CPRCm.

Se ejecutará un análisis retrospectivo de 91 pacientes: 26 con CPHSm (16 en tratamiento con Abiraterona y 10 con Apalutamida) entre octubre de 2018 y junio de 2022 y 65 con CPRCm (29 en tratamiento con Abiraterona y 36 con Enzalutamida) entre febrero de 2015 y junio de 2022.

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes para obtener la información de todas las variables a estudio.

2.2 Fuentes de información

Como fuente de información se accederá a distintas revistas electrónicas disponibles en internet que publican información relevante en el tema a tratar “Cáncer de Próstata y Tratamiento del Cáncer de Próstata”, a través de los siguientes directorios de revistas electrónicas: *FreeMedicalJournals*, *Directory of Electronic Journals*, *Newsletters and Academic Discussion Lists*, *Newjour-Electronic Journals and Newsletters*, *BioMed Central: The Open Access Publisher*, *PLoS: Public Library of Science* y *PubMed Central (PMC): US National Institutes of Health*.

Además, se recurre a revisiones sistemáticas y metaanálisis que comparan los dos tipos de tratamiento usados en CPHS y CPRC.

2.3 Criterios de selección de los pacientes o sujetos de investigación

Los sujetos del estudio serán seleccionados en base a su condición de diagnóstico de CPHSm o CPRCm y en función del tipo de tratamiento recibido (antiandrógenos de nueva generación). En la fase de resistencia a castración, el antiandrógeno se debe haber recibido como primera línea de tratamiento.

Quedan excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de CPHSm que hayan recibido tratamiento con docetaxel y aquellos pacientes que siendo CPRCm hayan recibido en primera línea quimioterapia con docetaxel.

2.4 Aspectos éticos y legales

Para garantizar la protección de datos personales y garantía de derechos de los pacientes se aplicará la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales, de 5 de diciembre.

Se elaborará una base de datos en la cual la etiqueta identificativa con el número de historia clínica del paciente se sustituirá por un número aleatorio seleccionado mediante técnica de muestreo, atendiendo a la Orden SSI/81/2017, de 19 de enero. Por esta Orden, se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, que aprueba el protocolo determinante de pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud.

2.5 Variables a estudio

- Cuantitativas:

1. Edad al diagnóstico (años).
2. PSA al diagnóstico (ng / ml).
3. Número de metástasis.
4. PSA nadir (ng/ml).
5. PSA en el momento del diagnóstico de las metástasis (ng/ml).
6. PSA última revisión.

- Cualitativas dicotómicas:

1. Estadiaje clínico al diagnóstico ($\leq T1c$ vs $> T1c$).
2. Grado de Gleason de la biopsia (< 8 vs ≥ 8).
3. Estadiaje (T) de la pieza ($< T3a$ vs $\geq 3a$).
4. Grado de Gleason de la pieza (< 8 vs ≥ 8).
5. Estadiaje (N) de la pieza (- vs +).
6. Extensión extracapsular (- vs +).
7. Invasión de vesículas seminales (- vs +).
8. Invasión linfovascular (- vs +).
9. Infiltración perineural (- vs +).
10. Invasión del cuello vesical (- vs +).
11. Margen quirúrgico (- vs +).

12. Tipo de margen quirúrgico positivo (difuso posterolateral frente a focal posterolateral/apical).
13. Número de márgenes (< 2 vs ≥ 2).
14. Recidiva bioquímica (no vs sí).
15. Muerte por cáncer de próstata (no vs sí).
16. Muerte por otras causas (no vs sí).
17. Progresión radiológica (no vs sí).
18. Progresión clínica (no vs sí).
19. Progresión de PSA (no vs sí).
20. Resistencia a la castración (no vs sí).
21. Tipo de tratamiento al diagnóstico de cáncer de próstata (Prostatectomía radical/Radioterapia/ Antiandrogéno de segunda generación, Terapia deprivación androgénica estándar). Es la única variable politómica.
22. Tipo de enfermedad metastásica (debut, recurrencia).
23. Volumen/Riesgo enfermedad metastásica (bajo vs alto).
24. Dislipemia (no vs sí).
25. Diabetes (no vs sí).
26. Cardiopatía isquémica (no vs sí).
27. Hipertensión arterial (no vs sí).
28. Enfermedad pulmonar (no vs sí).
29. Enfermedad tromboembólica (no vs sí).
30. Insuficiencia renal (no vs sí).
31. Descenso PSA 50% (no vs sí).
32. Descenso PSA 90% (no vs sí).

En cuanto a la transformación de variables para la realización de determinados análisis estadísticos, las variables cuantitativas podrán ser recodificadas en variables cualitativas dicotómicas o politómicas.

Como criterio de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical se utiliza la definición que recomienda tanto la EAU como la Asociación Americana de Urología (AUA): al menos dos determinaciones de PSA > 0.2 ng/ml⁶⁹.

Como criterio de recidiva bioquímica post-radioterapia se emplea la definición de la Asociación Americana de Oncología Radioterápica propuesta en 2005: un aumento de 2 ng/ml por encima del PSA nadir⁷⁰.

Para la definición del volumen de la enfermedad (alto o bajo) se usan los criterios definidos en el estudio CHARTEED³⁹ y como definición del riesgo (alto o bajo) los criterios del estudio LATITUDE⁴³ presentados ambos a continuación:

- Alto volumen (al menos 1 de los 2 criterios): ≥ 4 lesiones óseas (≥ 1 fuera del esqueleto axial) o Metástasis viscerales.
- Alto riesgo (al menos 2 de los 3 criterios): Gleason > 8 o > 3 metástasis óseas o Metástasis viscerales.

Como definición de SG y SLPr se emplea la misma que en los ensayos CHARTED³⁹ y LATITUDE⁴³. La SG se define como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa, y la SLPr como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión radiológica o muerte por cualquier causa.

Como definición de CPRC se utiliza la propuesta por el Prostate Cancer Working Group en 2008³⁷, la cual define el estado clínico y/o bioquímico de progresión del CP ante niveles muy bajos de testosterona sérica (testosterona mantenida < 50 ng/dl o 1.7 nmol/dl). La progresión clínica se basa en la imagen radiológica atendiendo a los criterios para tumores sólidos (RECIST) y la progresión bioquímica se define como un aumento en un 25% del PSA en dos medidas consecutivas separadas al menos una semana con un valor absoluto > 2 ng/ml.

2.6 Análisis estadístico

- Estadística descriptiva de las variables a estudio

En el caso de las variables cuantitativas con distribución normal se utiliza la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de posición.

Para las variables cuantitativas que no siguen distribución normal se usa la mediana como medida de tendencia central y los rangos intercuartílicos como medida de posición.

La información contenida en las variables cualitativas se expresa mediante porcentajes o proporciones.

- Distribución y análisis de las variables (asociación de variables)

Aquellas variables que siguen una distribución normal se analizan mediante pruebas paramétricas; en caso de que no sigan distribución normal, se utiliza una prueba no paramétrica o de distribución libre.

Se podrán llevar a cabo las siguientes pruebas analíticas:

- t de Student: test paramétrico para establecer la media de una muestra o la comparación de medias de dos muestras independientes.
- U de Mann – Whitney: equivalente no paramétrico de t de student.
- ANOVA de un factor: test paramétrico para comparar las medias de 3 o más muestras independientes.
- ANOVA de dos factores: para comparar medias de la variable dependiente cuando las muestras se puedan clasificar atendiendo a más de un criterio o factor, en los que además exista más de una variable de agrupación. Este test permite detectar el efecto individual de cada factor y la presencia de interacción entre ellos.
- Kruskal – Wallis: equivalente no paramétrico de ANOVA.
- Prueba de Tukey con corrección de Bonferroni (análisis post-hoc): para comparar las medias entre parejas de grupos. La corrección de Bonferroni permite penalizar los contrastes de hipótesis múltiples (la probabilidad de cometer un error de tipo I para una serie de comparaciones es mayor que la tasa de error para cualquier comparación individual).
- Test de ji-cuadrado (χ^2) de Pearson (prueba de contraste de hipótesis): para comparar las proporciones/porcentajes de las variables cualitativas con el fin de establecer si existe asociación entre ellas. La magnitud de la asociación entre las variables o razón de prevalencia se medirá mediante la Odds Ratio (OR). Por último, se mostrará el intervalo de confianza de la razón de prevalencias.

- Estudio de las variables como factor predictivo de resistencia a castración, muerte o progresión radiológica/bioquímica/clínica

Se estudiará la asociación entre cada variable a estudio y la variable resultado, así como el tiempo transcurrido hasta que se produzca la misma. Ambos supuestos se analizarán de forma univariada (análisis de cada una de las variables estudiadas por separado, es decir, análisis

basado en una sola variable) y multivariada para predecir la independencia de cada una de las variables a estudio como factor pronóstico de las variables resultado.

El efecto independiente de las variables a estudio sobre la tasa de ocurrencia de la variable resultado (tiempo hasta ocurrencia de la variable resultado) será analizado mediante Regresión de Cox. Se empleará el modelo de regresión de Cox asumiendo que el evento resultado es un suceso irreversible, que ocurre solo una vez por cada paciente y que la censura de determinados pacientes no es informativa. Como parámetro de asociación se utilizará el Hazard ratio (HR).

Se realizará un ajuste de la variable a estudio principal (tipo de tratamiento en enfermedad metastásica hormonosensible y en enfermedad resistente a castración) frente al resto de variables independientes.

Se empleará el análisis de supervivencia mediante Curvas de Kaplan-Meier para representar gráficamente las diferencias en los eventos principales entre fármacos en función del tiempo. El procedimiento de Kaplan-Meier es un método de estimación de modelos hasta el evento en presencia de casos censurados. El modelo de Kaplan-Meier permite estimar, para cada tiempo, la probabilidad de que un evento ocurra después y en tomar el límite del producto de esas probabilidades para estimar la tasa de supervivencia en cada punto temporal.

Para comparar las distintas funciones de supervivencia, se usará el test de *log-rank* o test de riesgos proporcionales, que es útil para detectar diferencias a largo plazo y el test de Breslow, que detecta las diferencias al principio de la curva.

2.7 Cronograma

Actividad	ag	sep	oct	nov	dic	en	feb	mr	abr	my
Identificación de pacientes, elaboración de la base de datos y recogida de datos Responsables: Ángeles Sanchís Bonet, Alejandro Sánchez Pellejero, Isabel Montuenga Fernández, Clara Pérez Peralta.	■									
Depuración de la base de datos Responsables: Ángeles Sanchís Bonet, Alejandro Sánchez Pellejero, Isabel Montuenga Fernández, Clara Pérez Peralta.			■							
Análisis estadístico de resultados de la base de datos Responsables: Ángeles Sanchís Bonet, Clara Pérez Peralta.					■					
Escritura del TFG; Responsable: Clara Pérez Peralta.							■			
Corrección del TFGM: Responsable: Ángeles Sanchís Bonet.									■	
Depósito de trabajo escrito y Comunicación de resultados.										■

3. Resultados

3.1 Análisis de los datos referentes al cáncer de próstata hormonosensible metastásico

En total, 26 pacientes con CPHSm fueron tratados con antiandrógenos de segunda generación (16 con Abiraterona y 10 con Apalutamida) entre octubre de 2018 y junio de 2022 . Todos ellos procedían de debuts metastásicos.

- Análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas

Cabe resaltar un mayor tiempo de seguimiento en los pacientes tratados con Abiraterona (20 [12-35]) meses frente a los tratados con Apalutamida (11 [7-12]) meses; $p=0.004$. En la tabla 12 se presentan el resto de los datos referentes a las variables cuantitativas. Los datos se expresan mediante las medianas y rangos intercuartílicos y se han comparado mediante t de Student o U de Mann-Whitney.

TABLA 12: Análisis descriptivo de las variables cuantitativas en pacientes con CPHS

	Apalutamida n= 10 (38%)	Abiraterona n= 16 (62%)	Todos n= 26 (100%)	p valor
Edad (años)	74 (71-81)	71 (64-75)	73 (67-77)	0.19
PSA al diagnóstico (ng/ml)	226 (42-401)	152 (20-590)	163 (39,48-419)	0.44
PSA al mes	3.19 (0.37-26)	2.51 (1.06-8.97)	1.6 (0.84-9.56)	0.61
PSA 3 meses	0.34 (0.07-4.35)	0.92 (0.20-5.36)	0.44 (0.14-3.92)	0.44
PSA 6 meses	0.06 (0.02-0.62)	0.50 (0.13-1.56)	0.25 (0.06-0.74)	0.49
PSA 9 meses	0.03 (0.02-0.37)	0.45 (0.05-1.98)	0,15 (0.05-1.23)	0.27
PSA 12 meses	0.03 (0.01-1.98)	0.24 (0.06-2.38)	0,10 (0.02-2.24)	0.27
PSA última revisión (ng/ml)	0.20 (0.02-3.81)	1.22 (0.05-47.8)	0,52 (0,03-14,70)	0.24
Tiempo de seguimiento	11 (7-12)	20 (12-35)	14 (11-31)	0.004
Tiempo hasta RC	11 (6-13)	14.5 (8-35)	12 (7-23)	0.02
Tiempo hasta la muerte	11 (7-13)	15 (12-31)	11 (6-13)	0.002

- Análisis estadístico descriptivo de las variables cualitativas dicotómicas

Estas variables fueron expresadas en número y porcentaje. Con respecto a la clasificación de la enfermedad en términos de volumen (siguiendo criterios del estudio CHARTEED³⁹) y riesgo (criterios del estudio LATITUDE⁴³) se desglosó de la siguiente forma: 5 pacientes presentaban metástasis ganglionares, 11 metástasis óseas, y 10 tenían metástasis mixtas, de los cuales 2 pacientes presentaban además metástasis viscerales. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento de los pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica ($p = 0.03$) y arritmias ($p = 0.01$), que recibieron con mayor frecuencia abiraterona así como pacientes con insuficiencia renal ($p = 0.04$), que recibieron con mayor frecuencia y de forma estadísticamente significativa apalutamida.

TABLA 13: Análisis descriptivo de las variables cualitativas dicotómicas en pacientes con CPHSm.

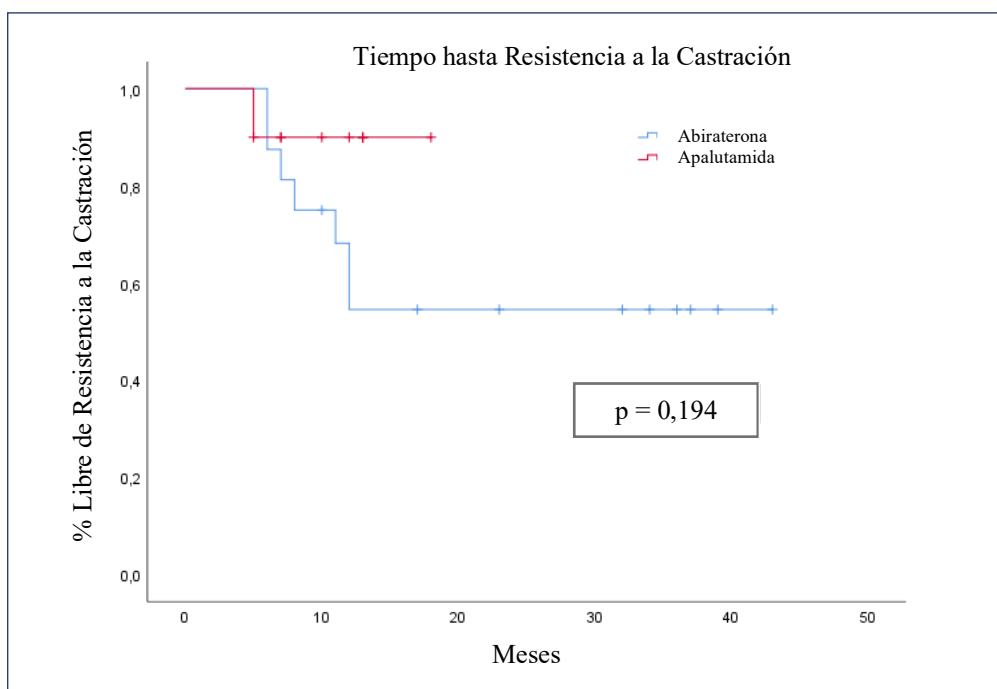
	Apalutamida n=10 (38%)	Abiraterona n=16 (62%)	OR [IC 95%]	p valor
Gleason de la biopsia				
≤7	1 (10%)	1 (6%)	1.6 [0.09-30]	0.7
≥8	1 (90%)	15 (94%)		
Riesgo/Volumen				
Bajo	3 (30%)	4 (25%)	1.28 [0.2-7.4]	0.78
Alto	7 (70%)	12 (75%)		
Estado actual				
Vivos	9 (90%)	9 (56%)	7 [0.7-69]	0.07
Muertos	1 (10%)	7 (44%)		
Hipertensión				
No	5 (50%)	6 (37%)	1.66 [0.33-8.25]	0.50
Sí	5 (50%)	10 (63%)		
Enfermedad tromboembólica				
No	10 (100%)	13 (81%)	0.56 [0.39-0.80]	0.03
Sí	0 (0%)	3 (19%)		
Diabetes mellitus				
No	9 (90%)	12 (75%)	3[0.2-31]	0.34
Sí	1 (10%)	4 (25%)		
Cardiopatía isquémica				
No	8 (80%)	15 (94%)	0.26 [0.02-3.4]	0.28
Sí	2 (20%)	1 (6%)		
Arritmias				
No	10 (100%)	12 (75%)	0.54 [0.37-0.80]	0.01
Sí	0 (0%)	4 (25%)		
Dislipemia				
No	8 (80%)	7 (44%)	5.4 [0.81-32]	0.06
Sí	2 (20%)	9 (56%)		
Insuficiencia renal				
No	8 (80%)	16 (100%)	0.33 [0.18-0.58]	0.04
Sí	2 (20%)	0 (0%)		
Resistencia a castración				
No	8 (80%)	10 (62%)	2.4 [0.37-15]	0.30
Sí	2 (20%)	6 (37%)		

- Análisis estadístico de la probabilidad de ocurrencia de distintos eventos oncológicos mediante curvas de Kaplan-Meier

Evento: resistencia a castración

Se produjeron 2 progresiones hacia resistencia a castración en el grupo de Apalutamida y 6 en el grupo de Abiraterona. No se alcanzó la mediana para el evento en ninguno de los dos grupos y la diferencia entre las curvas no fue estadísticamente significativa ($p=0.19$). En la figura 8 se presenta la curva de Kaplan-Meier para el evento resistencia a castración.

