



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:** EVALUACIÓN DE ABIRATERONA POSQUIMIOTERÁPICA EN  
CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

**Autoras:** Soraya Mora Romero, Gema Morcillo Espada

**DNI:** 46878687H, 05312734X

**Tutor:** Federico Tutau Gómez

**Convocatoria:** 30 de junio de 2015

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	página 3
2. INTRODUCCIÓN.....	página 4
3. OBJETIVO.....	página 9
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	página 9
5. RESULTADOS.....	página 10
6. DISCUSIÓN.....	página 16
7. CONCLUSIÓN.....	página 19
8. BIBLIOGRAFÍA.....	página 20

## RESUMEN

El **cáncer de próstata resistente a la castración metastático** (mCPRC) es una complicación de la patología inicial para la que solo se dispone de tratamientos que aumentan la supervivencia unos meses, pero no erradican la enfermedad. Un nuevo fármaco hormonal que inhibe la síntesis de testosterona de la cual se nutre el tumor es la abiraterona, aprobada en octubre de 2012 por la AEMPS. El objeto de este trabajo es evaluar el progreso de 8 pacientes con mCPRC que han sido tratados con abiraterona como segunda o tercera línea de tratamiento. Para ello se ha observado la progresión de la enfermedad y los efectos adversos que hayan podido tener lugar. Se apreció que los efectos adversos habían sido prácticamente inexistentes y solo en uno de los casos se tuvo que retirar el fármaco por la aparición de hepatotoxicidad. Para evaluar la efectividad del tratamiento se tuvo en cuenta principalmente la evolución de los niveles sanguíneos del antígeno prostático específico (PSA), un marcador tumoral empleado en el diagnóstico del cáncer de próstata. Únicamente en 1 de los 8 pacientes se lograron alcanzar niveles dentro de los límites normales del PSA. En 2 pacientes no se consiguió disminuir el PSA respecto al inicio. En uno de los pacientes el PSA estaba dentro de los límites y se evaluó el antígeno carcinoembrionario (CEA), otro marcador tumoral empleado en el diagnóstico de diversos tipos de cáncer. Todo lo anterior llevó a concluir que pese a que la abiraterona es un fármaco muy seguro y bien tolerado, no se pudo llegar a resultados concluyentes sobre la efectividad si bien se observó que la evolución del PSA no fue la esperada.

*Castration-resistant metastasis are one of the complications of prostate cancer, for which there only exist therapies that increase survival by some months but don't eradicate the disease. A new hormonal drug that inhibits the synthesis of testosterone- main growth factor in this tumors- is abiraterone, aproved in october of 2012 by the AEMPS. The goal of this research is to evaluate the progress of 8 patients with castration-resistant metastatic prostate cancer that have been treated using abiraterone as a second or third line of treatment. For this purpose we have evaluated the progression of the disease and the posible side effects that might have taken place. Side effects practically non-existent and only one patient did the drug have to be removed because of incipient hepatotoxicity. In*

*order to evaluate the effectiveness of the therapy we mainly evaluated the evolution of bloods levels of specific prostate antigen (SPA), a tumoral marker used in the diagnosis of prostate cancer. Only 1 out of 8 patients was a normal range SPA blood level reached. In 2 patients there was no evident SPA decrease from its initial levels. In one of the patients SPA was in normal range and the carcinoembryonic antigen (CEA) was evaluated, another tumoral marker used in the diagnosis of various cancer types. All the above brought us to the conclusion that, although abiraterone is well tolerated and safe drug, no concluding results could be shown about its effectiveness on prostate cancer, and that the evolution of SPA levels was not the expected one.*

## INTRODUCCIÓN

El **cáncer de próstata** es el segundo cáncer más frecuente en los hombres. La incidencia en España en 2012 era de 215.534 casos (alrededor de dos terceras partes en pacientes  $\geq$  65 años). Se estima que a lo largo de 2015 se diagnosticarán 27.853 casos de cáncer de próstata, con 5.481 fallecimientos y una prevalencia de 102.559 casos a 5 años<sup>1</sup>.

### **¿Qué es el cáncer de próstata?**

El cáncer de próstata es una enfermedad que ocurre cuando las células prostáticas se dividen de forma irregular y sin control, formándose una masa de tejido llamada neoplasia o tumor, que puede crecer de 3 maneras: crecimiento local, diseminación linfática y diseminación hematológica (dando lugar a metástasis óseas)<sup>1,2,3</sup>.

### **Síntomas**

Debido a la situación anatómica de la próstata, los síntomas afectan principalmente a la micción, pudiendo destacar: urgencia miccional, aumento en la frecuencia de la micción, disuria, nicturia, retardo en el inicio de la micción y disminución de la fuerza del chorro miccional o intermitencia del mismo, retención urinaria, goteo posmiccional y sensación de vaciamiento incompleto de la vejiga.

Existen algunos síntomas generales que suelen aparecer en las fases más avanzadas de la enfermedad, como son la pérdida de peso o apetito, dolor óseo localizado, anemia, edemas en los miembros inferiores e insuficiencia renal<sup>1</sup>.

### **Estadíos**

El sistema que se usa para su clasificación es el **TNM**, 3 siglas que hacen referencia a 3 aspectos de la enfermedad: la **T** hace referencia al tamaño del tumor, la **N** a la afectación de los ganglios linfáticos y la **M** a la afectación o no de otros órganos. En función de estos aspectos, el cáncer de próstata se agrupa en los siguientes estadios o fases:

- **Estadio I:** el cáncer no es palpable ni visible por medios diagnósticos.
- **Estadio II:** tumor palpable o visible que no traspasa la próstata.
- **Estadio III:** el cáncer sobrepasa la cápsula prostática y afecta a los tejidos periprostáticos como las vesículas seminales.
- **Estadio IV:** el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otras partes del organismo.

La agresividad de las células tumorales se clasifica mediante el **sistema Gleason**. Este sistema valora el aspecto y distribución que las células tumorales presentan al microscopio, clasificándolas desde 2 (mínimo) a 10 (máximo). Hasta 6 se consideran los tumores menos agresivos, un valor de 7 se considera intermedio y del 8 al 10 los más agresivos<sup>1</sup>.

### **Tratamiento**

El tratamiento dependerá fundamentalmente de la etapa en la que se encuentre la enfermedad. Si se trata de un cáncer de próstata localizado se contempla como indicación terapéutica la prostatectomía y la radioterapia<sup>2,4</sup>. En los pacientes con enfermedad avanzada o agresiva se han mejorado los resultados aplicando un tratamiento hormonal, neoadyuvante o adyuvante a la cirugía y/o radioterapia mediante agonistas LH-RH, antiandrógenos o ambos. Si existe enfermedad metastásica, el tratamiento se fundamenta en la supresión de la producción de andrógenos mediante análogos de la LH-RH que producen una castración química. Con este tratamiento hormonal se consiguen

remisiones temporales con una media de 2-3 años, pero puede llegar un momento en el que el tratamiento deje de ser efectivo debido a la adaptación de las células tumorales a la deprivación androgénica generando por sí mismas testosterona y sensibilizando los receptores androgénicos. Cuando la enfermedad llega a esta fase, se denomina Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)<sup>2,5</sup>.

En estos casos es frecuente que aparezcan metástasis, principalmente óseas. Hasta hace unos años, en estos pacientes la terapéutica de elección era la quimioterapia con docetaxel + prednisona en régimen trisemanal. Docetaxel es un taxano citostático que actúa inhibiendo a la tubulina<sup>6,7</sup>. Posterior a docetaxel, ha tenido lugar la aprobación de nuevos agentes antitumorales<sup>2,6</sup> como:

- **Enzalutamida** → agente hormonal antagonista del receptor androgénico.
- **Abiraterona** → fármaco central de nuestro trabajo. Es un agente hormonal inhibidor de las enzimas CYP-17.
- **Cabazitaxel** → taxano citostático de nueva generación que a diferencia de Docetaxel no es sustrato para la gp-P.
- **Radium 223** → es un radiofármaco emisor de partículas alfa que se comporta de forma similar al calcio y actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas.

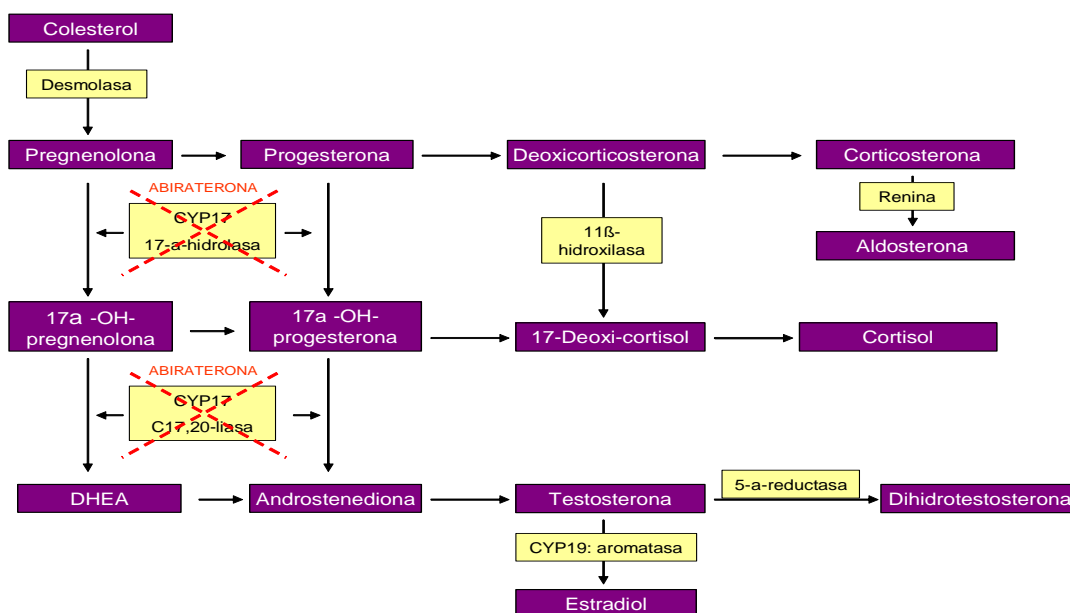
Todos ellos han cambiado el panorama terapéutico del CPRC metastático, demostrando ser capaces de aumentar la supervivencia global.