FIGURA 8: Curva de Kaplan-Meier valorando el tiempo hasta resistencia a castración de los pacientes con CPHSm en tratamiento con Abiraterona o Apalutamida.

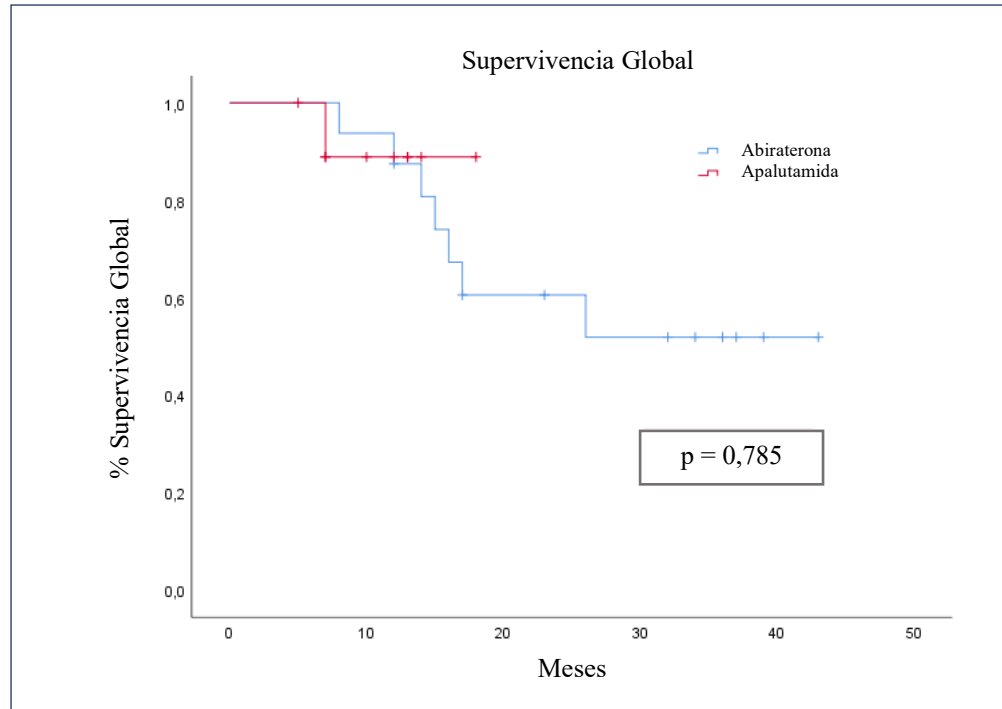


Evento: muerte en función del tratamiento (Apalutamida o Abiraterona)

Se produjo 1 muerte en el grupo de apalutamida ($n=10$) y 7 en el grupo de abiraterona ($n=16$). No se alcanzó la mediana para el evento en ninguno de los dos grupos y la diferencia entre las curvas no fue estadísticamente significativa ($p=0.78$).

En la figura 9 se presenta la curva de Kaplan-Meier para el evento muerte (sin diferenciar entre muerte por cáncer u otras causas).

FIGURA 9: Curva de Kaplan-Meier valorando el tiempo hasta la muerte en pacientes con CPHSm en tratamiento con abiraterona o apalutamida.

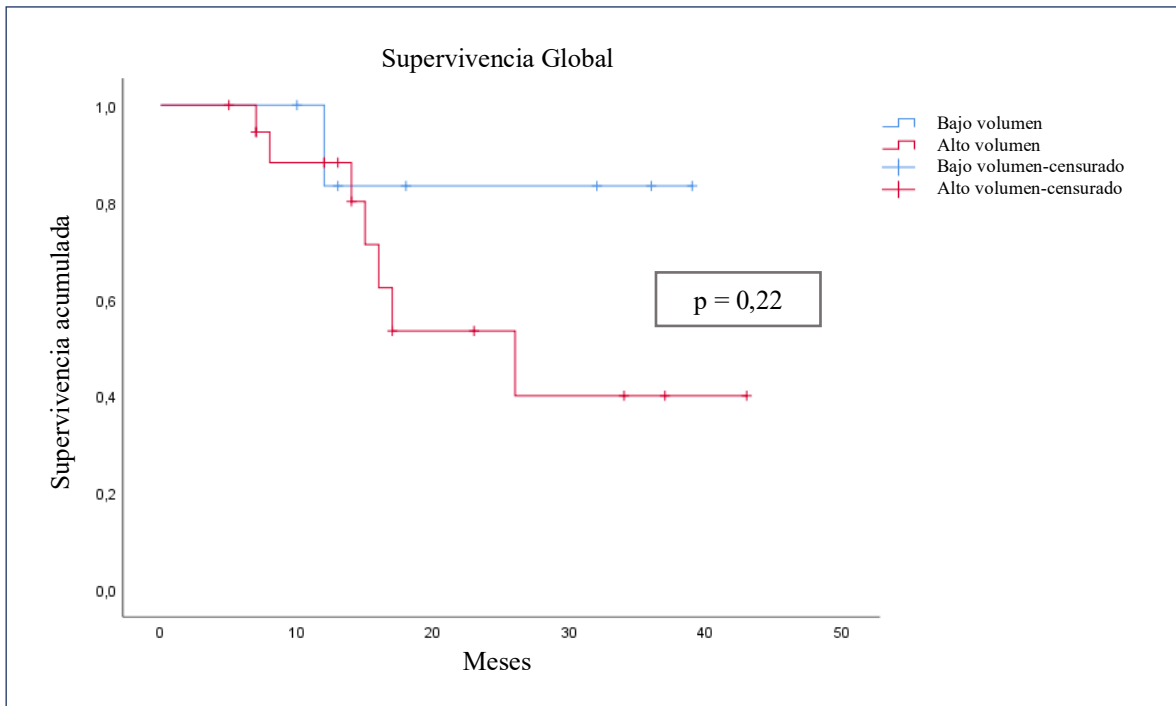


Evento: muerte en función del volumen o grupo de riesgo

Se produjo 1 muerte en el grupo de bajo volumen (n=7) y 6 en el grupo de alto volumen (n=19). No se alcanzó la mediana para el evento en ninguno de los dos grupos y la diferencia entre las curvas no fue estadísticamente significativa (p=0.22).

En la figura 10 se muestra la Curva de Kaplan-Meier valorando el tiempo hasta la muerte en función del volumen tumoral independientemente del fármaco (sin diferenciar entre muerte por cáncer u otras causas).

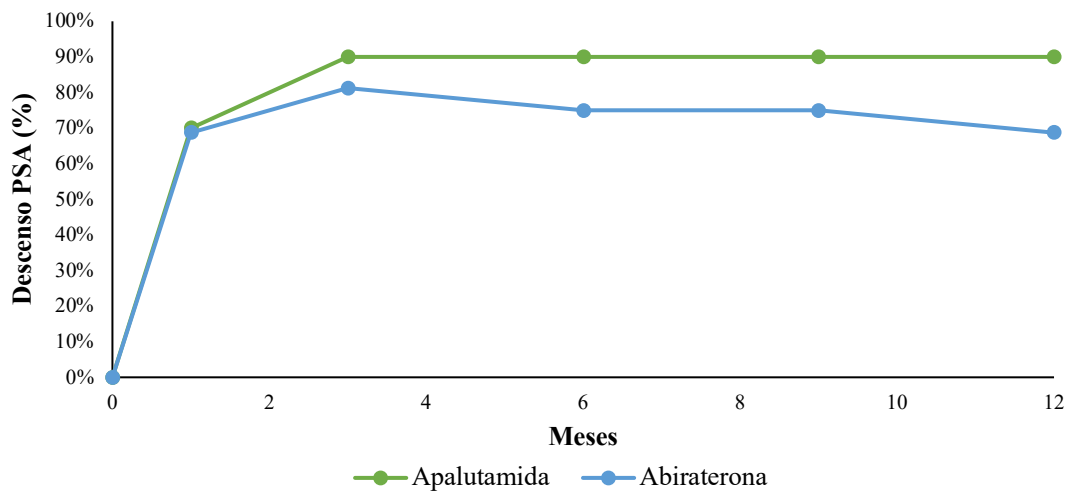
FIGURA 10: Curva de Kaplan-Meier valorando el tiempo hasta la muerte en función del volumen tumoral e independientemente del fármaco en pacientes con CPHSm.



- Análisis de la dinámica del PSA durante el tratamiento

Se realizó la valoración del descenso del PSA de al menos de un 90% en los 12 primeros meses de tratamiento en función del fármaco (apalutamida vs. abiraterona).

FIGURA 11: Descenso 90% del PSA en pacientes con CPHSm en tratamiento con apalutamida o abiraterona.



Adicionalmente, se llevó a cabo el estudio mediante regresión de Cox para determinar la probabilidad de descenso del PSA en al menos un 90% en función del tiempo y del fármaco administrado.

TABLA 14: regresión de Cox para el descenso del PSA en un 90% en función del tiempo y el fármaco administrado en pacientes con CPHSm.

Tiempo tras iniciar Antiandrógeno	Respuesta PSA90% APA vs AA [HR, (IC95%); p valor]
1 mes	6.5, (1.7-23.9); 0.005
3 mes	6.2, (1.8-20.4); 0.003
6 mes	8.9, (2.1-37.4); 0.003
9 mes	6.3, (1.2-33.6); 0.031
12 meses	6.9, (1.5-32.2); 0.013

Por último, registramos un 20% de eventos adversos grado 2 (rash cutáneo y astenia) en el grupo Apalutamida y ninguno con Abiraterona.

Debido al pequeño tamaño muestral, no ha sido posible realizar un estudio de regresión de Cox para predecir los eventos resistencia a castración y mortalidad.

3.2 Análisis de los datos referentes al cáncer de próstata metastásico resistente a castración

En total, 29 paciente fueron tratados con Abiraterona y 36 con Enzalutamida, ambos en primera línea de resistencia a castración.

- Análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas

Se muestran las medianas con sus rangos intercuartílicos y las comparaciones mediante t de Student o U de Mann-Whitney. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas.

Pese a que el tiempo de seguimiento fue mayor para los pacientes que habían recibido Abiraterona (100 meses [58-165]) frente a los que recibieron Enzalutamida (75 meses [56-130]), las diferencias no fueron estadísticamente significativas; $p=0.20$. En la tabla 15 se muestran las características descriptivas.

TABLA 15: Análisis descriptivo de las variables cuantitativas en pacientes con CPRCm.

	Enzalutamida n=36 (55%)	Abiraterona n=29 (46%)	Todos n=65 (100%)	p valor
Edad (años)	66 (59-73)	70 (62-74)	66 (61-73)	0.18
PSA diagnóstico (ng/ml)	14 (8.2-82)	12 (7-52)	13.08 (8.2-61)	0.31
PSA nadir (ng/ml)	0.20 (0.07-0.94)	0.29 (0.04-1.8)	0.22 (0.07-1.08)	0.4
PSA 1 mes (ng/ml)	3.37 (1.12-12.7)	6.03 (1.7-27)	3.37 (1.21-19)	0.57
PSA 3 meses (ng/ml)	1.5 (0.55-5.29)	3.8 (0.8-19)	2.34 (0.58-13)	0.49
PSA 12 meses (ng/ml)	0.99 (0.13-9)	7.6 (0.5-22)	2.4 (0.20-13.4)	0.25
Tiempo hasta Pr	13 (7-30)	16 (9-32)	16 (9-32)	0.16
Tiempo de seguimiento	75 (56-130)	100 (58-165)	81 (58-146)	0.20
Tiempo hasta muerte	59 (27-105)	50 (22-101)	52 (27-101)	0.5
Hemoglobina	13.3 (12.1-14)	13 (12.2-14.5)	12.2 (13.3- 14.2)	0.6
Fosfatasa alcalina	106 (78-182)	122 (80-254)	115 (79-199)	0.4
LDH	179 (164-234)	192 (172-210)	185 (167-223)	0.4

Nota.:* T = tiempo, Pr = progresión radiológica, LDH = lactato deshidrogenasa.

- Análisis estadístico descriptivo de las variables cualitativas dicotómicas

Estas variables se expresan en número y porcentaje. Un mayor porcentaje de pacientes y de forma estadísticamente significativa con antecedentes de enfermedad tromboembólica recibieron enzalutamida frente a abiraterona; $p=0.04$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la procedencia del paciente al diagnóstico (enfermedad localizada o debut metastásico).

En la tabla 16 se presentan los resultados de las variables cualitativas dicotómicas.

TABLA 16: Análisis descriptivo de las variables cualitativas dicotómicas en pacientes con CPRCm.

Nota.:* CPHSm = cáncer de próstata hormonosensible metastásico, Mx = metástasis.

	Enzalutamida n=36 (55.4%)	Abiraterona n=29 (45.6%)	OR [IC 95%]	P valor
Hipertensión arterial				
No	10 (31)	9 (29)	0.75 [0.25-2.27]	0.78
Sí	26 (69)	20 (71)		
Enfermedad tromboembólica				
No	20 (60)	26 (90)	3.7 [1.1-13]	0.03
Sí	16 (40)	3 (10)		
Diabetes mellitus				
No	20 (60)	15 (52)	0.4 [0.15-1.22]	0.1
Sí	16 (40)	14 (48)		
Cardiopatía isquémica				
No	32 (87)	26 (93)	1.8 [0.33-10.5]	0.4
Sí	4 (13)	3 (7)		
Arritmia				
No	25 (68)	23 (81)	2.01 [0.61-6.66]	0.23
Sí	11(32)	6 (19)		
Dislipemia				
No	20 (55)	17 (59)	1.17 [0.4-3.19]	0.7
Sí	16 (44)	12 (41)		
Insuficiencia renal				
No	34 (92)	23 (81)	0.37 [0.08-1.73]	0.19
Sí	2 (8)	6 (19)		
ISUP de la biopsia				
<4	13 (37)	12 (52)	1.87 [0.52-6.72]	0.32
>4	22 (67)	11 (48)		
Procedencia				
Enfermedad localizada	23 (60)	16 (59)	1.59 [0.42-6.05]	0.96
CPHSm	15 (40)	11 (41)		
Nº de Mx óseas				
<5	24 (63)	13 (48)	0.93 [0.39-2.23]	0.35
>5	14 (37)	14 (52)		
Mx viscerales				
No	32 (84)	24 (89)	4.8 [0.59-39.26]	0.12
Sí	6 (16)	3 (11)		

- Análisis estadístico de factores predictores de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión radiológica

Con el fin de evaluar si el fármaco usado en nuestros pacientes es un factor pronóstico independiente de SG y SLPr se empleó el modelo de regresión de Cox.

Regresión de Cox para la supervivencia global (Tabla 17): se produjeron 15 muertes en el grupo de pacientes tratados con abiraterona y 15 muertes en el grupo de pacientes tratados con enzalutamida. El fármaco empleado en primera línea de CPRCm no se comportó como un factor predictor independiente de mortalidad: HR 1.05 [0.5-2.17]; p=0.49.

TABLA 17: Regresión de Cox para supervivencia global en pacientes con CPRCm.

	Supervivencia global HR [IC 95%]	P valor
Edad	1.08 [1.02-1.15]	0.004
PSA diagnóstico (ng/ml)	1.02 [1.01-1.03]	0.03
Gleason biopsia (≥ 8 vs ≤ 7)	4.08 [1.77-9.40]	0.001
Metástasis óseas (≥ 5 vs < 5)	2.62 [1.26-5.44]	0.009
Metástasis viscerales (si vs no)	1.55 [0.57-4.2]	0.38
Tratamiento (Enzalutamida vs Abiraterona)	1.05 [0.50-2.47]	0.7
PSA 50% a los 12 meses (No vs Si)	4.3 [1.64-11.32]	0.003
LDH (≥ 250 vs ≤ 250)	3.27 [1.48-7.20]	0.003

Regresión de Cox para la supervivencia libre de progresión radiológica (Tabla 18): se produjeron en total 45 eventos (21 en el grupo tratado con Abiraterona y 24 en el tratado con Enzalutamida). El fármaco administrado no se comportó como un factor predictor independiente de SLPr: HR: 1.25 [0.38-2.47]; p=0.54.

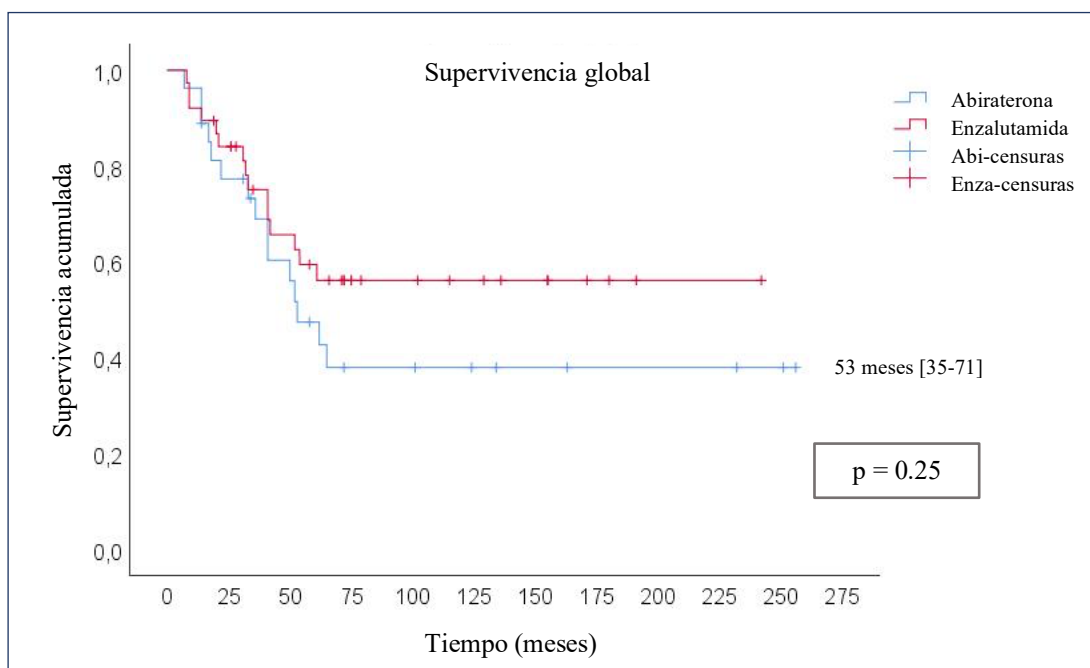
TABLA 18: Regresión de Cox para supervivencia libre de progresión radiológica en pacientes con CPRCm.

	Supervivencia libre de progresión radiológica, HR [IC 95%]	P valor
Edad	1.09 [1.04-1.21]	0.006
PSA diagnóstico (ng/ml)	1.31 [1.20-1.53]	0.02
Gleason biopsia (≥ 8 vs ≤ 7)	4.12 [1.60-8.37]	0.001
PSA50% al mes (No vs Si)	0.85 [0.49-2.44]	0.69
LDH (≥ 250 vs ≤ 250)	1.75 [0.37-4.8]	0.35
Tratamiento (Enzalutamida vs Abiraterona)	1.25 [0.38-2.47]	0.54

- Análisis estadístico descriptivo mediante curvas de Kaplan-Meier

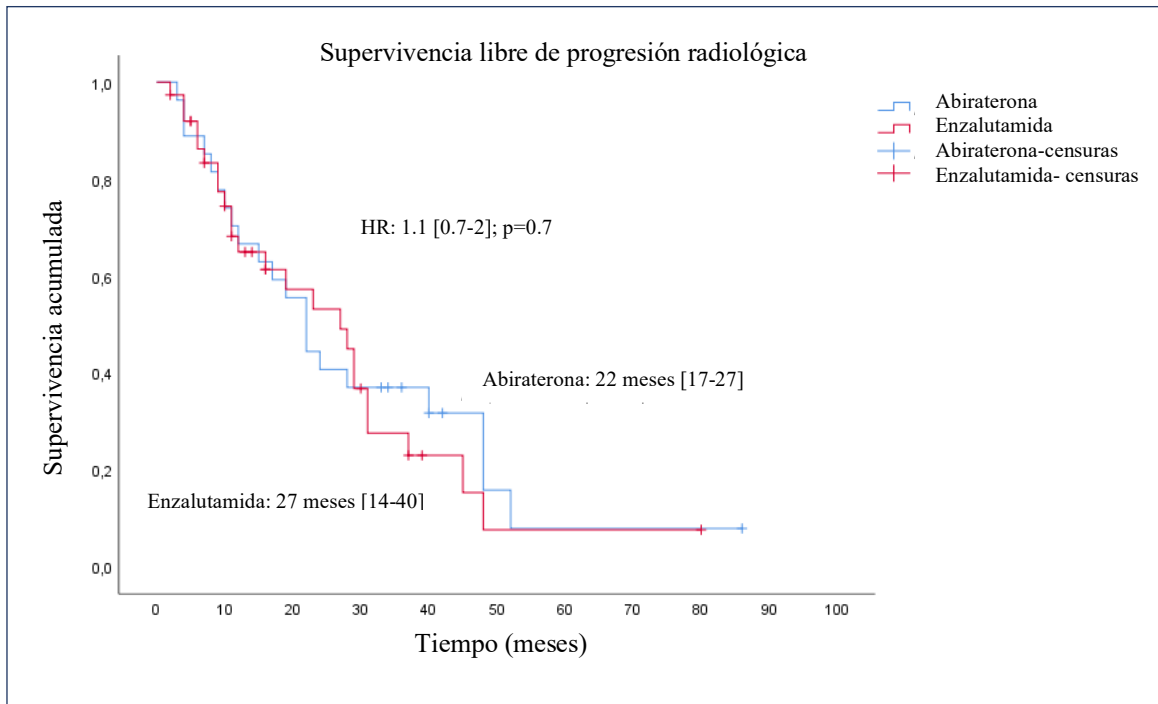
Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en función del tratamiento (abiraterona vs. enzalutamida): se produjeron 15 muertes en el grupo tratado con abiraterona y 15 muertes en el grupo tratado con enzalutamida. Ninguno de los fármacos tuvo un impacto significativo en el tiempo transcurrido hasta la muerte, que solo alcanzó la mediana para el evento en el caso de Abiraterona (53 meses [35-71]); $p=0.25$.

FIGURA 12: Curva de Kaplan-Meier valorando la supervivencia global en función del tratamiento (abiraterona vs. enzalutamida) en pacientes con CPRCm.



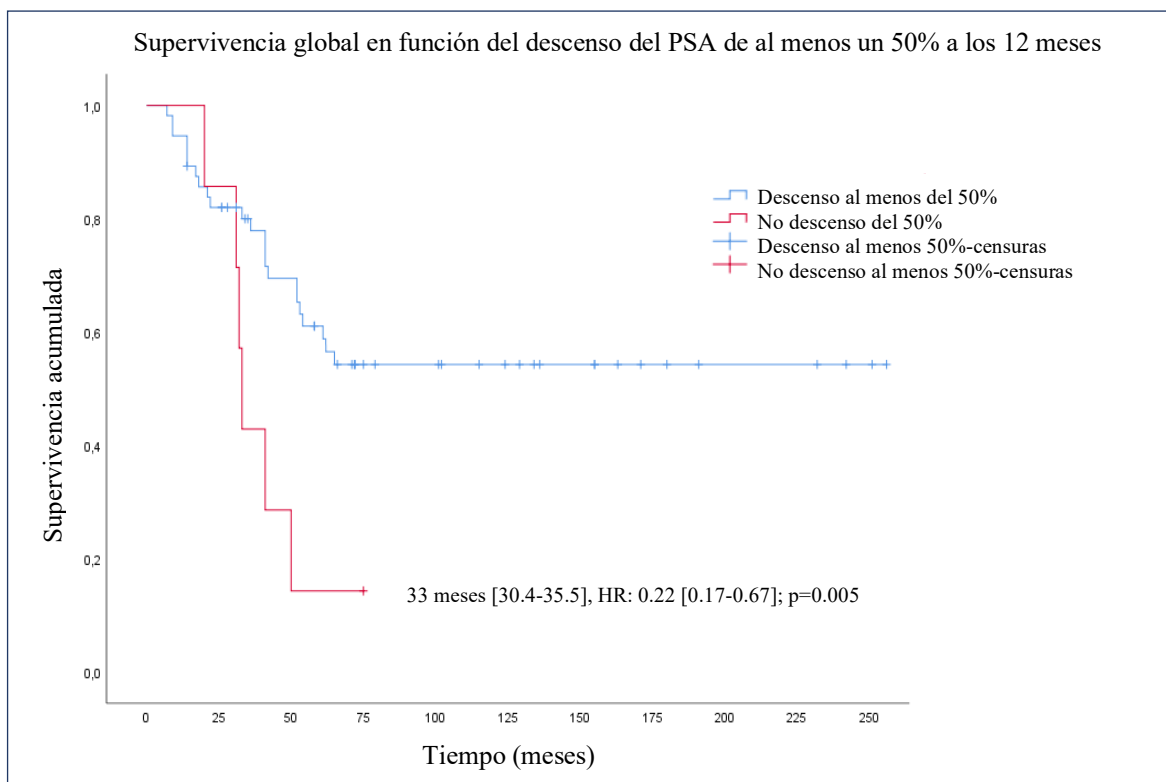
Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión radiológica en función del tratamiento (abiraterona vs. enzalutamida). Se produjeron en total 45 eventos (progresión radiológica), 21 en los pacientes tratados con abiraterona y 24 en los tratados con enzalutamida; la mediana hasta tiempo de progresión fue de 22 meses [17-27] para abiraterona y de 27 meses [14-40] para enzalutamida.

FIGURA 13: Curva de Kaplan-Meier valorando la supervivencia libre de progresión radiológica en función del fármaco administrado (abiraterona vs. enzalutamida) en pacientes con CPRCm.



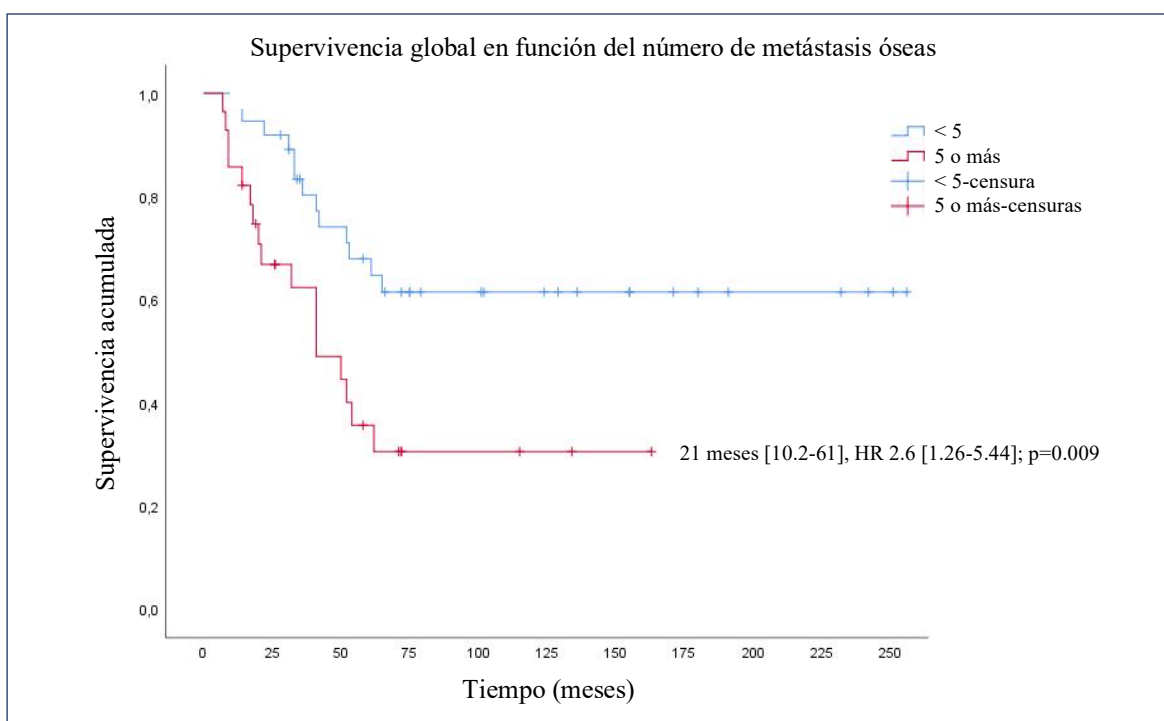
Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en función de alcanzar o no un descenso de PSA a los 12 meses independientemente del tipo de tratamiento. Se produjeron 30 muertes (6 de los 7 pacientes que no habían alcanzado un descenso de al menos un 50% a los 12 meses y 23 muertes de los 56 que sí lo alcanzaron). Se estableció una mediana de supervivencia para los que no alcanzaron este descenso de 33 meses (30-35), y la diferencia fue estadísticamente significativa; $p=0.005$.

FIGURA 14: Curva de Kaplan-Meier valorando la supervivencia global en función de alcanzar o no un descenso de 50% del PSA a los 12 meses en pacientes con CPRCm.



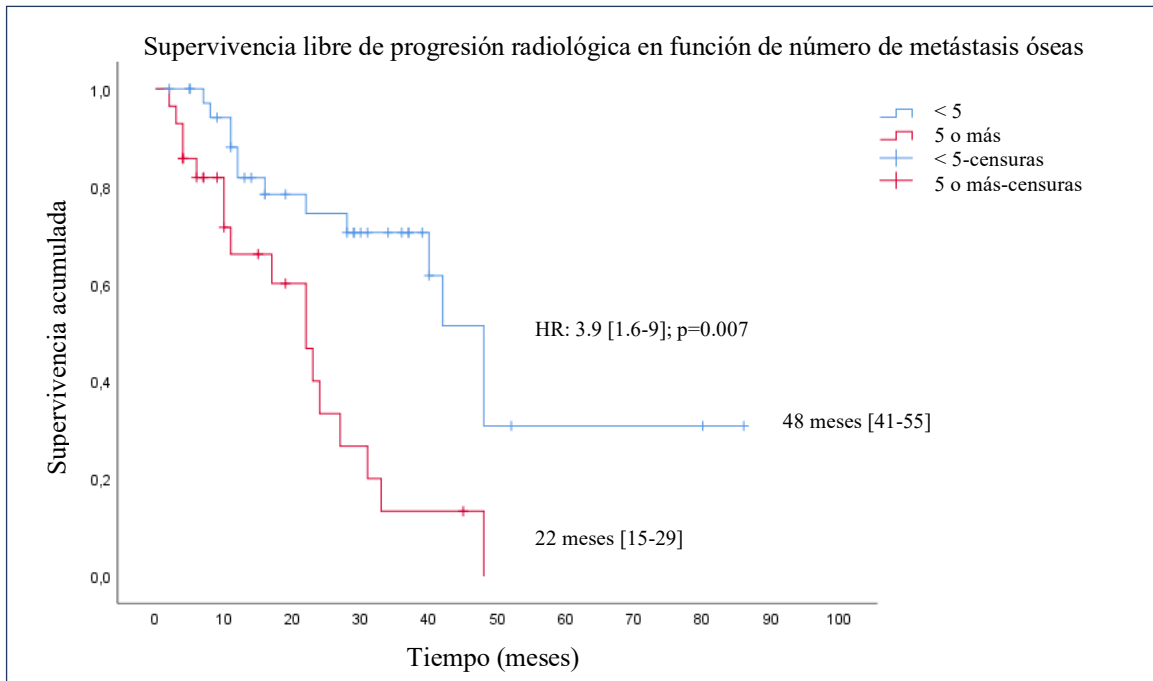
Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en función del número de metástasis óseas: se produjeron 30 muertes (17 en aquellos que tenían al menos 5 metástasis óseas y 13 en los que tenían menos de 5 metástasis óseas). Solo se alcanzó la mediana de SG en el grupo con al menos 5 metástasis óseas, que fue de 21 meses [10.2-61]. Las diferencias fueron estadísticamente significativas; $p=0.009$.