El uso de la hormonoterapia se justifica ya que las células tumorales se vuelven resistentes a la castración, pero esto no quiere decir que sean hormono-resistentes. En el CPRC con tratamiento de deprivación androgénica se anula la producción de andrógenos en los testículos, pero además existen otras fuentes secundarias de producción de andrógenos como la glándula suprarrenal o las propias células tumorales. Esto se traduce en un incremento de la concentración intratumoral de andrógenos que puede llegar a ser superior a las concentraciones en sangre. Varios estudios demuestran que niveles intraprostáticos de testosterona y dehidroandrosterona solo disminuyen en un 25%

respecto a los niveles anteriores al tratamiento de privación androgénica, lo cual demuestra que en las células prostáticas se mantiene la síntesis de andrógenos a pesar del tratamiento hormonal a este nivel<sup>2</sup>. Existen varios mecanismos que permiten el mantenimiento de estos niveles altos de andrógenos, uno de ellos es mediante la síntesis intratumoral de los mismos desde substratos como colesterol y progesterona sintetizados en la glándula adrenal. Varios estudios realizados indican que las principales enzimas que permiten esta síntesis son la CYP11 y la CYP17, que se mantienen en niveles mayores en casos resistentes a la castración. Uno de los fármacos inhibidor de la CYP17 era el ketoconazol, cuyo uso quedó restringido por la FDA en 2013 debido al grave riesgo de daño hepático, disfunción de glándula adrenal y numerosas interacciones farmacológicas. La búsqueda de nuevos fármacos que actúen en esta línea llevó a la identificación de la abiraterona<sup>2</sup>.

## **ABIRATERONA**

Es un fármaco inhibidor irreversible, potente y muy selectivo de la CYP17, tanto de su forma 17-alfa-hidroxilasa como de C-17,20-liasa. La inhibición de estas enzimas provoca una disminución de los niveles de hormonas masculinas que estimulan el crecimiento del cáncer de próstata<sup>5,6,8</sup>.



Fue aprobada en 2012 por la EMA, a día de hoy, se halla aprobada en CPRC, tanto en fase post-QT como en la fase pre-QT<sup>2,8</sup> para:

- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que no han recibido quimioterapia previa.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

El tratamiento se realiza con acetato de abiraterona, su forma oral, con una dosis de 1000 mg (4 comprimidos) al día, asociada a prednisona 10 mg/día que interviene en la mitigación de alguno de sus efectos adversos, principalmente hipopotasemia, edema e hipertensión<sup>5,8,10</sup>.

Debe administrarse evitando la ingesta de alimentos dos horas antes de la toma y una hora después. Esto se justifica debido a su farmacocinética, pues aumenta hasta en 10 veces la absorción y por tanto la exposición sistémica al fármaco al administrarlo con alimentos. Si se olvida una dosis diaria de abiraterona, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales<sup>5,8</sup>. El tratamiento tendrá una duración mínima de 12 semanas y se mantendrá hasta evidencia de nueva progresión o toxicidad que recomiende su retirada.

Es importante resaltar la posible toxicidad de este fármaco, destacando su hepatotoxicidad y alteraciones en los niveles de mineralocorticoides. Respecto a la hepatotoxicidad, la abiraterona puede producir una elevación de las transaminasas aumentando sus niveles 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, en estos casos se debe suspender el tratamiento de forma inmediata. Por otro lado, produce un incremento de los niveles de la hormona adenocorticotropa (ACTH) por retroalimentación negativa, de manera que su acción farmacológica produce un incremento de los esteroides situados en un nivel anterior a la enzima inhibida, como la corticosterona, deoxicorticosterona y la aldosterona. Esto provoca un exceso mineralocorticoide que puede cursar con hipopotasemia, retención de líquidos e hipertensión<sup>5,10</sup>.

Por lo tanto, es conveniente monitorizar una vez al mes la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con abiraterona, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente  $\geq 4,0$  mM<sup>5</sup>.

En cuanto a los pacientes que presenten hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento se debe reanudar cuando los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto<sup>5,10</sup>.

## OBJETIVO

El objetivo es evaluar los resultados de abiraterona en pacientes del hospital con cáncer de próstata resistente a castración que previamente recibieron tratamiento quimioterápico. Es un estudio retrospectivo en el que se analiza si los resultados obtenidos en la práctica clínica de abiraterona como tratamiento posquimioterapia de mCPRC en el Hospital del Henares se corresponden con los resultados de abiraterona en el ensayo clínico COU-AA-301. Éste se llevó a cabo en pacientes con mCPRC tratados con abiraterona + prednisona frente al grupo control, tratados con placebo + prednisona.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con este objetivo, se llevó a cabo una búsqueda en la aplicación de Pacientes Externos en el programa informático Farmatools® (Dominion) de los pacientes que habían sido tratados con abiraterona desde su aprobación hasta febrero de 2015. Posteriormente, se hizo una revisión de las historias clínicas en el programa Selene®, de las cuales se recogieron las variables más útiles para llevar a cabo el estudio comparativo: duración del tratamiento, evolución del PSA, transaminasas y potasio, líneas de tratamiento previas y

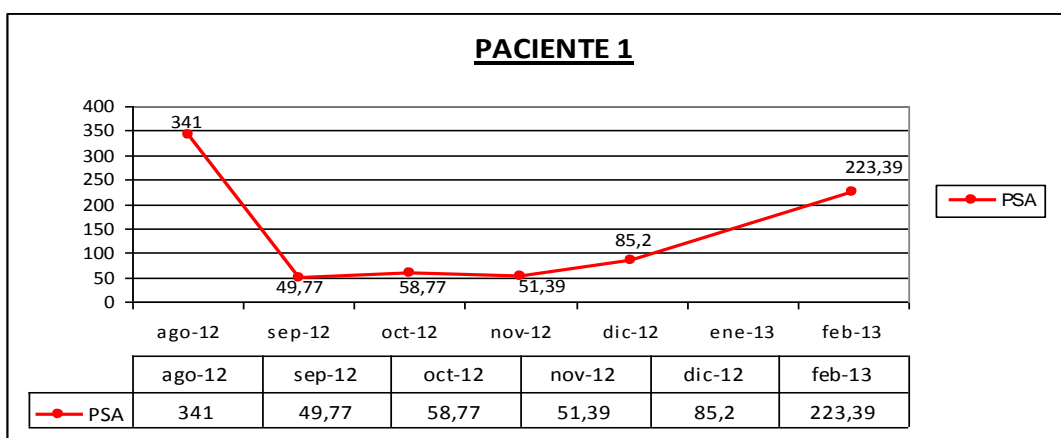
dolor. Para ello, se realizó una revisión del ensayo COU-AA-301<sup>4,9,11</sup>, publicado en septiembre de 2012. Los criterios de inclusión de este ensayo fueron: cáncer de próstata confirmado, tratamiento previo con docetaxel, dos incrementos consecutivos de PSA o evidencia radiográfica de evolución de la enfermedad en los tejidos blandos o huesos y un ECOG igual o menor a 2; mientras que los criterios de exclusión fueron unos niveles anormales de aminotransferasas, metástasis hepáticas, enfermedad hepática viral o crónica, hipertensión no controlada, disfunción pituitaria o adrenal, enfermedad cardíaca y terapia previa con ketoconazol. En cuanto a las variables estudiadas en el ensayo clínico, cabe mencionar que la variable principal de interés es la media de supervivencia global, sin embargo en nuestro estudio no pudo ser calculada ya que solo se conocía la fecha exacta de fallecimiento de dos de los pacientes. Las variables secundarias del ensayo clínico son: tiempo a la progresión del PSA, respuesta del PSA y la supervivencia libre de progresión radiográfica (tiempo a la progresión radiográfica de la enfermedad en los tejidos blandos).

## **RESULTADOS**

Los resultados se obtuvieron de 8 pacientes tratados con abiraterona en régimen posquimioterapia tras docetaxel. En éstos, la media de número de ciclos con docetaxel fue de 8,8 meses y la media de meses de tratamiento con abiraterona de 6,7. El tiempo a la progresión del PSA (tiempo hasta el incremento del 25% sobre el valor mas bajo del PSA) fue de 3,3 meses y la respuesta del PSA (porcentaje de pacientes con una disminución igual o superior al 50% sobre el PSA base) fue de 66,7%. En cuanto a la mediana de supervivencia global no se pudo calcular ya que solo se conocía la fecha exacta de fallecimiento de 2 de los 8 pacientes. Respecto a los resultados en seguridad, en uno de los pacientes se observó una elevación de las transaminasas lo cual era indicativo de hepatotoxicidad y en otro paciente se halló un ligero descenso de los niveles sanguíneos de potasio. A continuación, se muestra la evolución individual de cada uno de los pacientes:

## **PACIENTE 1**

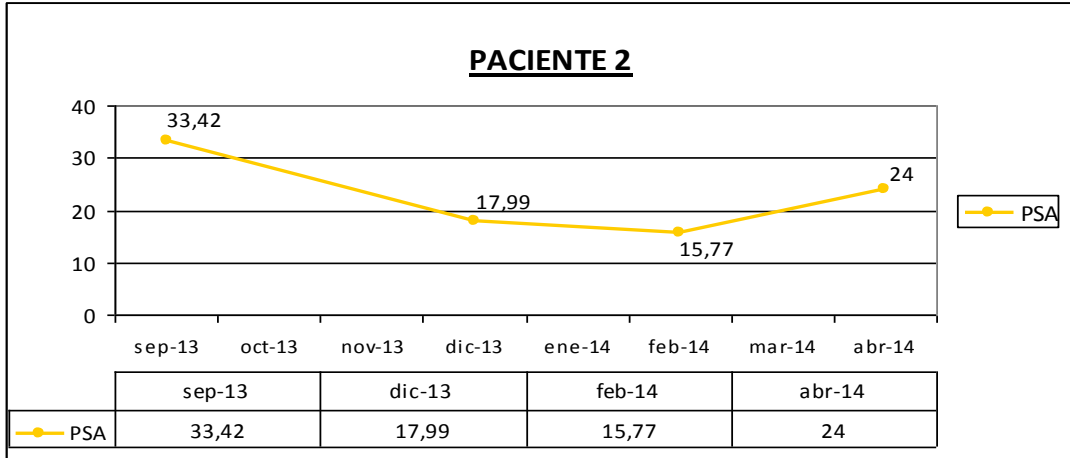
Varón de 65 años diagnosticado en mayo de 2010 de cáncer de próstata hormono-refractario con metástasis ganglionar y ósea. Tras 11 ciclos de docetaxel, en julio de 2012 se suspende ya que el PSA estaba en aumento. En agosto del mismo año comienza el tratamiento de segunda línea con abiraterona. El paciente presenta una buena tolerancia, no existen reacciones adversas y las analíticas son normales. Durante el tratamiento con abiraterona se realizan varios TAC donde se observa progresión de la afectación metastásica ósea que cursa con dolor. En total recibe 7 ciclos de abiraterona, con la siguiente evolución del PSA:



Finalmente, en marzo, ante una progresión bioquímica, ganglionar y ósea el facultativo decide retirar el tratamiento y dar cuidados paliativos. Se desconoce la fecha de fallecimiento del paciente.