FIGURA 15: Curva de Kaplan-Meier valorando la supervivencia global en función del número de metástasis óseas en pacientes con CPRCm.



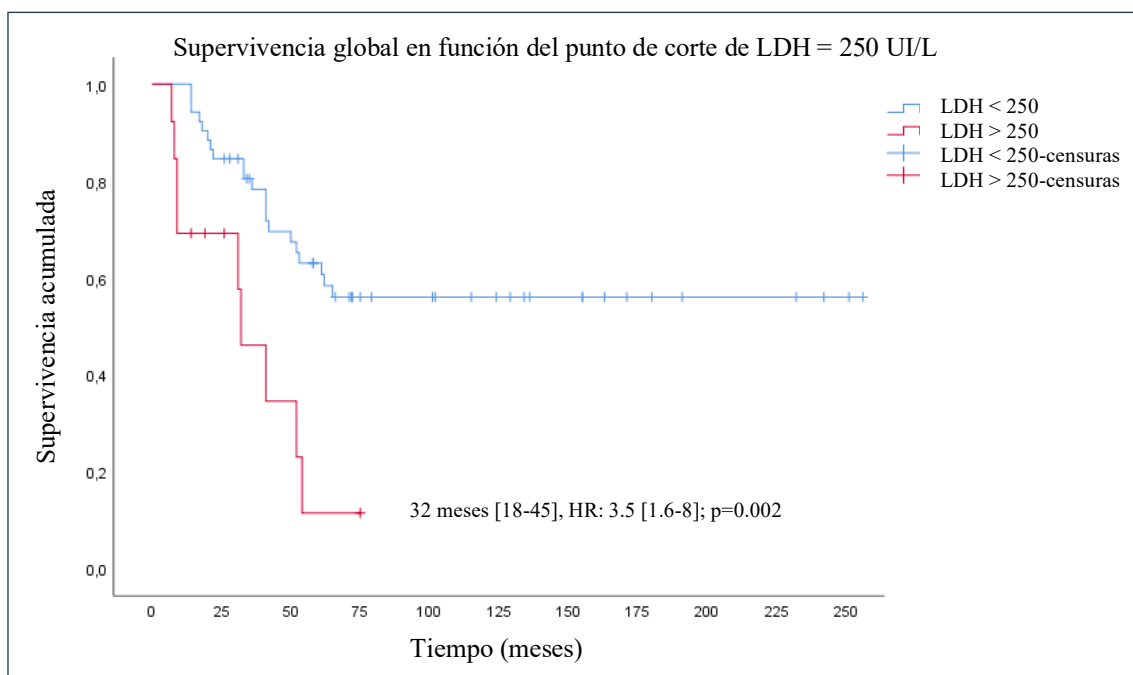
Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión radiológica en función del número de metástasis óseas. Al evaluar el efecto del número de metástasis óseas en la progresión radiológica se produjeron en total 30 eventos de progresión radiológica, 13 en 37 pacientes con < 5 metástasis óseas y 17 en 28 pacientes con al menos 5 metástasis óseas. Los pacientes con al menos 5 metástasis óseas progresaban antes y de forma estadísticamente significativa; $p=0.007$ (mediana de 22 meses [15-29]) frente a los que tenían menos de 5 metástasis óseas (mediana de 48 meses [41-55]).

FIGURA 16: Curva de Kaplan-Meier valorando la supervivencia libre de progresión radiológica en función del número de metástasis óseas en pacientes con CPRCm.



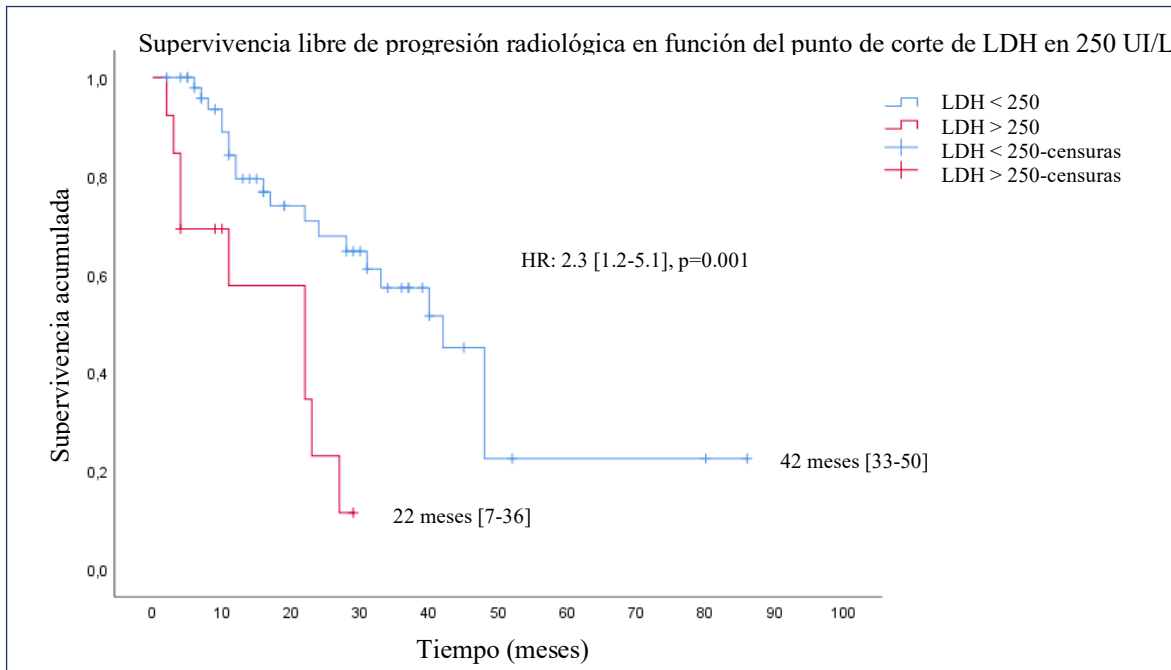
Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en función de los niveles de LDH (punto de corte en 250 UI/L). En total 52 pacientes tenían una LDH < 250 UI/L y se produjeron en ellos 21 muertes; de los 13 pacientes que tenían una LDH > 250 UI/L murieron 9. La mediana hasta progresión en el grupo de LDH > 250 UI/L fue de 32 meses [18-45] y no se alcanzó la mediana para el evento en el grupo de pacientes con LDH < 250. Los pacientes con LDH > 250 UI/L morían antes (HR 3.5 [1.6-8]; p=0.002).

FIGURA 17: Curva de Kaplan-Meier valorando la supervivencia global en función del punto de corte de la LDH en 250 UI/L en pacientes con CPRCm.



Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión radiológica en función de los niveles de LDH (punto de corte en 250 UI/L). Se produjeron en total 40 eventos de progresión radiológica, 21 en 52 pacientes con LDH < 250 UI/L y 13 en 19 pacientes con LDH > 250 UI/L. Los pacientes con una LDH > 250 UI/L progresaban antes (mediana de 22 meses [7-36]) que los que presentaban LDH < 250 UI/L (mediana de 42 [33-50]). La HR fue de 2.3 [1.2-5]; p=0.001.

FIGURA 18: Curva de Kaplan-Meier valorando la supervivencia libre de progresión radiográfica en función del punto de corte de la LDH en 250 UI/L en pacientes con CPRCm.



4. Discusión

4.1 Interpretación de los resultados

- Interpretación de los resultados obtenidos en pacientes con CPHSm

Los estudios LATITUDE⁴³ y TITAN⁴⁴, estudios pivotaes que condujeron a la aprobación de abiraterona y apalutamida, demostraron un beneficio en SG del 38 y del 33% respectivamente. El estudio LATITUDE⁴³ se realizó sobre población de debut metastásico de alto volumen y el estudio TITAN⁴⁴ incluyó a un 81% de pacientes con diagnóstico de enfermedad metastásica de debut, de los cuales un 62% eran de alto volumen. Nuestra población no es muy distinta a la incluida en dichos estudios, puesto que atendiendo a la indicación de apalutamida, teníamos un 30% de pacientes con enfermedad de bajo volumen. El hecho de que abiraterona se haya usado en un 25% de pacientes con enfermedad de bajo volumen, tiene una clara explicación atendiendo a que los resultados del brazo de abiraterona del estudio SPAMPEDE⁷¹ que demostró un beneficio en la enfermedad tanto de alto como de bajo volumen.

Si atendemos a los resultados de nuestro estudio, podemos encontrar un mayor periodo de seguimiento para los pacientes tratados con abiraterona; este hecho simplemente traduce que su aprobación fue anterior a la de apalutamida en marzo de 2021 y, por tanto, pudimos emplearlo antes en nuestros pacientes.

En cuanto a la edad de los pacientes tratados con abiraterona, podemos destacar que un 75% de nuestros pacientes estaban incluidos en el grupo de edad entre 64 y 75 años; un resultado muy similar al del estudio LATITUDE⁴³, en el que un 79% de pacientes estaban comprendidos en estos grupos de edad. La mediana de edad de los pacientes tratados con apalutamida en nuestra muestra es de 74 años, mayor que la de los pacientes tratados con abiraterona. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio TITAN⁴⁴ fue menor, de 69 años, aunque el percentil 75 de la edad de los pacientes se sitúa en 94 años, es decir una diferencia sustancial con los del estudio LATITUDE⁴³ y quizás atribuible a pacientes con menos carga metastásica y más añosos. Es probable que la inclusión en nuestra área sanitaria de más pacientes en tratamiento con apalutamida con el tiempo modifique la edad de los pacientes tratados con este fármaco.

En cuanto a la presencia de antecedentes de enfermedad tromboembólica, sabemos que los criterios del estudio TITAN⁴⁴ excluyeron para el ensayo a los pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica y arritmias graves en los 6 meses previos; quizás este haya sido el factor que haya condicionado que ninguno de nuestros pacientes recibiera apalutamida con este antecedente. Aunque ninguno de los dos fármacos necesita ajuste en la insuficiencia renal, hemos encontrado que el antecedente personal de insuficiencia renal ha sido más frecuente entre los pacientes tratados con apalutamida y ningún paciente con insuficiencia renal ha sido tratado con abiraterona. Podemos hipotetizar sobre el hecho de que la hiperpotasemia, uno de los efectos secundarios de la abiraterona, se maneja peor en la insuficiencia renal. Pese a que la abiraterona se administra junto con prednisona, no parece tampoco que este hecho haya disminuido la probabilidad de que los pacientes diabéticos reciban este fármaco; aunque sabemos que el control de la glucemia empeora con el consumo de corticoides⁷².

Al evaluar el evento resistencia a castración (que representa una progresión de la enfermedad y por tanto un cambio en el tratamiento), el tiempo hasta este evento ha sido menor para los pacientes tratados con apalutamida (11 meses) frente a los tratados con abiraterona (14.5 meses). Sin embargo, el menor tiempo de seguimiento en los pacientes tratados con apalutamida hace que estos resultados deban interpretarse con cautela, puesto que, aunque el porcentaje de pacientes que desarrollan resistencia a castración ha sido mayor en el grupo tratado con abiraterona (37% frente a 20%) la diferencia no ha sido estadísticamente significativa. También debemos resaltar que la mediana para el evento no se ha alcanzado en ninguno de los dos grupos de tratamiento ($p=0.19$) y como el número de eventos no ha alcanzado el 50% en ninguno de los dos grupos, no hemos podido realizar un análisis predictor independiente del tipo de fármaco sobre este evento. Si atendemos a los resultados del estudio LATITUDE⁴³, sabemos que un 60% de los pacientes del estudio permanecían con el fármaco porque no habían desarrollado progresión a los 40 meses de tratamiento, algo que es concordante con el 62% de pacientes que no habían desarrollado el evento en nuestro estudio a 20 meses y por tanto no habían precisado cambio de tratamiento. Con respecto a la apalutamida, en el primer análisis que TITAN⁴⁴ realizó un 66% de pacientes no habían progresado a castración, comparado con nuestro primer análisis en el que no habían progresado un 80%; pero de nuevo tenemos que atender al escaso periodo de seguimiento.

El primer análisis en el estudio TITAN se hizo con 22 meses de seguimiento y el nuestro con 11 meses de seguimiento.

Cuando hemos evaluado la mortalidad, hemos encontrado un mayor porcentaje de pacientes fallecidos en el grupo de abiraterona (44% frente a un 10%). El evento muerte requiere de un mayor periodo de seguimiento que el evento resistencia a castración, por tanto, necesitaríamos más tiempo de seguimiento en el grupo de apalutamida para poder establecer diferencias clínicas y/o estadísticamente significativas. Sin embargo, no hemos alcanzado la mediana para el evento en ninguno de los dos grupos y no ha habido diferencias entre los dos fármacos en la curva de Kaplan-Meier. En esta analizamos cómo han sucedido los eventos en ambos grupos y prácticamente lo han hecho de forma parecida en un tiempo de seguimiento de 12 meses, similar a la mediana de seguimiento en el grupo de apalutamida. Si comparamos nuestros resultados de supervivencia en los pacientes tratados con abiraterona con los del estudio LATITUDE, un 56% de nuestros pacientes estaban vivos a los 20 meses y un 68% estaban vivos a los 40 meses en el estudio LATITUDE⁴³.

Si comparamos nuestros resultados de supervivencia en pacientes tratados con apalutamida y los pacientes de estudio TITAN aproximadamente un 80% estaban vivos a 11 meses de seguimiento en el TITAN⁴⁴ y un 90% estaban vivos en nuestra serie en el mismo periodo de seguimiento.

En el grupo de los pacientes con alta carga metastásica por volumen o por riesgo (n=19) se produjeron 6 eventos (muertes), mientras que en el grupo con enfermedad de bajo volumen (n=7) únicamente se produjo 1 evento. Dado el pequeño tamaño muestral y la imposibilidad para alcanzar la mediana para mortalidad en ninguno de los dos grupos, no se observaron diferencias significativas entre ellos. No obstante, tanto los estudios TITAN⁴⁴ como LATITUDE⁴³ han remarcado el impacto de la elevada carga metastásica sobre la disminución de la SG y la SLP.

Uno de los aspectos más relevantes del estudio TITAN⁴⁴ es la respuesta del PSA, a la cual se le atribuye un fuerte impacto en la supervivencia⁷³. Hemos encontrado en nuestro estudio un descenso de al menos un 90% de forma significativa, temprana y mantenida a lo largo de los 11 meses de tratamiento con apalutamida en mayor medida que con abiraterona. El tratamiento con apalutamida se comportó como un predictor independiente de descenso de

PSA en los 12 primeros meses de tratamiento, aunque queda por establecer el impacto en supervivencia con mayor tiempo de seguimiento en nuestros pacientes.

La frecuencia de eventos adversos reseñables ha sido baja en ambos grupos de tratamiento y tan solo debemos reseñar el rash cutáneo como efecto típico del tratamiento con apalutamida, descrito en el estudio TITAN⁷⁴ y que típicamente aparece en los tres primeros meses de tratamiento con el fármaco. En nuestro caso el paciente que lo presentó era un paciente añoso con enfermedad de alto volumen y falleció tras una progresión rápida al fármaco.

- Interpretación de los resultados obtenidos en pacientes con CPRCm

Abiraterona y enzalutamida demostraron un beneficio en SG y SLPr en los pacientes seleccionados para los ensayos clínicos COU-AA-302⁷⁵ (AA + prednisona mejoró significativamente la SG en pacientes con CPRCm en comparación con la prednisona sola) y PREVAIL⁷⁶ (la enzalutamida proporcionó beneficios clínicamente significativos en pacientes con CPRCm no tratados con quimioterapia previamente). En todos los pacientes de estos estudios se retrasó el inicio de quimioterapia permitiendo el acceso a más líneas terapéuticas que han aportado mayor supervivencia.

Cuando el paciente llega siendo metastásico a resistencia a castración o cuando no es metastásico, pero sí resistente a castración y desarrolla metástasis, pasa a la fase final de la enfermedad, en la cual su esperanza de vida se ve acortada notablemente.