## **PACIENTE 2**

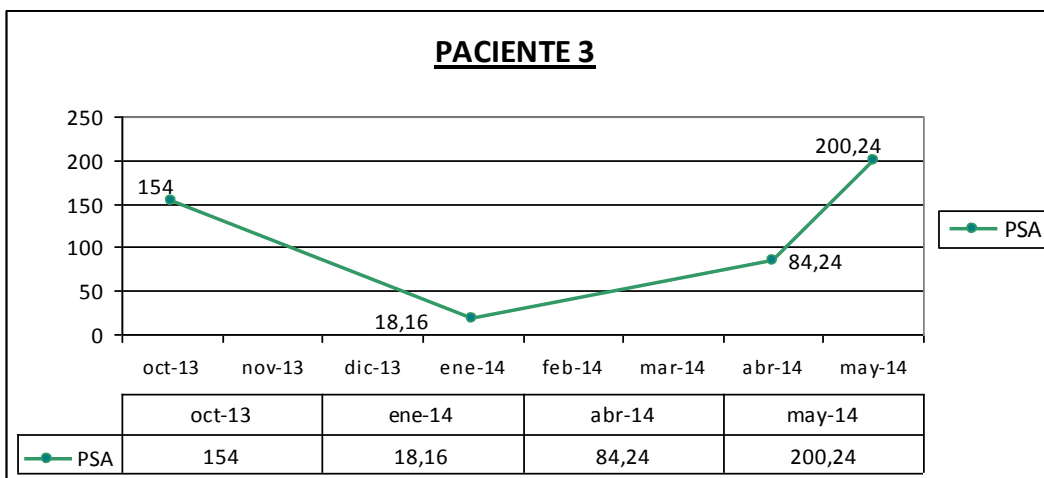
Varón de 77 años con adenocarcinoma de próstata Gleason 7 diagnosticado en octubre de 2012. Tras 7 ciclos de docetaxel se inicia segunda línea con abiraterona en septiembre de 2013. Durante el tratamiento las analíticas son normales a excepción del PSA. En abril se realiza un TAC que muestra progresión de las adenopatías y un nódulo pulmonar de nueva aparición sugestivo de una afectación metastásica. La evolución del PSA fue la siguiente:



Finalmente, pese a encontrarse bien con un ECOG igual a 1, ya que el PSA sigue en aumento, en mayo de 2013 se suspende abiraterona tras 7 ciclos. En febrero de 2015 la familia informa de su fallecimiento.

**PACIENTE 3**

Varón de 67 años diagnosticado en junio de 2013 de adenocarcinoma de próstata estadio IV hormonorrefractario con afectación ósea, hepática y mediastínica. Tras 5 ciclos con docetaxel, se suspende el tratamiento. En octubre inicia abiraterona. En los siguientes meses el paciente presenta buena tolerancia al fármaco, no refiere dolor y los parámetros analíticos, a excepción del PSA, son normales. En abril de 2014 se realiza un TAC que muestra una afectación metastásica ósea. En total recibe 7 ciclos de abiraterona, con la siguiente evolución del PSA:



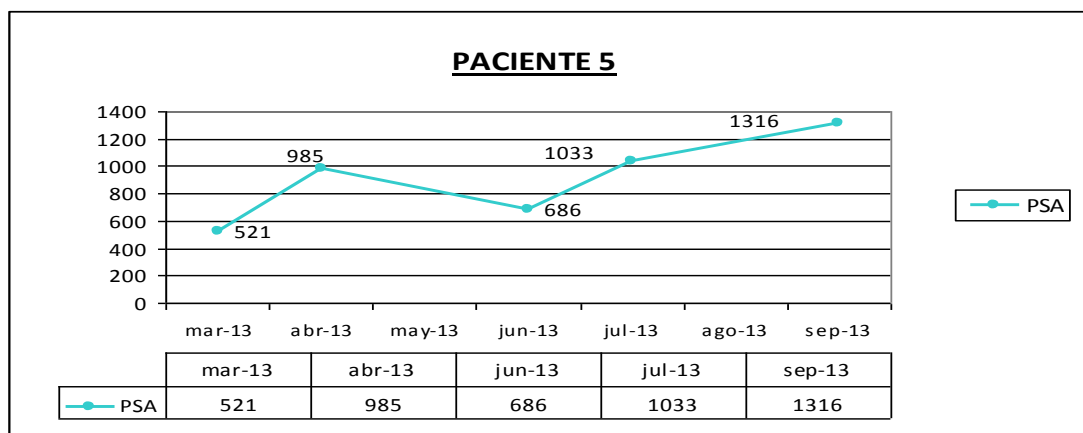
Debido a que en mayo de 2014, el PSA continúa en progresión, el facultativo decide suspender abiraterona y pasar a tratamiento de tercera línea con cabazitaxel.

#### **PACIENTE 4**

Varón de 66 años diagnosticado en 2002 de adenocarcinoma de próstata hormono-refractario con afectación ósea. Se suspende docetaxel tras 12 ciclos en marzo de 2012 y en octubre de ese mismo año se inicia tratamiento con abiraterona. El PSA antes de comenzar con el fármaco es de 196,97. A los 15 días acude a control y se realiza una analítica en la que se aprecian niveles elevados de bilirrubina y de la transaminasa GPT, con valores de 1,4 mg/dl (0.3 - 1.2) y 62 U/L (0.0 - 41.0) respectivamente. Esto denota una alteración de la función hepática, consecuencia de la hepatotoxicidad del fármaco. Por ello se decide suspender el tratamiento con abiraterona.

#### **PACIENTE 5**

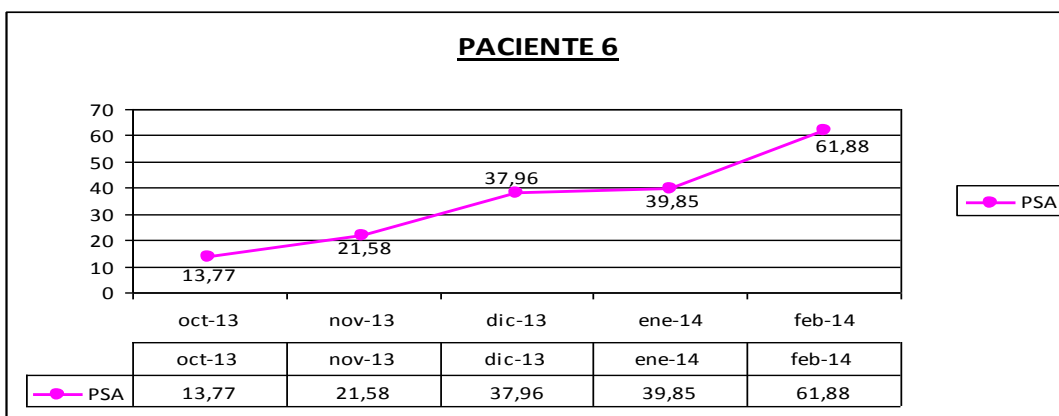
Varón de 78 años diagnosticado en enero de 2010 de adenocarcinoma de próstata estadio IV con múltiples metástasis óseas que cursan con dolor. Tras recibir 6 ciclos de docetaxel y, posteriormente 11 ciclos de mitoxantrona, comienza tratamiento de tercera línea con abiraterona en marzo de 2013. Durante el tiempo que es tratado con abiraterona, el paciente refiere una mejoría del dolor óseo; sin embargo, el PSA se mantiene en aumento, como se muestra en la siguiente gráfica:



Finalmente, tras recibir 8 ciclos de abiraterona, el paciente fallece en octubre de 2013.

## **PACIENTE 6**

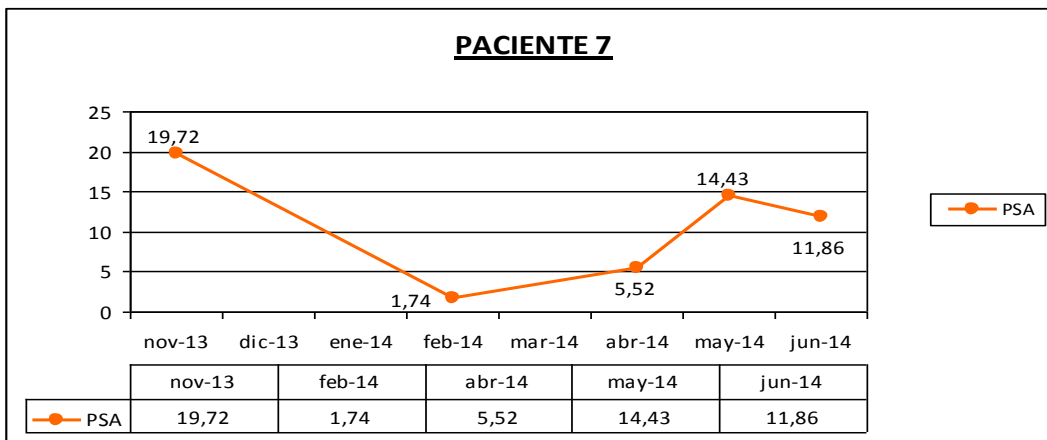
Varón de 72 años diagnosticado en octubre de 2012 de adenocarcinoma de próstata hormonorrefractario estadio IV, Gleason 10 con afectación ganglionar y ósea. Tras 11 ciclos con docetaxel, en octubre de 2013 inicia abiraterona manteniendo el tratamiento durante 7 meses. El paciente presenta una buena tolerancia al fármaco, sin reacciones adversas, no refiere dolor óseo y su estado general es bueno. La evolución del PSA es la siguiente:



El paciente fallece en octubre de 2014.

## **PACIENTE 7**

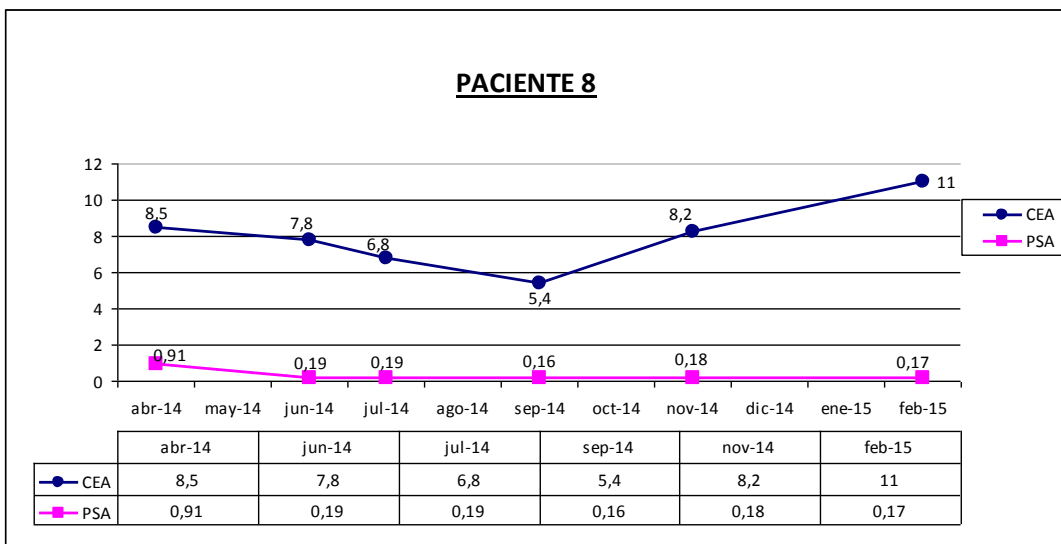
Varón de 73 años diagnosticado en julio de 2009 de adenocarcinoma de próstata thormonorrefractario con Gleason 7. Tras 10 ciclos con docetaxel, inicia abiraterona en noviembre de 2013 y se mantiene el tratamiento durante 8 meses.