Los pacientes con CPRCm de nuestra serie recibieron tratamiento de primera línea con abiraterona o enzalutamida. Estos fármacos habían sido aprobados para esta fase de la enfermedad en pacientes que, tras progresar desde CPHSm, podían haber recibido tratamiento con docetaxel previo y por tanto habían acumulado ya cierta toxicidad. La muestra de 65 pacientes fue igualmente heterogénea, de características más próximas a la “vida real” que, en los ensayos clínicos, pero sin presentar diferencias significativas de edad, PSA y tiempos de seguimiento y progresión, entre otros parámetros clínicos entre los dos grupos de tratamiento.

La elección de uno u otro fármaco se hizo indistintamente, excepto en el caso de los pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, que recibieron con mayor frecuencia

enzalutamida. Podríamos pensar que en pacientes más frágiles y con mayor morbilidad hayamos tenido cierto temor a que un hipotético descontrol de la tensión arterial inducido por la abiraterona pudiera condicionar un evento trombotico. También puede deberse a que la abiraterona conlleva mayor riesgo de hipermineralocorticismo, lo que podría producir un riesgo adicional de taquiarritmia auricular e insuficiencia cardiaca en comparación con otros antiandrógenos⁷⁷. Además, Dubinsky et al.⁷⁸ reportaron que la administración de abiraterona y prednisona puede ocasionar que los niveles de anticoagulantes sean subterapéuticos o supraterapéuticos y, por tanto, que existan más posibilidades de eventos tromboembólicos y/o hemorragias importantes.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina, fosfatasa alcalina y LDH de los pacientes sometidos a tratamiento con abiraterona o enzalutamida. Claramente, los niveles de LDH eran inferiores en nuestros pacientes que en los de los estudios COU-AA⁷⁵ (LDH 543 UI/L), y algo menores a los del estudio PREVAIL⁷⁶ (185 UI/L). La mediana de Hb de nuestros pacientes fue de 13.3 gr/dl para el grupo tratado con enzalutamida y de 13 gr/dl en el estudio PREVAIL.

En el estudio COU-AA⁷⁵, un 60% de los pacientes con abiraterona seguían vivos tras un tiempo de seguimiento medio de 27 meses, lo que suponía una reducción en mortalidad del 25%; en el estudio PREVAIL, un 70% permanecían vivos en el mismo periodo de seguimiento, lo que suponía una reducción en mortalidad del 29%. En nuestro estudio, ambos fármacos tuvieron un buen comportamiento en SG sin diferencias estadísticamente significativas (en ambos casos a los 27 meses un 75% de nuestros pacientes seguían vivos [extrapolado de la curva de Kaplan Meier]), aunque produciéndose la mayor parte de los eventos de mortalidad en ambos casos en los primeros 5 años de tratamiento.

Como es lógico, la SLPr se produce antes en ambos grupos cuyas gráficas discurren paralelas durante todo el tiempo y sin diferencias (el enfermo progresa o se muere). La probabilidad de estar vivo o haber progresado a los 20 meses de seguimiento en nuestros pacientes es del 60% en ambos casos (tratamiento con enzalutamida o abiraterona) y del 50% y 40% en PREVAIL y COU-AA respectivamente.

Como sucedía tanto en los estudios COU-AA y en PREVAIL algunos factores que podemos considerar relacionados con la carga tumoral se comportaron como predictores independientes de mortalidad como los niveles de PSA, Gleason de la biopsia, la presencia de al menos 5 metástasis óseas, los niveles de LDH y la imposibilidad de alcanzar un descenso de PSA al menos de un 50% a los 12 meses. La edad, el PSA al diagnóstico, el Gleason de la biopsia, el número de metástasis óseas, y los niveles de LDH han sido establecidos como factores de mal pronóstico en CaP y se han recogido en las guías de la EAU²⁵, excepto la LDH. El papel pronóstico de esta enzima sobre el CaP sigue siendo controvertido, no obstante, extensos metaanálisis sugieren la asociación entre un mayor nivel de LDH y una menor SG y SLPr. La ventaja de determinar los niveles de esta enzima reside en que es un parámetro que puede evaluarse cómodamente, por lo que se ha propuesto su inclusión como biomarcador valioso en el tratamiento⁷⁹.

En oposición a estos parámetros, la presencia de metástasis viscerales no tuvo repercusión sobre la SG, ni la elección de abiraterona o enzalutamida sobre la SG o la SLPr, como hemos mencionado anteriormente.

Por una parte, el hecho de que no se establezca relación entre metástasis visceral y SG en nuestro estudio puede deberse a que, al clasificar el tipo de metástasis, no se ha configurado una categoría específica de metástasis visceral. En su lugar, se han agrupado estas en conjunto con las metástasis metacrónicas óseas y de ganglios regionales bajo el nombre de metástasis de tipo mixto, utilizando una clasificación más generalista que ha dado lugar a un solapamiento. No obstante, numerosos estudios han destacado el papel pronóstico de las metástasis viscerales, incluso forman parte de los criterios CHARTED definitorios de enfermedad de alto volumen⁸⁰, por lo que, en futuros estudios, sería importante considerar una categorización más precisa de las metástasis para encuadrar mejor su relación con el pronóstico del paciente.

En el caso de la elección indiscriminada de abiraterona o enzalutamida se han realizado análisis retrospectivos, como el de Tagawa et al.⁸¹, que cuenta con tiempos de seguimiento y muestras mucho más amplias que nuestro estudio. Este análisis sí propone diferencias a favor del tratamiento con enzalutamida, que reporta un aumento de SG de hasta un 29% en comparación con abiraterona. No obstante, se ha demostrado que ambos fármacos retrasan sustancialmente el inicio de segundas líneas con quimioterapia en esta fase de la enfermedad,

por lo que su uso debe estar supeditado a una valoración holística del paciente. En el caso de la SLPr, no se hallaron diferencias por la elección de uno u otro fármaco, y como ya se ha demostrado múltiples estudios, tanto abiraterona como enzalutamida prolongan la SLPr. Sin embargo, el metaanálisis publicado por Wei et al., que incluye a más de 5000 pacientes, resalta que la enzalutamida fue más eficaz que abiraterona en términos de SLPr⁸².

En ambos estudios pivotaes (PREVAIL y COU-AA) la ausencia de respuesta del PSA de al menos un 50% en el primer año fue un fuerte predictor del desarrollo de progresión y/o muerte. En nuestro caso, también establecimos este mismo punto de corte, cuya no consecución supuso una disminución de la SG indicando que el 50% de los pacientes habrán muerto en nuestra serie a los 33 meses de iniciar el tratamiento. En estudios previos se ha establecido un aumento de la SG, pero midiendo una respuesta del PSA del 50% tras 4 semanas de tratamiento con enzalutamida y abiraterona⁸³. Además, este hecho tiene implicaciones a otros niveles, dado que, junto con otros factores, la falta de una respuesta precoz del PSA podría identificar a pacientes con pocas probabilidades de beneficiarse del tratamiento con abiraterona, que podrían ser objeto de un estrecho seguimiento con vistas a ofrecerles terapias alternativas⁸⁴.

Las metástasis óseas también suponen un factor pronóstico de gran peso. En nuestro caso, el punto de corte de ≥ 5 metástasis óseas conllevó una disminución de la SG y la SLPr. En el estudio llevado a cabo por Halabi et al.⁸⁵, los pacientes con metástasis óseas (sin establecer un número concreto) presentaron una mediana de SG de 21.3 meses (la misma que en nuestro estudio). Esta SG estaba por encima de la de pacientes con metástasis viscerales hepáticas y pulmonares y por debajo de la SG de enfermos con metástasis de ganglios linfáticos. Tait et al., por su parte, estudiaron longitudinalmente a 561 pacientes con CPRCm, cuantificando el número de metástasis óseas mediante umbrales específicos (de 1 a 4, de 5 a 20 y >20). Los pacientes con <5 metástasis presentaron una SLPr y SG mayores que la cohorte diagnosticada de 5 a 20 metástasis. En nuestro caso, elegimos la dicotomización en cohortes de pacientes con <5 metástasis óseas o ≥ 5 , sistema que también fue recomendado por este grupo, dado que permite identificar ambas cohortes de una manera fácil y accesible desde el punto de vista clínico⁸⁶.

Por último y como hemos mencionado anteriormente, la LDH ha sido ampliamente estudiada, dado que parece tener relación con un peor pronóstico en pacientes con CPm. Aunque esta relación sigue siendo controvertida, en nuestro estudio se estableció una correspondencia significativa entre una LDH mayor de 250 UI/L y una menor SG y SLPr. Li et al.⁸² llevaron a cabo un amplio metaanálisis, que incluía estudios con tamaños muestrales semejantes al nuestro, y en él se objetivó que una LDH elevada suponía un aumento de 2.17 veces del riesgo de morir y de 1.6 veces del riesgo de progresar radiológicamente. Este junto con otros metaanálisis no establecen un punto de corte concreto para clasificar la LDH como elevada, sin embargo, al desglosar los estudios que los conforman la mayoría oscilan entre 200 y 250 UI/L⁸⁷.

4.2 Implicaciones para la práctica clínica y limitaciones del estudio

Los estudios sobre la efectividad de los antiandrógenos de segunda generación en el tratamiento del CPm son fundamentales para la práctica clínica diaria, ya que permiten conocer de manera objetiva y rigurosa la eficacia de estos tratamientos en una población seleccionada sin criterios de inclusión y exclusión tan estrictos como en los ensayos clínicos. De nuestro estudio, realizado sobre esta muestra de pacientes con CPHSm y CPRCm del Área Sanitaria 3 de la Comunidad de Madrid, se derivan múltiples conocimientos extrapolables a la práctica clínica diaria, dado que ha permitido la identificación de pacientes candidatos a tratamiento estableciendo una selección más precisa y una atención individualizada. Además, en él se ha evaluado la respuesta al tratamiento mediante un seguimiento estricto del PSA, tiempo hasta resistencia a castración, así como SG y SLPr dependientes de múltiples parámetros, datos que podrían servir de ayuda a los clínicos a la hora de ajustar la terapia en función de las necesidades y características de cada paciente. Por último, estos datos podrían ser empleados para modificar y establecer nuevas guías de tratamiento, ya que proporcionan una adición de información a la previa conocida y confirmación estadísticamente significativa de estudios anteriores, mejorando la práctica clínica diaria en general.

No obstante, aunque este estudio proporciona información valiosa, es importante reconocer sus limitaciones. En primer lugar, el tamaño reducido de la muestra puede limitar la validez

y la generalización de los resultados obtenidos. Además, para detectar diferencias significativas entre grupos o evaluar la eficacia de un tratamiento de manera robusta, el tamaño muestral puede no haber sido suficiente. Dado la aprobación e incorporación reciente de los antiandrógenos de segunda generación a la práctica clínica, el tiempo de seguimiento ha sido probablemente insuficiente a la hora de evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de los tratamientos, especialmente en el contexto de cronicidad del CaP. Por último, la información sobre estos fármacos es limitada, especialmente en el caso de apalutamida y enzalutamida; esto puede producir restricciones a la hora de interpretar y generalizar los resultados a otros contextos y poblaciones.

Nuestro estudio es observacional y retrospectivo por lo que la posibilidad de extrapolar resultados a otras poblaciones es imposible; sin embargo, aporta valor para ver el comportamiento real de los fármacos en el día a día.

Por todo ello, se recomienda la realización de más estudios completando la información existente para evaluar de manera más precisa la efectividad y demás parámetros clínicos de los medicamentos en cuestión.

4.3 Conclusiones del estudio

El descubrimiento de los antiandrógenos de segunda generación ha supuesto una mejora significativa en el tratamiento del CaP, especialmente en el caso del CPHSm y el CPRCm, cuyos tratamientos habían permanecido estancados durante las últimas décadas. La abiraterona, apalutamida y enzalutamida han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes y han representado un avance importante en la lucha contra el cáncer de próstata avanzado.

En nuestro estudio sobre CPHSm, apalutamida y abiraterona han demostrado que se usan indistintamente independientemente de la comorbilidad, excepto en pacientes con enfermedad tromboembólica, arritmias e insuficiencia renal. Estos criterios de exclusión ya figuraban en ensayos previos y su seguimiento reafirma el buen uso de este fármaco en la práctica clínica habitual.

No hemos encontrado diferencias en supervivencia ni en progresión entre ambos fármacos (apalutamida y abiraterona) pese a que el tiempo de seguimiento haya sido mayor para los pacientes tratados con abiraterona.

Apalutamida ha producido descensos más precoces, profundos y duraderos del PSA que abiraterona, lo cual podría tener impacto en la supervivencia de nuestros pacientes. Sin embargo, el escaso periodo de seguimiento de estos pacientes no nos permite aseverarlo en nuestro estudio.

En CPRCm ambos fármacos se han usado de forma indistinta en nuestros pacientes con un periodo similar de seguimiento, que permite afianzar nuestros resultados; salvo en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, en los que enzalutamida se ha preferido como tratamiento.

Abiraterona y enzalutamida han tenido un comportamiento similar en supervivencia global y libre de progresión, y más allá del tipo de fármaco usado, han sido otros los factores que han determinado un impacto en supervivencia global y libre de progresión radiológica.

No debemos olvidar que entre estos factores el número de metástasis óseas predice ambos eventos.

Los resultados de este estudio aportan una información valiosa que mejora la incertidumbre respecto a los tratamientos de estos pacientes, ofrece conocimiento del manejo real de la enfermedad, posiciona al fármaco en función de su valor y ajusta el uso del fármaco a la realidad del centro en el que se administra.

5. Bibliografía

- (1) Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur. Urol.* 2020; 77(1):38-52.
- (2) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. World Health Organization. <http://globocan.iar.fr>
- (3) Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019; 10(2):63-89.
- (4) Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur. Urol. Oncol.* 2021;4(6):877-92.
- (5) Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur. Urol.* 2013; 63(5):800-9.
- (6) Darcey E, Boyle T. Tobacco smoking and survival after a prostate cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2018;70:30-40.
- (7) Lifshitz K, Ber Y, Margel D. Role of Metabolic Syndrome in Prostate Cancer Development. *Eur. Urol. Focus.* 2021;7(3):508-12.
- (8) Fujita K, Nonomura N. Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. *World J Men's Health.* 2019;37(3):288-95.
- (9) Lozano R, Castro E, Aragón IM, Cendón Y, Cattrini C, López-Casas PP, et al. Genetic aberrations in DNA repair pathways: a cornerstone of precision oncology in prostate cancer. *Br. J. Cancer.* 2021;124(3):552-63.
- (10) Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-57.
- (11) Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules.* 2022;27(17):5730.

- (12) Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 2018;32(17-18):1105-40.
- (13) Tang DG. Understanding and targeting prostate cancer cell heterogeneity and plasticity. *Semin Cancer Biol.* 2022;82:68-93.
- (14) Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(5):a030346.
- (15) Gnanapragasam VJ, Greenberg D, Burnet N. Urinary symptoms and prostate cancer-the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes. *BMC Med.* 2022;20(1):264.
- (16) Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. *Med. Clin. North Am.* 2020;104(6):1051-62.
- (17) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-61.
- (18) Borkenhagen JF, Eastwood D, Kilari D, See WA, Van Wickle JD, Lawton CA, et al. Digital Rectal Examination Remains a Key Prognostic Tool for Prostate Cancer: A National Cancer Database Review. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(7):829-37.
- (19) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006;175(5):1605-12.
- (20) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(5):713-9.
- (21) Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767-77.

- (22) Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125-8.
- (23) Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42.
- (24) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* febrero de 2016;40(2):244-52.
- (25) Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. [citado el 1 de mayo de 2023]. Disponible en: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf
- (26) Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020;395(10231):1208-16.
- (27) Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol.* 2020;77(5):614-27.
- (28) Gong J, Posadas EM. Intensification of Androgen Deprivation Therapy in High-Risk, Nonmetastatic Prostate Cancer: Lessons From STAMPEDE. *JNCI Cancer Spectr.* 2022;6(4):pkac044.
- (29) Magheli A, Rais-Bahrami S, Peck HJ, Walsh PC, Epstein JI, Trock BJ, et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater

than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1311-5.

(30) Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, Jindal T, Sood A, Nocera L, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol.* 2018;73(3):452-61.

(31) Prostate cancer liver metastasis: Dormancy and resistance to therapy. *Semin. Cancer Biol.* 2021;71:2-9.

(32) Heesterman BL, van der Poel HG, Schoots IG, Mehra N, Aben KKH. Prognostic importance of concomitant non-regional lymph node and bone metastases in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2022;130(2):217-25.

(33) Yossepowitch O, Bianco FJ, Eggener SE, Eastham JA, Scher HI, Scardino PT. The natural history of noncastrate metastatic prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;51(4):940-7; discussion 947-948.

(34) Preisser F, Chun FKH, Banek S, Wenzel M, Graefen M, Steuber T, et al. Management and treatment options for patients with de novo and recurrent hormone-sensitive oligometastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2021;9(3):113-8.

(35) Patrikidou A, Loriot Y, Eymard JC, Albiges L, Massard C, Ileana E, et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(4):348-52.

(36) Freedland SJ, Ke X, Lafeuille MH, Romdhani H, Kinkead F, Lefebvre P, et al. Identification of patients with metastatic castration-sensitive or metastatic castration-resistant prostate cancer using administrative health claims and laboratory data. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(4):609-22.

(37) Colloca G, Venturino A, Governato I. End points of clinical trials in metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review. *World J Methodol.* 2014;4(2):123-32.

(38) Devos G, Devlies W, De Meerleer G, Baldewijns M, Gevaert T, Moris L, et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Nat*

Rev Urol. 2021;18(12):739-62.

(39) Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.

(40) Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080-7.

(41) Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1132-42.

(42) James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-77.

(43) Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 de julio de 2017;377(4):352-60.

(44) Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.

(45) Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(20):2294-303.

(46) Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With

Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-86.

(47) Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. *J Urol.* 2021;205(5):1361-71.

(48) Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1616-22.

(49) Singh K. Triple therapy for metastatic castration sensitive prostate cancer: PEACE-1 trial. *Indian J Urol.* 2022;38(4):323-4.

(50) Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399(10336):1695-707.

(51) Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1088-95.

(52) Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206.

(53) T'jollyn H, Ackaert O, Chien C, Lopez-Gitlitz A, McCarthy S, Ruixo CP, et al. Efficacy and safety exposure-response relationships of apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: results from the phase 3 TITAN study. *Cancer*

Chemother Pharmacol. 2022;89(5):629-41.

(54) Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-31.

(55) Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology.* 1997;49(1):71-8.

(56) Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1756-64.

(57) Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2506-13.

(58) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.

(59) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.

(60) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.

(61) Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.

- (62) 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*. 2013;368(2):138-48.
- (63) 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*. 2014;371(5):424-33.
- (64) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
- (65) Suzuki H, Castellano D, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of the CARD study excluding chemohormonal therapy for castrate-naïve disease. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(8):1287-97.
- (66) Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2345-57.
- (67) Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-103.
- (68) Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, et al. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1297-307.
- (69) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467-79.
- (70) Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouvière O, Curiel L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology*. 2004;63(4):625-9.

(71) James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-51.

(72) Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J Clin Med.* 2021;10(10):2154.

(73) Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, Chung BH, Given RW, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol.* 2023;S0923-7534(23)00086-8.

(74) Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, Imanaka K, Kambara T, Lopez-Gitlitz A, et al. Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: an integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study. *BMC Urol.* 2020;20(1):139.

(75) Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol.* 2018;74(1):17-23.

(76) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017;71(2):151-4.

(77) Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, Shaffer CM, Malouf GG, Dureau P, et al. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: A pharmacovigilance study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020;113(1):9-21.

(78) Dubinsky S, Thawer A, McLeod AG, McFarlane TRJ, Emmenegger U. Management of anticoagulation in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone + prednisone. *Support Care Cancer.* 2019;27(9):3209-17.

- (79) Li F, Xiang H, Pang Z, Chen Z, Dai J, Chen S, et al. Association between lactate dehydrogenase levels and oncologic outcomes in metastatic prostate cancer: A meta-analysis. *Cancer Med.* 2020;9(19):7341-51.
- (80) Sartor O, De Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2018;378(7):645-57.
- (81) Tagawa ST, Ramaswamy K, Huang A, Mardekian J, Schultz NM, Wang L, et al. Survival outcomes in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(4):1032-40.
- (82) Wei Z, Chen C, Li B, Li Y, Gu H. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate and Enzalutamide for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:732599.
- (83) Kato H, Furuya Y, Miyazawa Y, Miyao T, Syuto T, Nomura M, et al. Consequences of an Early PSA Response to Enzalutamide Treatment for Japanese Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(11):6141-9.
- (84) España S, Olza MO de, Sala N, Piulats JM, Ferrandiz U, Etxaniz O, et al. PSA Kinetics as Prognostic Markers of Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate. *CMAR.* 2020;12:10251-60.
- (85) Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCO.* 2016;34(14):1652-9.
- (86) Tait C, Moore D, Hodgson C, Brown M, Morris T, Growcott J, et al. Quantification of skeletal metastases in castrate-resistant prostate cancer predicts progression-free and overall survival. *BJU International.* 2014;114(6b):E70-3.
- (87) Mori K, Kimura S, Parizi MK, Enikeev DV, Glybochko PV, Seebacher V, et al. Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase in Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(6):409-18.

Agradecimientos

Quiero agradecer sinceramente a mi tutora, la Dra. Sanchís, por su orientación a la hora de realizar este trabajo. Su implicación, disponibilidad y apoyo a la hora de llevarlo a cabo han sido cruciales para obtener este resultado. Gracias también por fomentar mi interés y entusiasmo por esta especialidad más allá de este proyecto.

Agradecer asimismo al Jefe de Servicio de Urología, el Dr. Sánchez Chapado y a los adjuntos y residentes que participaron y me brindaron ayuda durante la realización del trabajo: Dr. Sánchez Pellejero, Dr. García Loarte, Dr. García Rico y Dra. Montuerga.

Gracias a mi familia, por acompañarme y guiarme siempre. Gracias a mi pareja, Pep, por su amor y apoyo incondicional. Finalmente, gracias a mis amigos, por ser y estar en todo momento.

Eficacia de los nuevos antiandrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosenible y en el cáncer de próstata resistente a castración metastásico

Autora: Clara Pérez Peralta

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, Servicio de Urología, Universidad de Alcalá

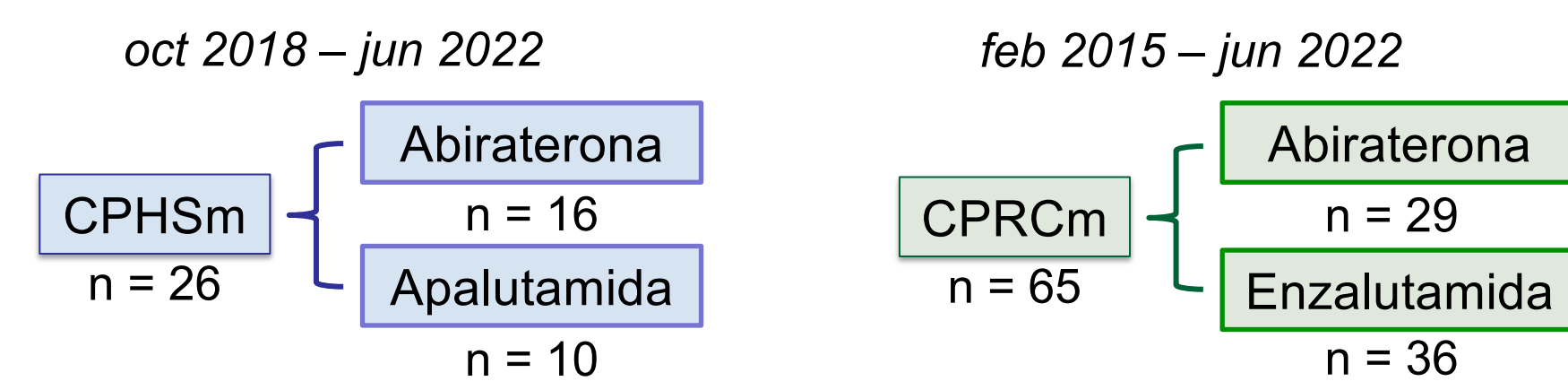
Introducción

El descubrimiento de los antiandrógenos de segunda generación ha supuesto una mejora significativa en el manejo del cáncer de próstata, especialmente en el caso del CPHSm y el CPRCm, cuyos tratamientos habían permanecido estancados durante las últimas décadas. La abiraterona, la apalutamida y la enzalutamida han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, representando un avance importante en la lucha contra el cáncer de próstata avanzado.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia en términos de SG y SLPr de los nuevos antiandrógenos aprobados en el tratamiento de primera línea del CPHSm y del CPRCm en una población no seleccionada para ensayo clínico.

Metodología

Para evaluar los objetivos propuestos se realizó un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo sobre 91 pacientes.



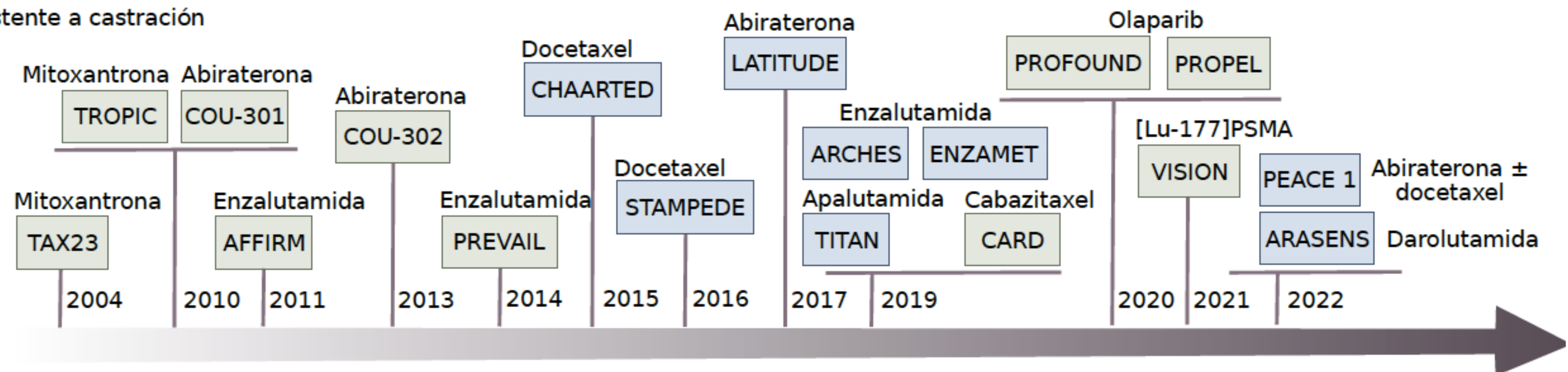
Conclusiones

En CPHSm: apalutamida y abiraterona no mostraron diferencias en supervivencia ni en progresión, por lo que se usan indistintamente excepto en pacientes con enfermedad tromboembólica, arritmias e insuficiencia renal. La apalutamida ha producido descensos más precoces, profundos y duraderos del PSA que abiraterona.

En CPRCm: abiraterona y enzalutamida han tenido un comportamiento similar en términos de SG y SLPr (salvo en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica). Más allá del tipo de fármaco usado, han sido otros los factores que han determinado un impacto sobre la SG y la SLPr.

Entre estos factores, el número de metástasis óseas, los niveles de LDH y el descenso del PSA predicen ambos eventos.

■ Hormonosensible
■ Resistente a castración

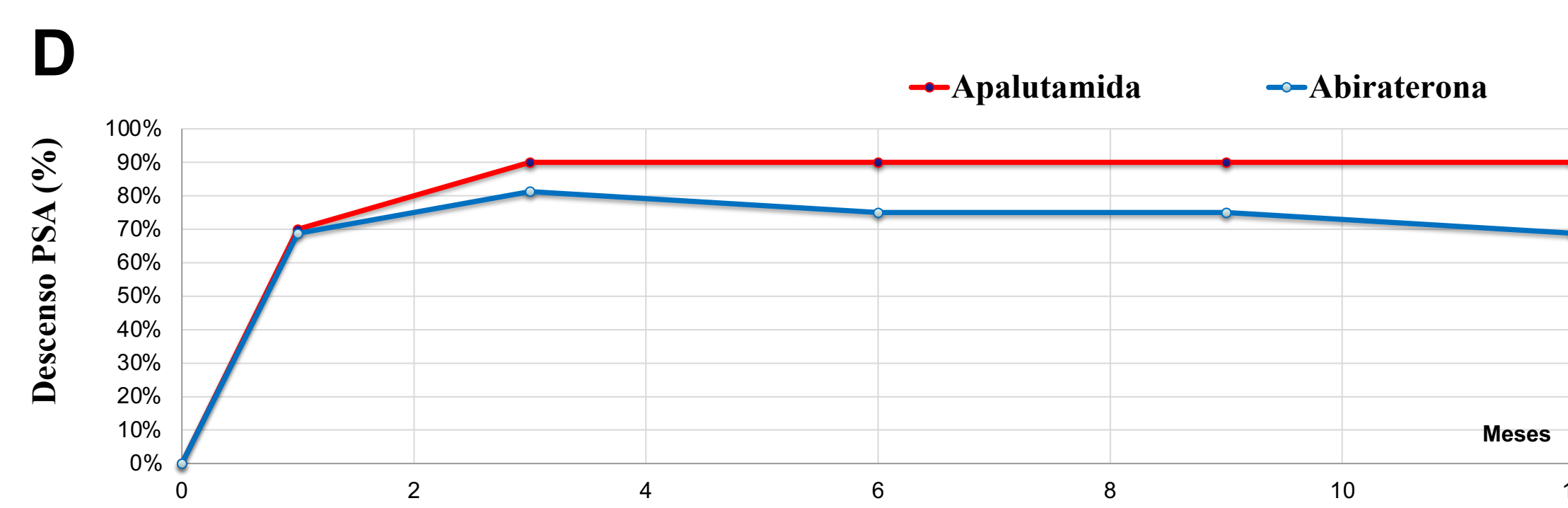
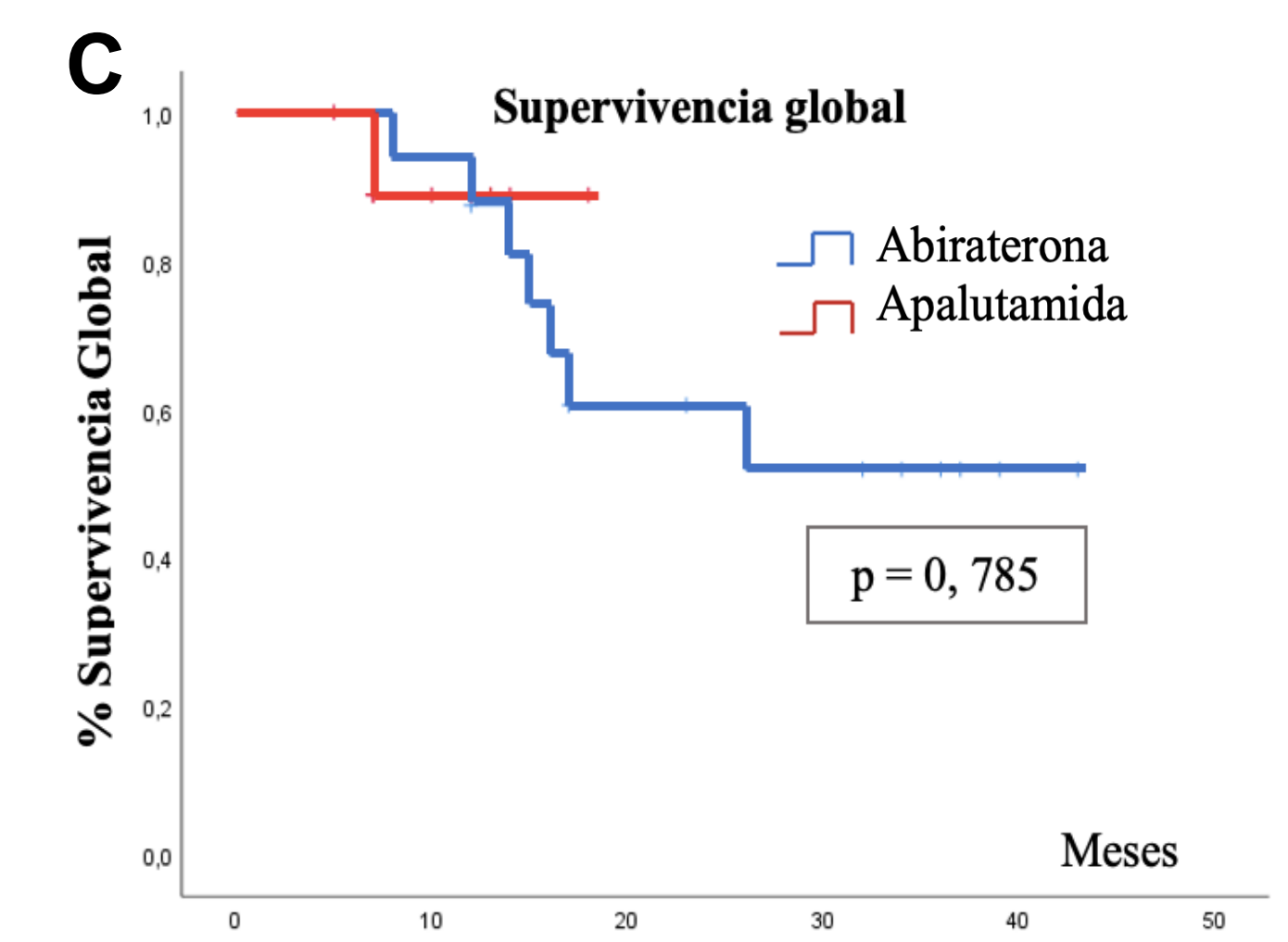
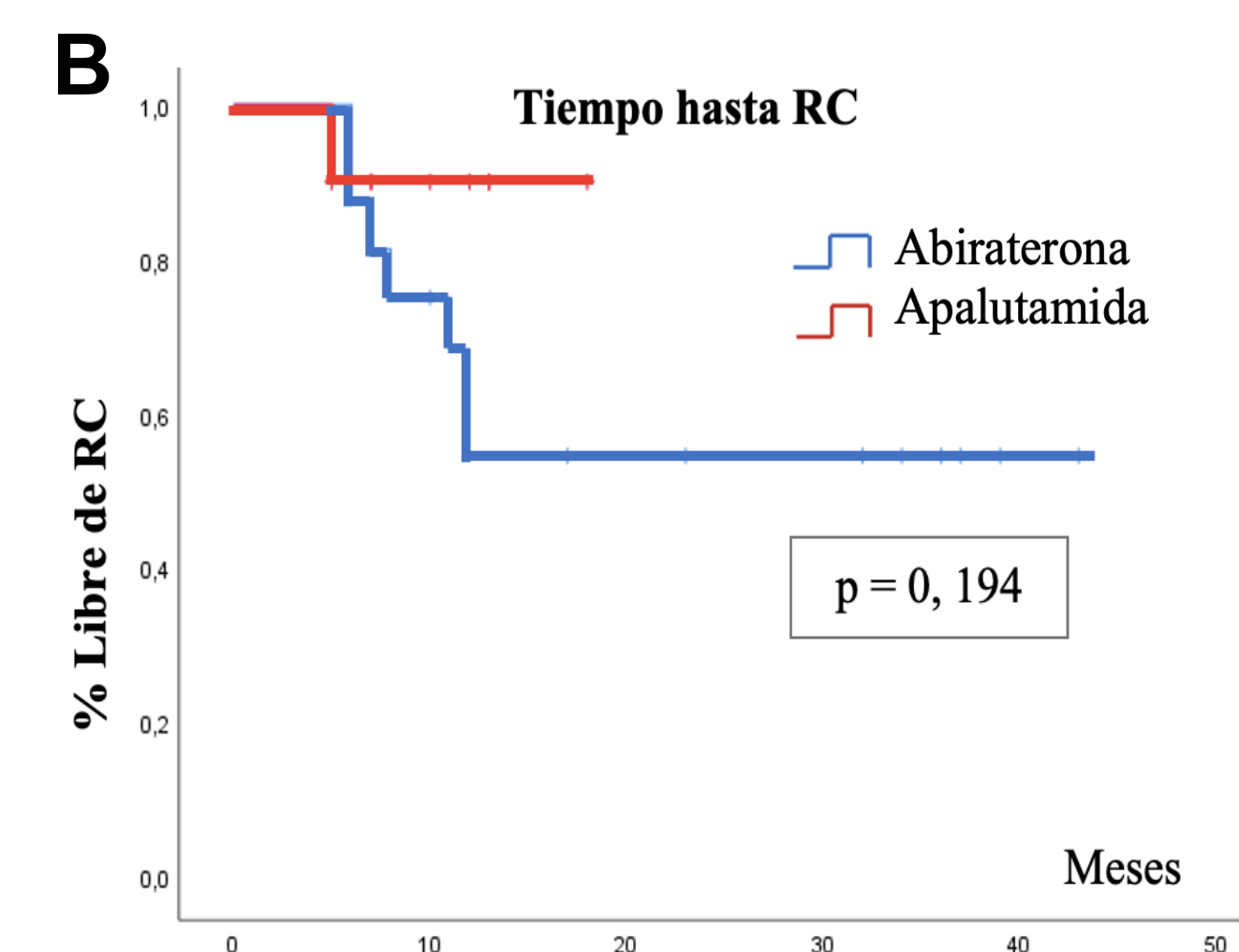