Presenta una buena tolerancia al fármaco, pero refiere una ligera hipopotasemia a partir del sexto mes de tratamiento. Un TAC realizado en mayo de 2014 revela un aumento de tamaño de la masa prostática y múltiples adenopatías, por lo que se suspende el tratamiento.

### **PACIENTE 8**

Varón de 66 años, diagnosticado en abril de 2008 de adenocarcinoma de próstata estadio IV de Gleason 8 con metástasis óseas. En mayo de 2013 se aprecian metástasis pulmonares múltiples, además de las óseas ya diagnosticadas. Tras 8 ciclos con docetaxel, se observa progresión de las lesiones pulmonares y estabilización de la afectación ósea. Recibe tratamiento con abiraterona durante 10 meses. Durante el tratamiento con abiraterona, el paciente presenta una buena tolerancia al fármaco, no aparecen reacciones adversas y en los TAC se aprecia una mejoría radiológica de la afectación pulmonar con estabilidad de la afectación ósea. En los análisis el PSA normal por lo que se decide medir el CEA que presenta la siguiente evolución:



### Valoración de la efectividad

Se realiza un estudio comparativo de los resultados obtenidos en los pacientes frente al ensayo clínico COU-AA-301 que evalúa la eficacia y seguridad del fármaco. Todos los pacientes estudiados cumplen tanto los criterios de inclusión como los de exclusión a excepción del paciente 3, que cumple con los criterios de inclusión y no así con los de exclusión, ya que presenta metástasis hepática al inicio del tratamiento. Como ya se mencionó anteriormente, no se pudo estudiar la variable principal de interés (media de supervivencia global), por lo que comparamos nuestros resultados con las variables secundarias del ensayo clínico (tiempo a la progresión del PSA, respuesta del PSA y supervivencia libre de progresión radiográfica).

Respecto al tiempo a la progresión del PSA (TTPP), en nuestro estudio la media es de 3,3 meses hasta el incremento de un 25% respecto al PSA basal, frente al resultado de 8,5 meses del ensayo clínico. En este punto observamos que, en cuanto a este parámetro, la efectividad obtenida en nuestros pacientes es mucho menor que la esperada. Además únicamente en 1 de los 8 pacientes se lograron alcanzar niveles dentro de los límites normales del PSA y en 2 pacientes no se consiguió disminuir el PSA respecto al inicio.

En cuanto la respuesta del PSA, en nuestro estudio en un 66,7% de los pacientes se consigue un descenso del 50% del PSA respecto al valor basal. En el ensayo este parámetro es 29,5%, por lo que respecto a esta variable, la efectividad obtenida en el estudio es mayor que la esperada. La supervivencia libre de progresión radiográfica es un parámetro que no hemos podido evaluar ya que no existían datos suficientes para poder calcularlo.

Además, en el ensayo clínico se estudia la eficacia en función de otros parámetros como los meses de exposición a docetaxel, número de líneas de quimioterapia previas, enfermedad visceral al inicio del tratamiento y PSA pre-tratamiento respecto a la mediana. En el ensayo la **media de exposición a docetaxel** es de 5,3 meses y se aprecia que en los pacientes con una exposición a docetaxel de más de 3 meses la eficacia es mayor comparado con los pacientes que tuvieron una exposición menor a 3 meses. En

nuestro caso, la media es de 8,8 meses y todos los pacientes reciben docetaxel durante más de 3 meses; no obstante, no apreciamos que exista relación entre un mayor tiempo de exposición y una mejor evolución. Respecto al **número de líneas de quimioterapia previas**, en el ensayo se observa una menor eficacia cuando se usa abiraterona en tercera línea que cuando se usa en segunda. En nuestro estudio, el paciente 5 recibe el tratamiento en tercera línea (posterior a docetaxel y mitoxantrona) y se observa una peor respuesta respecto a los que lo reciben en segunda línea; sin embargo, este dato aislado no permite obtener ninguna conclusión. En los pacientes con enfermedad visceral al inicio del ensayo, el fármaco presenta una menor eficacia. En los pacientes con enfermedad visceral al inicio de nuestro estudio (paciente 3: metástasis hepática, paciente 8: metástasis pulmonar) no podemos afirmar con seguridad que su evolución sea mejor o peor que en el resto de los pacientes. Por último, haciendo referencia al **PSA pre-tratamiento respecto a la mediana**, en el ensayo se observa que el fármaco es más eficaz cuando el PSA pre-tratamiento se encuentra por encima de la mediana que cuando se encuentra por debajo. En nuestro caso, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos. En general, en términos de efectividad solo podemos comparar el valor del PSA en este sentido, y observamos que los pacientes de nuestro estudio responden peor al fármaco. Esto puede ser debido en parte a que la media de PSA basal en los pacientes del ensayo clínico es de 27, mientras que en nuestro estudio es de 183, lo cual indica que los pacientes de nuestro estudio, a priori, parten de un peor estado basal respecto a los pacientes del ensayo.

### **Valoración de la seguridad**

En las entrevistas realizadas durante el control del tratamiento, los pacientes refieren una mayor conformidad en relación a los anteriores tratamientos que habían recibido, ya que abiraterona se administra por vía oral en el domicilio lo que supone una mayor comodidad para el paciente. Además la tolerancia al fármaco es muy buena, siendo los efectos adversos leves. En nuestro estudio, a excepción del paciente 7 que refiere una ligera hipopotasemia, el resto de pacientes no refieren ningún tipo de efecto adverso. Sin embargo, en el ensayo se observó la aparición de un mayor número de efectos adversos,

principalmente edema (33%) e hipopotasemia (18%). Respecto a la toxicidad del fármaco, solo uno de los pacientes (paciente 4) de nuestro estudio presentó hepatotoxicidad, mientras que en el ensayo clínico un 4% de los pacientes presentó hepatotoxicidad  $\geq$  al grado 3.

### Valoración del coste

Cabe mencionar el impacto económico que presenta el fármaco en el Hospital del Henares, en el cual llevamos a cabo este estudio. En la tabla II se calcula el coste del tratamiento con abiraterona considerando los datos recogidos en la ficha técnica (tabla I):

<b>Pauta posológica</b>	<b>Coste/día/paciente</b>	<b>Coste/paciente/ciclo 30 días</b>	<b>Coste total/paciente (8 ciclos)</b>
1000 mg/24 h	104,83 €	3.144,9 €	25.159,2 €

Tabla I

<b>Período</b>	<b>Nº pacientes en régimen posquimioterapia</b>	<b>Total de ciclos</b>	<b>Coste total</b>
Agosto 2012- Febrero 2015	8	47	147.810,3 €

Tabla II

En el estudio realizado hemos encontrado las siguientes **limitaciones**:

- **Falta de resultados en salud:** debido a la carencia de datos como PSA mensual, resultados radiográficos, ECOG... que no fueron recogidos por los facultativos. Además, no se pudo evaluar la principal variable de interés del ensayo clínico (media de supervivencia global) ya que se desconocía la fecha de fallecimiento de la mayoría de los pacientes y no se ha tenido acceso a ese dato por ningún otro medio. Este es un problema frecuente a la hora de evaluar los resultados de un medicamento que debería tenerse en cuenta en el futuro.

- **Tamaño muestral pequeño:** contamos únicamente con 8 pacientes que habían sido tratados con abiraterona. Esto supuso una limitación dado que había que compararlo con un ensayo realizado con un tamaño muestral mucho más elevado. Además, fue difícil llegar a conclusiones relevantes en evaluación de reacciones adversas, de la evolución en pacientes con enfermedad visceral...etc.

## CONCLUSIÓN

Por todo lo anteriormente dicho, nos ha sido muy complicado llegar a una conclusión sobre efectividad y seguridad del fármaco en la práctica clínica. Respecto a la efectividad, con los resultados con los que contamos, no parece que se hayan alcanzado los resultados esperados teniendo en cuenta los obtenidos en el ensayo clínico. En cuanto a la seguridad, sí que podemos decir que se trata de un fármaco bien tolerado y seguro que no produce reacciones adversas significativas. Dado que se trata de una enfermedad con una alta incidencia y mortalidad elevada, se debería seguir investigando sobre posibles tratamientos alternativos en un futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española Contra el Cáncer. Disponible en: (<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/cancerdeprostata.aspx>).
2. González Larriba, JL. Monografías de Oncología Médica 2012: Cáncer de próstata.
3. Universidad de Nueva York. Disponible en: ([www.med.nyu.edu](http://www.med.nyu.edu))
4. Agencia Valenciana de la Salud. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Disponible en: ([http://www.san.gva.es/documents/152919/157905/Informe\\_tecnico\\_ABIRATERONA\\_CA\\_BAZITAXEL\\_CANCER\\_DE\\_PROSTATA\\_METASTASICO\\_HORMONO\\_RESISTENTE.PDF](http://www.san.gva.es/documents/152919/157905/Informe_tecnico_ABIRATERONA_CA_BAZITAXEL_CANCER_DE_PROSTATA_METASTASICO_HORMONO_RESISTENTE.PDF))
5. Arrabal Martín, M. Artilés Hernández, JL. Cabo Ripoll, M. Protocolo de actuación en Pacientes con Cáncer de Próstata resistente a la castración. Asociación Española de Urología. 2014.
6. Medimecum 2013: Guía de Terapia Farmacológica. Ed: Adis.
7. Ficha técnica de Taxotere®(docetaxel). Disponible en: ([http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf))
8. Ficha técnica de Zytiga® (abiraterona). Disponible en: ([http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf))
9. Álvaro Pinto Marín. Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz (Madrid). Curso SOGUG: cáncer de próstata, vejiga y tumores germinales: ([http://www.sogug.com/sites/default/files/archivo/imagenes/12presentacion\\_drp\\_into.pdf](http://www.sogug.com/sites/default/files/archivo/imagenes/12presentacion_drp_into.pdf))
10. Hospital Universitario La Fé (Valencia). Comisión de Farmacia y Terapéutica: Abiraterona. Disponible en: (<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/boletin/html/patolprostata/PatolProstata08.html>)
11. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011.