Resultados

CÁNCER DE PRÓSTATA HORMOSENSIBLE METASTÁSICO

(A) Análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas en pacientes con CPHSm. (B) Curva de Kaplan-Meier valorando el tiempo hasta resistencia a castración de los pacientes con CPHSm en tratamiento con Abiraterona o Apalutamida. (C) Curva de Kaplan-Meier valorando el tiempo hasta la muerte en pacientes con CPHSm en tratamiento con abiraterona o apalutamida. (D) Cinética y regresión de Cox para el descenso del PSA en un 90% en función del tiempo y el fármaco administrado en pacientes con CPHSm.

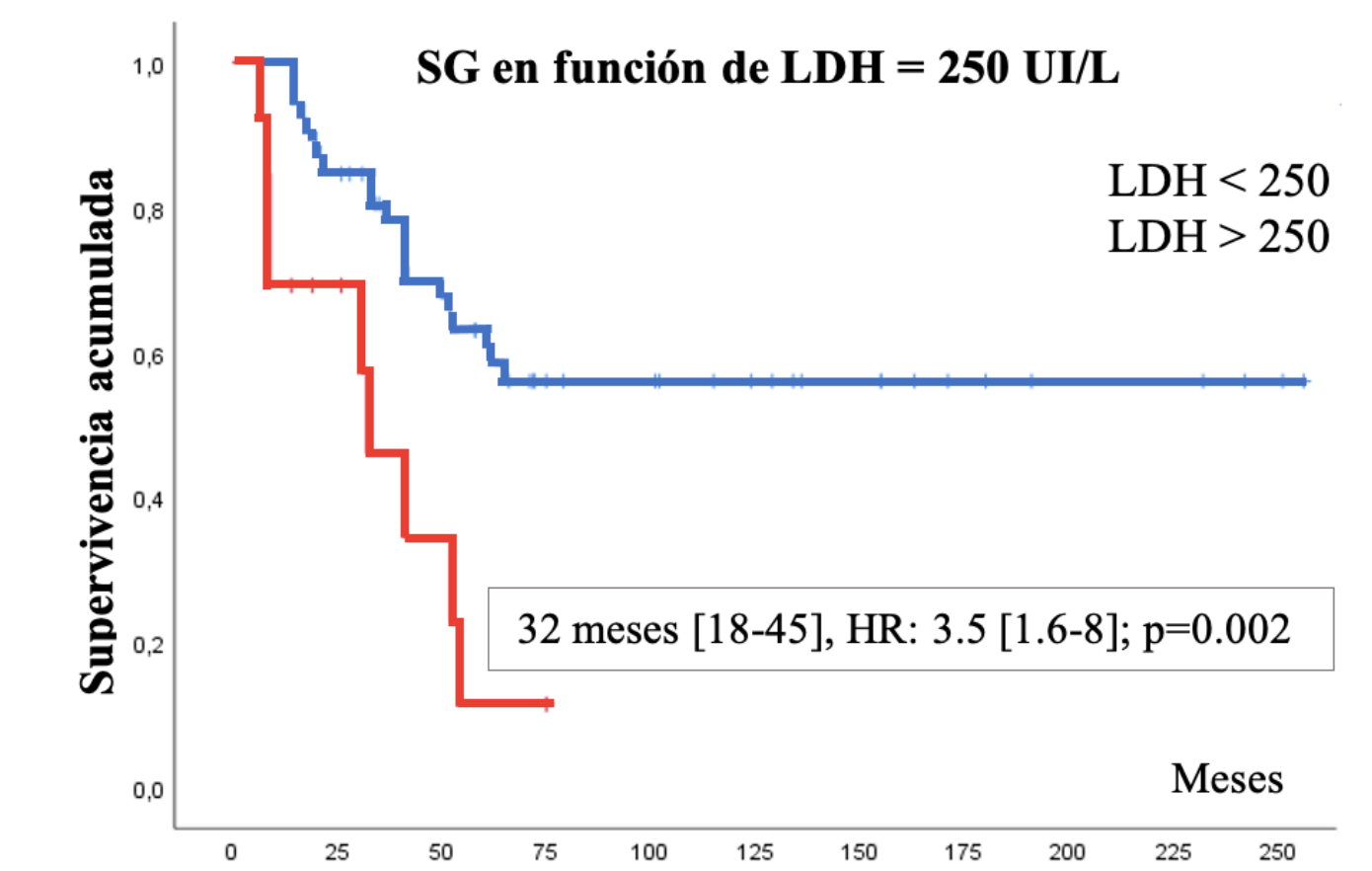
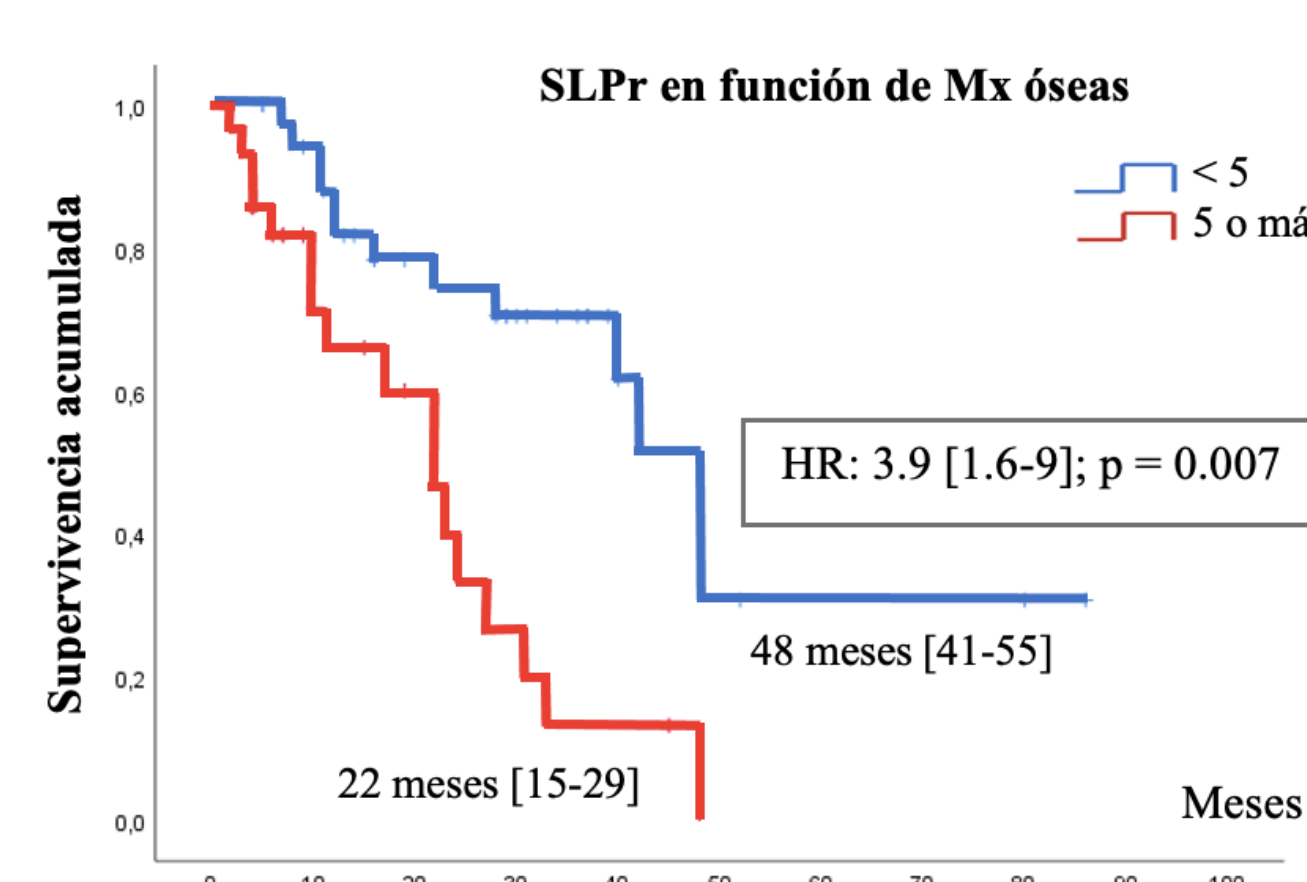
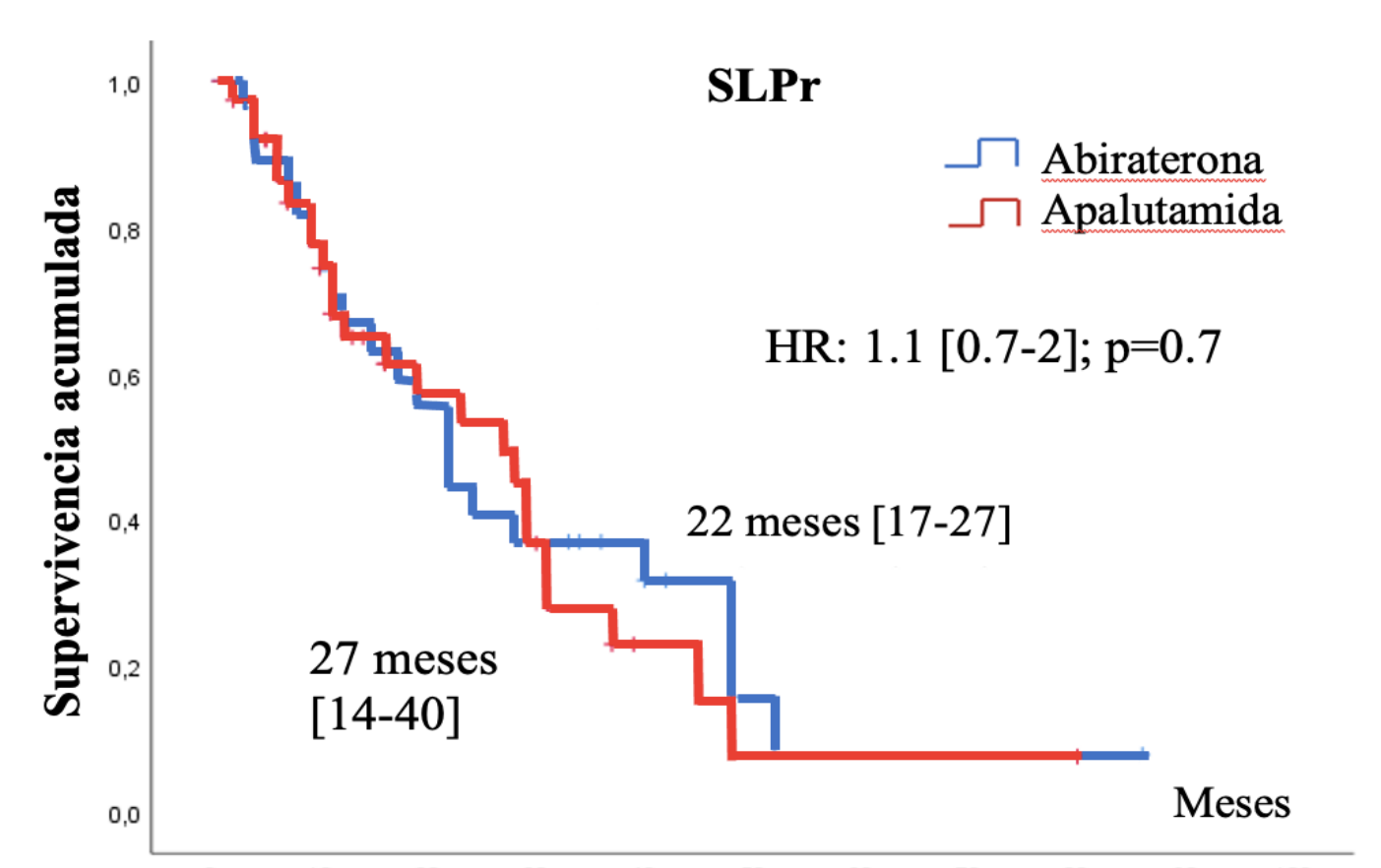
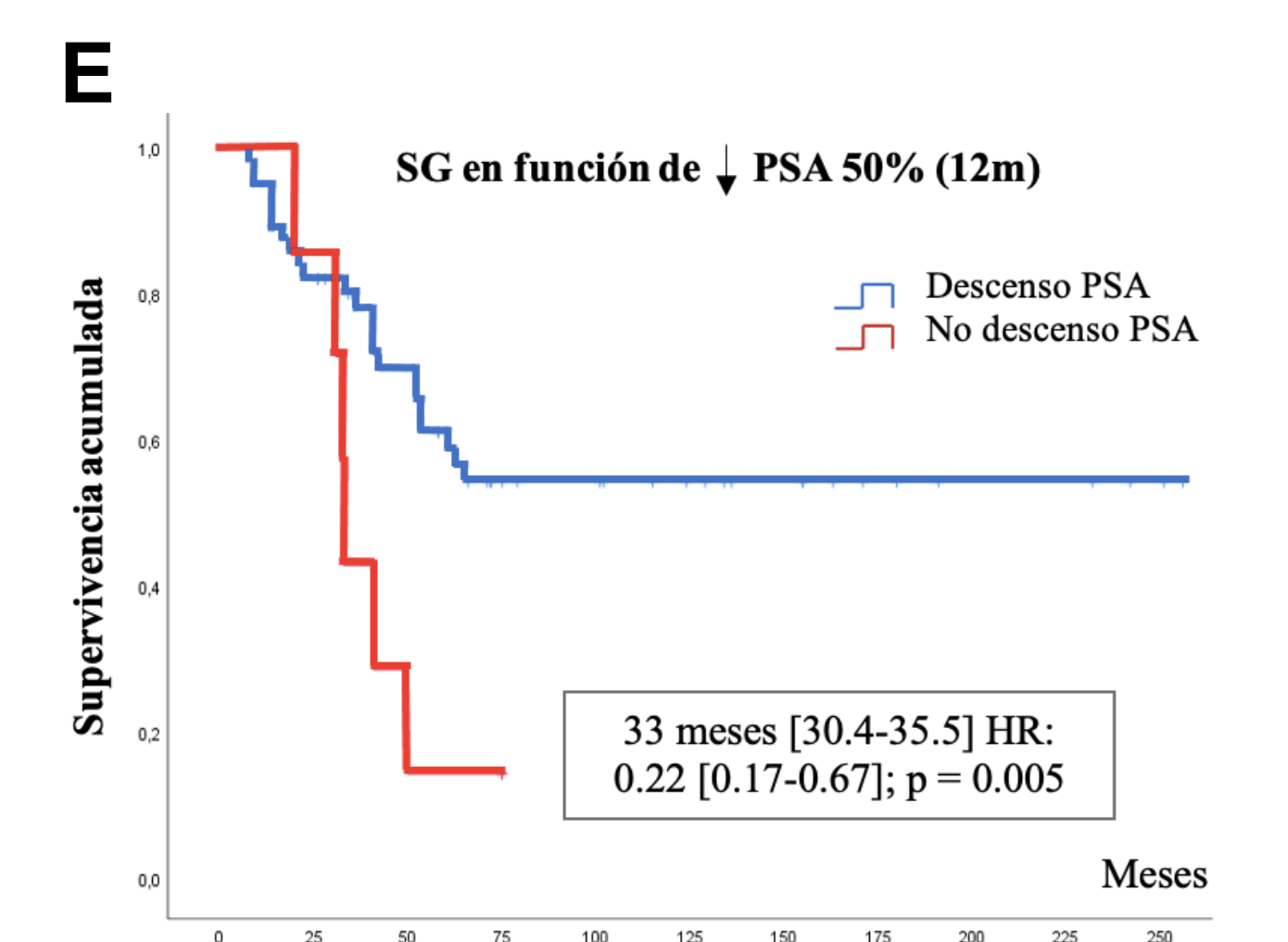
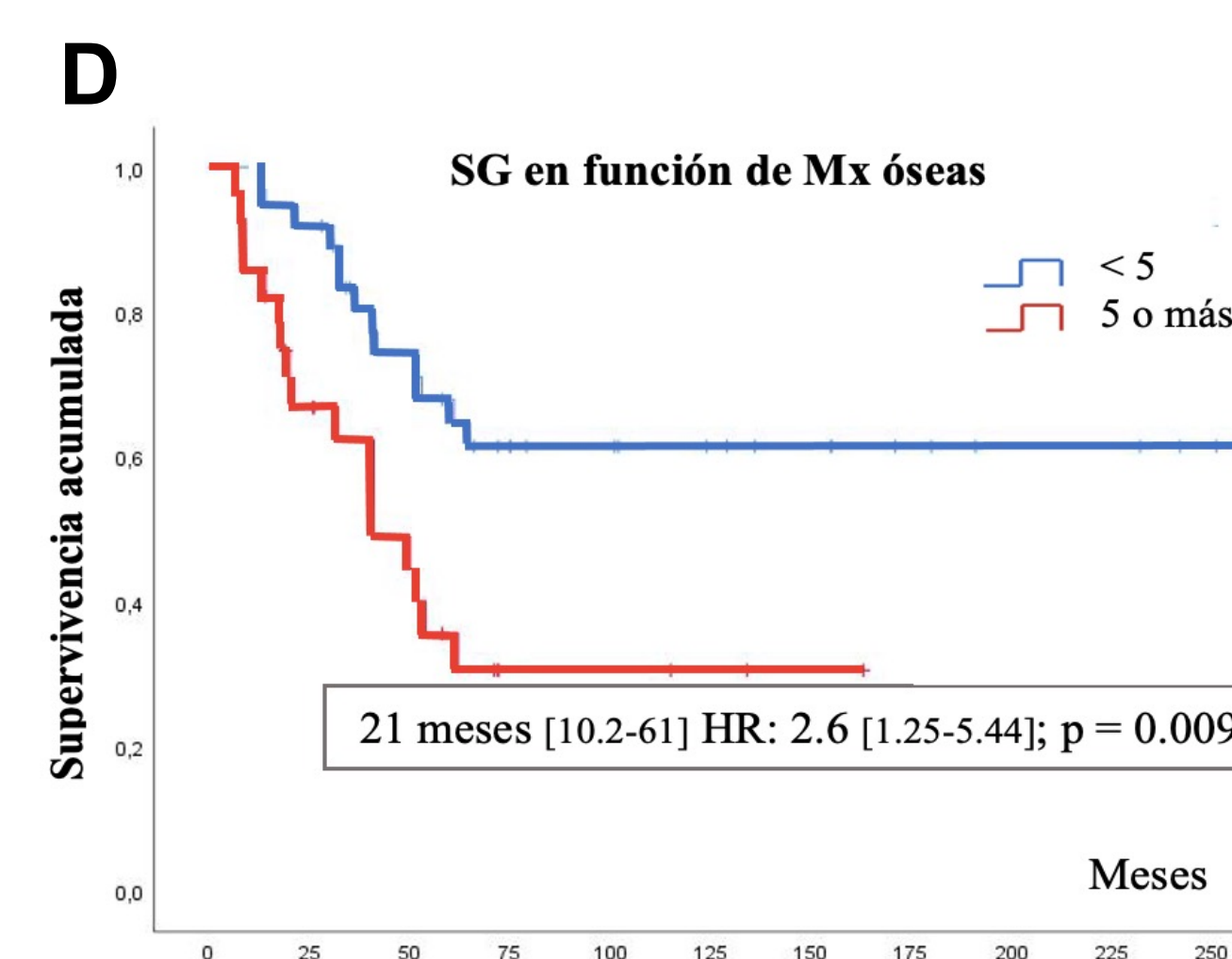
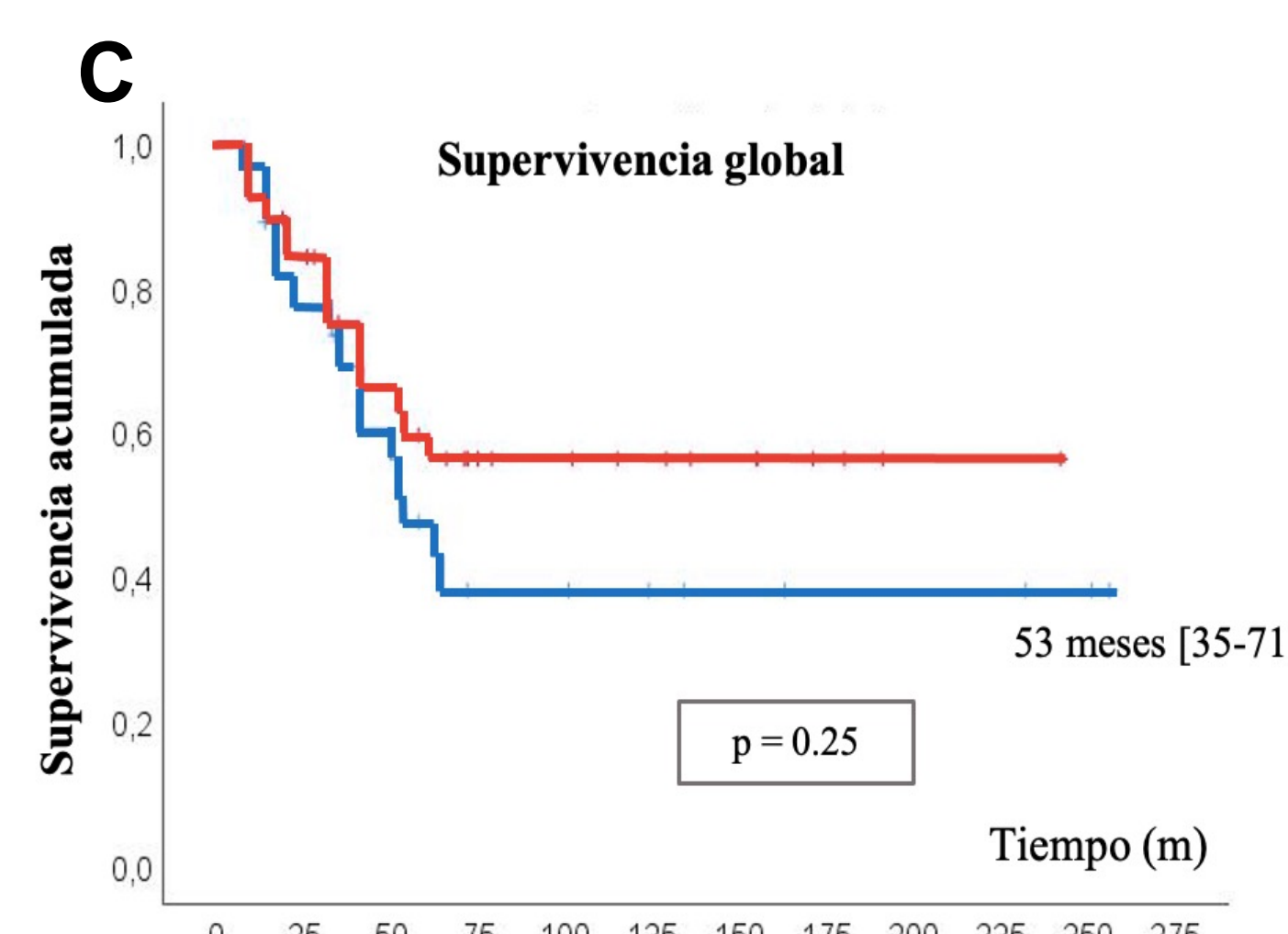
	APA n = 10 (38%)	AA n = 16 (62%)	TODOS n = 26 (100%)	p valor
Edad (años)	74 (71-81)	71 (64-75)	73 (67-77)	0.19
T de seguimiento	11 (7-12)	20 (12-35)	14 (11-31)	0.004
T hasta RC	11 (6-13)	14.5 (8-35)	12 (7-23)	0.02
T hasta la muerte	11 (7-13)	15 (12-31)	11 (6-13)	0.002
ETEV			0.56 [0.39-0.80]	0.03
No	10 (100%)	13 (81%)		
Si	0 (0%)	3 (19%)		
Arritmias			0.54 [0.37-0.80]	0.01
No	10 (100%)	12 (75%)		
Si	0 (0%)	4 (25%)		
IR			0.33 [0.18-0.58]	0.04
No	8 (80%)	16 (100%)		
Si	2 (20%)	0 (0%)		
DM			3 [0.2-31]	0.34
No	9 (90%)	12 (75%)		
Si	1 (10%)	4 (25%)		



Tiempo tras iniciar Antiandrógeno	Respuesta PSA90% APA vs AA [HR, (IC95%); p valor]
1 mes	6.5, (1.7-23.9); 0.005
3 mes	6.2, (1.8-20.4); 0.003
6 mes	8.9, (2.1-37.4); 0.003
9 mes	6.3, (1.2-33.6); 0.031
12 meses	6.9, (1.5-32.2); 0.013

	EZ N=36 (55%)	AA N=29 (46%)	TODOS N=65 (100%)	p valor
Edad (años)	66 (59-73)	70 (62-74)	66 (61-73)	0.18
T de seguimiento	75 (56-130)	100 (58-165)	81 (58-146)	0.20
T hasta Pr	13 (7-30)	16 (9-32)	16 (9-32)	0.16
T hasta muerte	59 (27-105)	50 (22-101)	52 (27-101)	0.5
LDH	179 (164-234)	192 (172-210)	185 (167-223)	0.4
ETEV			3.7 [1.1-13]	0.03
No	20 (60)	26 (90)		
Si	16 (40)	3 (10)		
Nº de Mx óseas			0.93 [0.39-2.23]	0.35
<5	24 (63)	13 (48)		
>5	14 (37)	14 (52)		
DM			0.4 [0.15-1.22]	0.1
No	20 (60)	15 (52)		
Si	16 (40)	14 (48)		

	SG HR[IC95%]	p valor	SLPr HR[IC95%]	p valor
Edad	1.08 [1.02-1.15]	0.004	1.09 [1.04-1.21]	0.006
PSA dco (ng/ml)	1.02 [1.01-1.03]	0.03	1.31 [1.20-1.53]	0.02
Gleason (≥ 8≤ 7)	4.08 [1.77-9.40]	0.001	4.12 [1.60-8.37]	0.001
TTO (EZ vs AA)	1.05 [0.50-2.47]	0.7	1.25 [0.38-2.47]	0.54
PSA 50% (no/sí)	4.3 [1.64-11.32]	0.003	0.85 [0.49-2.44]	0.69
LDH (≥ 250≤250)	3.27 [1.48-7.20]	0.003	1.75 [0.37-4.8]	0.35
Mx ósea (≥ 5<5)	2.62 [1.26-5.44]	0.009		



CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN METASTÁSICO

(A) Análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas en pacientes con CPRCm. (B) Regresión de Cox para SG y SLPr en pacientes con CPRCm. (C) Curvas de Kaplan-Meier valorando el SG y SLPr en pacientes con CPRCm en tratamiento con abiraterona o enzalutamida. (D) Curvas de Kaplan-Meier valorando el SG y SLPr en pacientes con CPRCm en función del nº de metástasis. (E) Curvas de Kaplan-Meier valorando el SG en pacientes con CPRCm en función de la disminución del PSA y los niveles de LDH.



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Código del protocolo: TFG/M 03/2023

Título: “Eficacia de los nuevos antiandrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible y en el cáncer de próstata resistente a castración no metastásico”

Versión/ fecha del protocolo: 17/04/2023

Promotor: UAH/HUPA

Investigador principal: Clara Pérez Peralta. Alumna 6º Medicina UAH.

Tutora: Dra. Ángeles Sanchís Bonet. F.E.A Servicio de Urología.

Tipo de estudio: Trabajo Fin de Grado Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad de Alcalá.

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA)**, tras la evaluación de la propuesta por los investigadores relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. El estudio se realiza mediante revisiones de las historias clínicas y/o bases de datos clínicas del hospital sin modificarlas y sin obtener información adicional de los pacientes.
2. El estudio se realiza con historias clínicas y/o bases de datos clínicas del hospital que pertenecen al cupo asistencial del tutor responsable, o bien cuenta con la autorización de otros médicos de cuyo cupo asistencial de pacientes se quieran extraer datos y/o del Jefe de Servicio o Sección correspondiente.
3. Los datos que se manejan son anónimos en origen, o están debidamente anonimizados o disociados, de tal modo que en las bases de datos de investigación no aparece ningún dato que permita identificar a los pacientes.
4. El alumno y el tutor se comprometen a respetar la normativa vigente en materia de protección de datos personales (LOPD 3/2018 y Reglamento Europeo 2016/679) y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, Básica de Autonomía del paciente, así como cuantas normas o instrucciones se hayan establecido en cada comunidad autónoma correspondiente a cada institución.
5. El alumno se compromete a mantener absoluta confidencialidad sobre los datos personales a los que tenga acceso en el proceso de extracción de la información.

Decide emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del estudio y considera eximido al alumno y su tutor de la petición de consentimiento informado habida cuenta que solo se utilizan datos disociados y, por tanto, queda al margen de lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos.

Lo que firmo en Alcalá de Henares, a 25 de abril de 2023.

Firmado: