



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

POSGRADO EN UROLOGÍA

**"EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN TRATADOS CON ENZALUTAMIDA EN EL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE"**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA:

DR. GUTIÉRREZ ROJAS EUGENIO

ASESOR DE TESIS:

DR. ALÍAS MELGAR ALEJANDRO

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN DE CIRUGÍA DEL

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE DECLARATORIA DE ORIGINALIDAD

El trabajo de investigación presentado a continuación ha sido aprobado y no ha sido aceptado o empleado para el otorgamiento del título o grado diferente o adicional al actual.

La tesis es producto de las investigaciones del autor, exceptuando las fuentes de información consultadas donde se indican respectivamente.

El autor otorga su consentimiento para la reproducción del documento con el fin del intercambio bibliotecario siempre y cuando se indique la fuente.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:

A mis papás y hermano quienes han sido partícipes de mi formación en cada etapa de la vida y que con su apoyo he logrado culminar con mi formación profesional.

A mi tía Paty y Jorge quienes me han brindado su apoyo incondicional a lo largo de la vida.

A mis compañeros de generación David, Ítalo y Mario, con quienes aprendí de la vida y la profesión a lo largo de estos años.

Al Dr. Alejandro Alías Melgar quien además de ser mi asesor de tesis me ha brindado su apoyo y guía tanto en la profesión como la vida, Dr. Roberto Cortez Betancourt por su soporte a lo largo de estos años y permitirme formar parte del servicio, el Dr. Efrén Yaber, Dr. Erick Trujillo, Dr. Eduardo Ordoñez, Dr. Fernando Carreño y Dr. Cuauhtémoc Díaz por todas las enseñanzas durante mi formación.

**“EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN TRATADOS CON ENZALUTAMIDA EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE”**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

DR. ROBERTO CORTEZ BETANCOURT

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO UROLOGÍA UNAM

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

I.S.S.S.T.E

DR. ALÍAS MELGAR ALEJANDRO

ASESOR DE TESIS

DR. GUTIÉRREZ ROJAS EUGENIO

RESIDENTE DEL SERVICIO DE UROLOGÍA

REGISTRO 268.2021

ÍNDICE:

1. Título.....	6
2. Resumen.....	7
3. Abreviaciones.....	9
4. Introducción.....	10
5. Antecedentes.....	14
6. Planteamiento del problema	27
7. Justificación.....	29
8. Objetivos.....	31
9. Metodología	32
10. Resultados.....	38
11. Discusión.....	43
12. Conclusión.....	48
13. Bibliografía.....	50

**“EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN TRATADOS CON
ENZALUTAMIDA EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE”**

2. RESUMEN:

Introducción: Enzalutamida es un fármaco perteneciente a las “nuevas terapias hormonales”, caracterizado por inhibir la señalización del receptor de andrógenos. Es distinto a los antiandrógenos actualmente disponibles, pues actúa en tres niveles, inhibiendo la translocación nuclear del receptor de andrógenos, la unión al DNA y el reclutamiento del coactivador, por ende bloqueando la síntesis de andrógenos por las glándulas suprarrenales, testículos y dentro del tumor prostático. Actualmente cuenta con varias indicaciones terapéuticas, las cuales son: cáncer de próstata metastásico hormonosensible (mHSPC), cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nmCRPC) y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC); siendo esta última el objeto de estudio de esta investigación. Su uso se recomienda en pacientes con buen estado funcional, sintomáticos o asintomáticos, previo o posterior al uso de docetaxel. En este estudio, se evaluó la evolución clínica y bioquímica de los pacientes con mCRPC tratados con Enzalutamida mas terapia de deprivación androgénica (ADT), para de esta manera describir la evolución de este grupo de población en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Objetivo: Evaluar la evolución clínica y supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la Castración en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE, que recibieron tratamiento con Enzalutamida mas ADT.

Metodología: Se trata de un estudio analítico de cohorte retrospectiva, donde se incluyeron pacientes masculinos mayores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a la castración, que hayan recibido tratamiento con Enzalutamida más ADT derechohabientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE. Se evaluó la supervivencia global, y se registró la progresión bioquímica y radiográfica de acuerdo a los criterios RECIST y PCWG2. El análisis de supervivencia se realizó con el estimador de Kaplan-Meier, con el uso de regresión de Cox para el análisis multivariado y evaluar covariables. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizara con el programa estadístico STATA versión 14.0 para Windows.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes con una mediana de edad fue de 74 años, de los cuales el 75% con un Gleason > 8, y la mayoría en el estrado de riesgo alto. La respuesta al PSA igual o mayor a 50% fue del 87.5% y de progresión radiográfica 41.66%. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 22.7 meses, con una SG: 33.6 meses (IC 95% 21.6 – 48.3). La SLP_r reportada fue de 20.6 meses (IC 95% 11.8 – 29.4) y la SLP_b de 19.5 meses (IC 95% 8.4 – 22.4). El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de una siguiente línea fue de 38.7 meses.

Conclusiones. Enzalutamida más ADT pertenece a una nueva generación de fármacos denominados “nueva terapia hormonal”, que se ha empleado en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE, en sus diferentes modalidades de tratamiento, con su indicación principal en pacientes con mCRPC. Ha demostrado tener un efecto benéfico en la SG y SLP, resultados que coinciden con los estudios más actuales en la literatura internacional. A pesar de ser un medicamento de costo elevado, los resultados a largo plazo, con prolongación del tiempo a la progresión clínica o el tiempo para el uso de otra línea de tratamiento, generan una disminución en los costos que estos pacientes proyectan a las instituciones públicas al progresar la enfermedad, o presentarse eventos óseos que ameriten manejo, así mismo, representa una mejor opción para pacientes que presentan comorbilidades importantes comparado con otras NHT.

Palabras clave: *Enzalutamida, Cáncer de Próstata, Metastásico, Resistencia a la Castración.*

3. ABREVIACIONES:

NHT: Nueva terapia hormonal

mHSPC: Cáncer de próstata metastásico hormonosensible

nmCRPC: Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración

mCRPC: Cáncer de próstata metastásico resistente al a castración

ADT: Terapia de deprivación androgénica

LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante

CRPC: Cáncer de próstata resistente a la castración

PSA: Antígeno prostático específico

AR: Receptor de andrógenos

FDHT: 16b-18F fluoro-5a-dihidrotestosterona

AR-VT: Receptor de andrógenos 7

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

SER: Tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto

FDA: Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

SG: Supervivencia global

SLPr: Supervivencia libre de progresión radiográfica

SLPb: Supervivencia libre de progresión bioquímica

4. INTRODUCCIÓN:

Internacionalmente el cáncer de próstata ha sido la neoplasia maligna más común en hombres y la segunda causa muerte. En México se reportaron 26,742 casos nuevos, lo que representa el 13.7% de las neoplasias malignas en ambos sexos, y en hombres representó el 29.9%, siendo el cáncer más común tanto en incidencia como en mortalidad.^{1, 2, 3,4}

El cáncer de próstata se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes de 65 años de edad, muchos de los cuales se consideran de bajo riesgo y pueden tratarse eficazmente con tratamientos definitivos para la enfermedad localizada. Para los pacientes de cualquier edad que tienen recurrencia después del tratamiento de una enfermedad localizada, o cuya presentación inicial es una enfermedad metastásica, la terapia de privación de andrógenos (ADT) es un tratamiento de primera línea. La ADT se produce por orquiectomía o por agentes como los análogos y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que se utilizan con o sin antiandrógenos como la bicalutamida. A pesar de estas terapias, todos los pacientes que viven lo suficiente eventualmente tendrán una progresión de la enfermedad. Esto se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), comúnmente definido como aumento de los niveles de antígeno prostático específico (PSA) y/o progresión sintomática u objetiva de metástasis en presencia de niveles de castración de testosterona (es decir, testosterona sérica de inferior a <50 ng/dL o 1.7 nmol/L).^{5, 6,7}

Con la evolución en los estudios del cáncer de próstata, actualmente se considera a un paciente como resistente a la castración cuando presenta niveles de testosterona <50 ng/dL o 1.7 nmol/L más uno de los siguientes: tres elevaciones consecutivas del PSA separadas por una semana resultando en dos elevaciones con incremento >50% sobre el nadir y un PSA >2 ng/ml o, progresión radiológica descrita como la aparición de nuevas lesiones, ya sean dos o más lesiones óseas por gammagrama óseo o lesiones de tejidos blandos usando los criterios del estudio RECIST.^{8, 9, 10,11}

El mCRPC conlleva un mal pronóstico y se asocia con un rápido deterioro de la calidad de vida después del diagnóstico. El 80% de los pacientes con mCRPC durante el seguimiento en estudios observacionales han informado dolor óseo, a menudo asociado con metástasis óseas u osteoporosis secundaria al tratamiento hormonal, disminución significativa en la calidad de vida relacionada con la salud dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico, particularmente en relación con los síntomas específicos del cáncer, que incluyen dolor, náusea y vómito, disnea y anorexia. ^{12, 13, 14, 15,16}

Hoy día, se han desarrollado múltiples opciones terapéuticas para este tipo de pacientes, incluyendo inmunoterapia y agentes novedosos dirigidos al receptor de andrógenos (AR) y otras vías moleculares que apoyan el crecimiento del cáncer (por ejemplo, vías que involucran el factor de crecimiento endotelial vascular, tirosina quinasa, P13K, Akt y TOR). Recientemente se ha demostrado que varios agentes mejoran la supervivencia en el mCRPC y se han aprobado para el tratamiento de primera o segunda línea. Todos tienen diferentes mecanismos de acción. Por ejemplo, el acetato de abiraterona es un citocromo P450 [CYP] 17 hepático y un inhibidor de la síntesis de andrógenos que reduce la síntesis de andrógenos suprarrenales, testiculares e intratumorales, mientras que Sipuleucel-T son células mononucleares de sangre periférica autóloga activadas con fosfatasa de ácido prostático fusionada con factor estimulante de granulocitos y macrófagos que provoca una respuesta inmune contra las células portadoras del antígeno de fosfatasa de ácido prostático; Sipuleucel-T está aprobado para pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos. También se ha demostrado que el Radium-223, que emite partículas alfa en áreas de alto recambio óseo, mejora la supervivencia en la mCRPC y está aprobado para su uso en pacientes con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Otras terapias hormonales que se encuentran desarrolladas son con base a Apalutamida, Darolutamida, Olaparib, entre otros. La Enzalutamida es un inhibidor de AR con múltiples acciones sobre las vías de señalización del crecimiento celular y es otro tratamiento novedoso y actualmente está aprobado para como tratamiento en pacientes con mCRPC cuya enfermedad ha progresado durante o después de la terapia con Docetaxel. Esta investigación se centra en la eficacia y tolerabilidad de Enzalutamida en mCRPC. ^{17, 18,19}

La Enzalutamida, es un derivado de la feniltiohidantoína, que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor de andrógenos. La Enzalutamida tiene una alta afinidad por el dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos (afinidad entre cinco y ocho

veces mayor que la bicalutamida). Además de inhibir competitivamente la unión de los andrógenos a los AR, la Enzalutamida inhibe la translocación de los receptores de andrógenos activados al núcleo celular, inhibe el reclutamiento de los cofactores del receptor de andrógenos e inhibe la unión del receptor de andrógenos a los elementos de respuesta de andrógenos dentro del ADN. En las tomografías por emisión de positrones, la captación del ligando del receptor de andrógenos 16b-18F fluoro-5a-dihidrotestosterona (FDHT) se redujo en un 20-100% en pacientes con CRPC que recibieron Enzalutamida 60-480 mg/día, lo que indica un desplazamiento de la unión de FDHT. ^{20,21}

In vitro, Enzalutamida suprime la proliferación e induce apoptosis en líneas celulares de cáncer de próstata. Por otro lado Enzalutamida mejora la sensibilidad de las células de cáncer de próstata a la lisis mediada por células T a través de la inmunomodulación dependiente del receptor de andrógenos. Enzalutamida carece de actividad agonista del receptor de andrógenos en modelos de células CRPC e induce regresión tumoral en modelos de xenoinjerto de CRPC. ^{22,23}

Se han identificado varios mecanismos potenciales de resistencia a la Enzalutamida en el CRPC metastásico. Un posible mecanismo de resistencia es la presencia de variantes de corte y empalme del receptor de andrógenos (es decir, proteínas receptoras de andrógenos truncadas que carecen del dominio de unión al ligando, pero siguen siendo constitutivamente activas), en particular, la variante de corte y empalme del receptor de andrógenos 7 (AR-V7), y esto es demostrado con resultados clínicos donde fueron significativamente mejores ($p < 0,01$) en los pacientes AR-V7 negativos que en los AR-V7 positivos. ^{24,25}

Otros posibles mecanismos de resistencia incluyen mutaciones (por ejemplo F876L) en el dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos que confieren a la Enzalutamida actividad agonista, receptores de esteroides alternativos (como los receptores de glucocorticoides) que impulsan la expresión de genes regulados por andrógenos, activación de la vía de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa, sobreexpresión de NF- κ B/p52 y sobreexpresión del ligando 1 de muerte programada. Por otro lado, puede producirse una resistencia cruzada parcial entre la Enzalutamida y el acetato de abiraterona, inhibidor de la síntesis de andrógenos, cuando estos agentes se administran secuencialmente. ²³⁻²⁶

La Enzalutamida es generalmente bien tolerada, pues al ser comparados con placebo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron fatiga, dolor de espalda, estreñimiento, artralgia, disminución del apetito, sofocos, diarrea, hipertensión, astenia y caídas. Después del ajuste por la duración de la exposición en los receptores de Enzalutamida y placebo, las tasas de incidencia fueron 14 versus 12 eventos por 100 pacientes/año para los bochornos, 11 versus 7 eventos por 100 pacientes/año para hipertensión y 11 versus 9 eventos por 100 pacientes/año para caídas. ^{5, 7, 12,13}

Los eventos adversos grado 3 de gravedad ocurren hasta en el 43% de los que reciben Enzalutamida comparado con el 37% de los que reciben placebo. La mediana de tiempo hasta un evento adverso de al menos grado 3 de gravedad con Enzalutamida y placebo es de aproximadamente 22,3 y 13,3 meses respectivamente. En cuanto a los eventos adversos específicos, los cardiovasculares representan hasta el 10% de los que reciben Enzalutamida y el 8% de los que reciben placebo, entre ellos destaca fibrilación auricular notificada y síndromes coronarios agudos (estos últimos notificados en el 1% y el 0,5% de los pacientes respectivamente). No se ha demostrado predisposición para convulsiones o hepatotoxicidad en pacientes con este régimen terapéutico, por lo que ha demostrado un excelente perfil de tolerabilidad y seguridad. ^{14, 15, 16,18}

Con todo lo anterior la Enzalutamida está aprobada en las guías de tratamiento americanas y europeas para el tratamiento de pacientes con mCRPC que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de ADT en quienes la quimioterapia aún no está clínicamente indicada, y en hombres con mCRPC cuya enfermedad ha progresado durante o después de la terapia con Docetaxel. La dosis recomendada de Enzalutamida es de 160 mg una vez al día. ^{5, 7, 16,18}

En este estudio, se evaluó la evolución clínica y bioquímica de los pacientes con mCRPC tratados con Enzalutamida, para de esta manera describir la evolución de este grupo de población en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

ESTUDIOS CLÍNICOS FASE I/II

Scher et al realizaron el primer ensayo de fase I / II para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de la Enzalutamida, y para definir una dosis máxima tolerada. Los pacientes elegibles tenían cáncer de próstata histológicamente probado y enfermedad progresiva resistente a la castración, que se definió por PSA en aumento a pesar de niveles de castración de testosterona, con o sin metástasis detectables. Se reclutaron ciento cuarenta pacientes en múltiples centros estadounidenses y se trataron con dosis crecientes de Enzalutamida en un ensayo de fase I de diseño tradicional 3 + 3. Las dosis estudiadas fueron 30 mg/día, 60 mg/día, 150 mg/día, 240 mg/día, 360 mg/día, 480 mg/día, y 600 mg/día. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad metastásica (95%), de los cuales el 78% tenía metástasis óseas, el 54% tenía enfermedad de los ganglios linfáticos y el 9% tenía metástasis viscerales. Alrededor del 44% de los pacientes no habían recibido previamente un tratamiento radical del tumor primario, mientras que el 30% había sido tratado previamente con prostatectomía radical y el 26% se había sometido previamente a radioterapia radical en la próstata. Alrededor del 77% de los pacientes habían recibido al menos dos líneas de terapia hormonal previa y el 54% había recibido quimioterapia anteriormente. ²⁷⁻³⁰

Se observó actividad antitumoral en todas las dosis probadas de Enzalutamida en pacientes con y sin quimioterapia previa. La mediana de tiempo hasta la progresión radiológica fue de 47 semanas en todos los pacientes combinados, no alcanzado para los pacientes sin quimioterapia previa, y de 29 semanas para los pacientes que habían recibido quimioterapia. Entre los pacientes con metástasis viscerales, 22 % experimentó una respuesta parcial y 49% tenía enfermedad estable. De los pacientes con enfermedad ósea, el 56% tenía enfermedad estable en la gammagrafía ósea que duró 12 semanas o más. ²⁷⁻³⁰

Se observaron disminuciones de PSA en todas las dosis estudiadas de Enzalutamida. La tasa de respuesta de PSA $\geq 50\%$ fue 55,7% en todo el grupo. La proporción de pacientes con una respuesta máxima de PSA $\geq 50\%$ fue similar entre los pacientes tratados previamente y no tratados con quimioterapia (51% frente a 62%, P = 0,23). Las tasas de

disminución del PSA también fueron similares independientemente del número de terapias hormonales anteriores. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 32 semanas para todos los pacientes, y fue mayor en el grupo sin quimioterapia previa (41 semanas) que en el grupo expuesto a quimioterapia (21 semanas). Dado que la expresión de PSA depende de la RA, los cambios en las concentraciones de PSA en suero después del tratamiento con Enzalutamida se utilizaron como marcador farmacodinámico de la inhibición de la RA. El grado de disminución del PSA y la proporción de pacientes que mostraron un descenso en el PSA fueron dosis dependientes de hasta 150 mg/día, sin un beneficio adicional evidente con el aumento de las dosis. Identificado a 240 mg/día. ²⁷⁻³⁰

En consecuencia, se eligió una dosis de 160 mg diarios de Enzalutamida (cuatro comprimidos de 40 mg) para ensayos clínicos posteriores. Los resultados de este ensayo de fase I/II validaron en el hombre los estudios preclínicos que indicaban que la señalización de AR mantenida era el motor del CRPC y permitieron la continuación del desarrollo del fármaco Enzalutamida. ²⁷⁻³⁰

ESTUDIOS CLÍNICOS FASE III

ESTUDIO AFFIRM FASE III

Siguiendo los prometedores resultados de la Enzalutamida en el Ensayo de fase I/II, se diseñó un ensayo de fase III para estudiar el papel de la Enzalutamida en pacientes con mCRPC que progresaban después de docetaxel. El estudio AFFIRM fue un estudio internacional de Fase III, estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata que habían sido tratados previamente con uno o dos regímenes de quimioterapia, al menos uno de los cuales contenía docetaxel. Los pacientes eran elegibles para la inscripción si tenían un diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de próstata, niveles de castración de testosterona, tratamiento previo con docetaxel y función orgánica adecuada, y tenían un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2. ²⁷⁻³¹

Se admitieron pacientes con metástasis viscerales, excluida la afectación del sistema nervioso central. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2: 1 para

recibir Enzalutamida (160 mg por vía oral una vez al día) o placebo. Se estratificaron de acuerdo con el ECOG inicial y la puntuación del dolor al inicio del estudio. Se permitió el uso de glucocorticoides, pero no se requirió. El criterio de valoración principal del estudio fue la SG. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la respuesta del PSA, respuesta de los tejidos blandos, calidad de vida, tiempo hasta la progresión del PSA supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) y el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto (SRE). El estudio reclutó a 1.199 pacientes que fueron asignados aleatoriamente 2:1 para recibir Enzalutamida (800 pacientes) o placebo (399 pacientes). Las características de los pacientes estaban bien equilibradas entre los dos brazos. Un tercio de los pacientes se había sometido a prostatectomía radical previa y el 39% había recibido radioterapia radical previa. La mayoría de los pacientes tenían metástasis óseas (91,6%). Alrededor del 70% de los pacientes tenían metástasis en tejidos blandos, de los cuales el 23% tenía metástasis viscerales en el pulmón o el hígado. La mayoría de los pacientes tenían ECOG 0-1 (91,5%) y ningún dolor o dolor leve en la puntuación de dolor inicial (71,5%). Alrededor del 27% de los pacientes habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia y el 50% de los pacientes habían recibido al menos tres líneas previas de terapia hormonal. ³¹

En el momento del análisis intermedio preespecificado, el uso de Enzalutamida mejoró significativamente la mediana de SG en comparación con placebo (18,4 meses, intervalo de confianza [IC] del 95%: 17,3 no alcanzado frente a 13,6 meses), lo que resultó en una reducción del 37% en el riesgo de muerte (cociente de riesgo [HR] 0,63, P: 0,001) . En vista de estos resultados, un comité independiente de seguimiento de datos y seguridad recomendó que el estudio se detuviera y no se hiciera cegamiento, y se permitió que los pacientes que tomaban placebo cruzaran para recibir Enzalutamida. En el análisis intermedio, la mediana de tiempo de tratamiento fue de 8,3 meses en el grupo de Enzalutamida y de 3,0 meses en el grupo de placebo. El beneficio de SG con Enzalutamida se observó en todos los subgrupos, incluidos en categorías de riesgo bajo como ECOG 2, la presencia de dolor moderado o severo, metástasis viscerales y la presencia de 20 lesiones óseas. ²⁸⁻³¹

Enzalutamida también fue superior al placebo para todos objetivos secundarios, incluida la tasa de respuesta del PSA (54% frente al 2%, P, 0,001), la tasa de respuesta objetiva de tejidos blandos (29% frente al 4%, P, 0,001) y la SLPr (8.3 meses frente a 2,9 meses, HR 0,40, p, 0,001). Enzalutamida también prolongó significativamente el tiempo hasta el

primer SRE en comparación con el placebo (16,7 meses frente a 13,3 meses, HR 0,69, P, 0,001) donde el SRE se definió como la necesidad de radioterapia o cirugía en el hueso, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio en la terapia contra el cáncer para tratar el dolor óseo. El efecto beneficioso de la Enzalutamida en términos de SRE fue independiente del uso de bifosfonatos al inicio del estudio. ³¹

Se realizó un análisis post hoc no planificado para estudiar el impacto del uso inicial de corticosteroides (alrededor del 30% en ambos brazos) sobre la eficacia de la Enzalutamida. Curiosamente, la mediana de SG fue significativamente más corta en los pacientes que tomaban corticosteroides al inicio del estudio en comparación con los que no los tomaban (11 meses frente a no alcanzado, HR 0,54, P, 0,05). Además, el uso de esteroides al inicio del estudio también se asoció significativamente con una reducción de la SG en el modelo multivariado después de ajustar la estratificación y los factores pronósticos conocidos. ²⁷⁻³¹

Se llevó a cabo otro análisis post hoc para evaluar la eficacia de Enzalutamida en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). La mediana de SG se prolongó significativamente con Enzalutamida en comparación con placebo tanto en pacientes, con edad ≥ 75 años y en pacientes menores de 75 años. La SLPr, el tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA y la tasa de respuesta del PSA también mejoraron significativamente con Enzalutamida sobre el placebo en ambos subgrupos, lo que confirma la eficacia de Enzalutamida también en la población de edad avanzada y calidad de vida en el estudio AFFIRM. ³¹

Tanto la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron el uso de Enzalutamida para hombres con mCRPC que progresa a docetaxel el 31 de agosto de 2012 y el 21 de junio de 2013, respectivamente. ³²

ESTUDIO PREVAIL FASE III

Con el fin de evaluar el papel de la Enzalutamida en el entorno previo a la quimioterapia, se diseñó otro ensayo de fase III. El estudio PREVAIL fue un ensayo de fase III

multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y Enzalutamida en hombres con mCRPC que habían progresado después de ADT pero sin recibir quimioterapia. Los pacientes elegibles tenían adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente con metástasis, habían experimentado PSA y/o progresión radiográfica a pesar de los niveles de castración de testosterona, eran de ECOG 0-1 y asintomáticos o levemente sintomáticos en la puntuación de dolor basal. No se permitió el tratamiento previo con quimioterapia citotóxica, ketoconazol o abiraterona. Se permitió la terapia previa con antiandrógenos y corticosteroides concurrentes, pero no se requirió. Se admitieron pacientes con metástasis viscerales, y quedó excluida la afectación del sistema nervioso central. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una forma 1:1 para recibir Enzalutamida (160 mg por vía oral una vez al día) o placebo y se estratificaron según el sitio del estudio. La mediana de SG y SLPr fueron criterios de valoración coprimarios. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el primer SRE, la respuesta de los tejidos blandos, el tiempo hasta la progresión del PSA, la tasa de respuesta del PSA y la calidad de vida.²⁷⁻³¹

Se inscribieron un total de 1.717 pacientes en el estudio, 872 fueron asignados al azar al brazo de Enzalutamida y 845 al brazo de placebo. Los datos demográficos iniciales estaban bien equilibrados entre los brazos de tratamiento. La mayoría de los pacientes tenían ECOG 0 (68%) y estaban asintomáticos en la puntuación de dolor inicial (66%). La mayoría de los pacientes tenía metástasis óseas (83,3%), la mitad de los pacientes tenía afectación de los ganglios linfáticos (50,7%) y el 11,8% tenía metástasis viscerales en pulmón o el hígado. La mayoría de los pacientes habían recibido terapia antiandrogénica previa (86,7%) y el 20,7% había recibido dos o más líneas de tratamiento antiandrogénico. Solo el 4,1% de los pacientes tomaba corticosteroides al inicio del estudio.²⁷⁻³¹

La mediana de tiempo de tratamiento fue de 16,6 meses en el grupo de Enzalutamida y 4,6 meses en el grupo de placebo. En el análisis intermedio planificado previamente, el tratamiento con Enzalutamida resultó en una disminución del 29% en el riesgo de muerte en comparación con el placebo (HR 0,71, P, 0,001) con una mediana de SG estimada en 32,4 meses en el grupo de Enzalutamida y 30,2 meses en el grupo de placebo. El beneficio observado con Enzalutamida sobre la SG fue constante en todos los subgrupos preespecificados, incluidos los de edad avanzada (igual o mayor a 75 años), los pacientes

con metástasis viscerales y los pacientes con niveles bajos de hemoglobina al ingresar al estudio. ²⁷⁻³¹

Un análisis actualizado de la SG con 116 eventos adicionales reveló una mediana de SG aún no alcanzada en el grupo de Enzalutamida y de 31,0 meses en el grupo de placebo (HR 0,73, P, 0,001). La eficacia de Enzalutamida sobre placebo también se demostró para el otro criterio de valoración coprimario del estudio. La Enzalutamida resultó en una reducción del 81% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte en comparación con placebo (HR 0,19, P, 0,001) con una mediana de SLPr no alcanzada en el brazo de Enzalutamida y de 3,9 meses en el brazo de placebo. En vista de estos resultados, el comité de seguimiento de datos y seguridad recomendó detener el estudio y permitir que los pacientes que recibían placebo pasaran a la Enzalutamida. ²⁷⁻³¹

La superioridad de la Enzalutamida sobre el placebo también se observó en todos los criterios de valoración secundarios, incluida la tasa de respuesta del PSA $\geq 50\%$ (78% y 3%, respectivamente, P, 0,001), la tasa de respuesta objetiva en la enfermedad medible (59% y 5%, respectivamente, P, 0,001) y tiempo hasta el primer SRE (31,1 meses frente a 31,3 meses, HR 0,72, P, 0,001). La Enzalutamida prolongó significativamente la mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (28,0 meses frente a 10,8 meses, HR 0,35, P, 0,001). ²⁷⁻³¹

Se realizó un análisis post hoc para evaluar los resultados de los pacientes con metástasis viscerales basales. Para este análisis, el subgrupo visceral se dividió en subgrupos de hígado y pulmón. Los pacientes con metástasis tanto en el hígado como en el pulmón se incluyeron en el subconjunto de hígado. Los pacientes con enfermedad visceral tenían una mediana de PSA basal más alta que aquellos sin enfermedad visceral (72,5 ng/ml y 46,8 ng/ml, respectivamente), peor ECOG (61,8% y 68,9% tenían ECOG 0, respectivamente) y tasas más altas de enfermedad de los ganglios linfáticos (57,8% y 49,8%, respectivamente), pero tasas similares de enfermedad ósea (80,4% y 83,7%, respectivamente). El tratamiento con Enzalutamida prolongó la SLPr en ambos subconjuntos viscerales pero mejoró la SG solo en el subconjunto de metástasis pulmones (HR 1,03, IC del 95%: 0,57 a 1,9 para el subconjunto de hígado y HR 0,59, IC del 95%: 0,33-1,1 para el subconjunto de pulmón). El tratamiento con Enzalutamida también produjo beneficios en todos los criterios de valoración secundarios en ambos subconjuntos viscerales, incluida una tasa de respuesta objetiva del 29% en el subconjunto de hígado y del 73% en el subconjunto de pulmón. Curiosamente, se

observaron respuestas radiológicas completas en la enfermedad medible con Enzalutamida en el 6% de los pacientes con metástasis hepáticas y en el 11% de los pacientes con metástasis pulmonares. En ambos brazos de tratamiento, los pacientes con metástasis hepáticas tuvieron peores resultados que aquellos con metástasis pulmonares, lo que confirma el pronóstico negativo asociado con las metástasis hepáticas.²⁷⁻³¹

Se realizó otro análisis preespecificado para evaluar la eficacia de la Enzalutamida en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). La mediana de SG se prolongó significativamente con Enzalutamida en comparación con placebo tanto en pacientes menores de 75 años (31,5 meses frente a no alcanzado, HR 0,77, P = 0,022) como en pacientes de ≥ 75 años (32,4 meses frente a 25,1 meses, HR 0,61, P, 0,001). La SLPr y el tiempo hasta la progresión del PSA también mejoraron significativamente con Enzalutamida sobre placebo en ambos subgrupos, lo que confirma la eficacia de Enzalutamida también en la población de edad avanzada. Dados los excelentes resultados con Enzalutamida en el estudio PREVAIL, tanto la FDA como la EMA ampliaron la indicación para Enzalutamida en el entorno de prequimioterapia.²⁷⁻³²

ESTUDIOS SECUENCIALES RETROSPECTIVOS

Recientemente, han surgido varios fármacos nuevos como terapias estándar en el mCRPC, y algunos de ellos, como abiraterona y Enzalutamida, se dirigen a la señalización de la vía AR. Si bien, la resistencia cruzada entre estos agentes cuando se usan en secuencia no se ha demostrado de manera prospectiva, varias series de casos retrospectivos han sugerido que la actividad antitumoral de Enzalutamida es limitada cuando se administra después de abiraterona o quimioterapia en comparación cuando se administra por adelantado.^{11, 12, 13}

Ocho estudios retrospectivos han analizado la actividad antitumoral de Enzalutamida después de la progresión con docetaxel y abiraterona, lo que representa un número total de 380 pacientes con mCRPC. La duración media del tratamiento con Enzalutamida osciló entre 2,8 meses y 4,9 meses, en comparación con los 8,3 meses del ensayo AFFIRM. Se observaron tasas de respuesta de PSA $\geq 50\%$ y $\geq 90\%$ en el 10% al 28,6% y del 2,5% al 4,3% de los pacientes, respectivamente, en comparación con el 54% y el

25%, respectivamente, en el ensayo AFFIRM. Además, en dos estudios, alrededor del 36% y el 55% de los pacientes experimentaron un aumento continuo del PSA como mejor respuesta del PSA a la Enzalutamida. Se describieron respuestas parciales objetivas en la enfermedad medible en el 2,9% -11,8% de los pacientes en contraste con el 29% en el ensayo AFFIRM. El tiempo hasta los puntos finales del evento también fue significativamente menor en los estudios retrospectivos. La mediana de tiempo hasta la progresión del PSA, la mediana de SLP y la mediana de SG fueron de 2,7 a 4,0 meses, 2,7 a 4,9 meses y 4,8 a 8,3 meses, respectivamente, en comparación con 8,3 meses, 8,3 meses y 18,4 meses, respectivamente, en el ensayo AFFIRM.³¹

Curiosamente, las respuestas de PSA $\geq 50\%$ con Enzalutamida entre pacientes que habían sido refractarios a la abiraterona solo se observaron en 0% a 23,1% de los pacientes que sugirieron resistencia primaria y resistencia cruzada entre los dos agentes en el contexto posterior a la quimioterapia. Por el contrario, entre los pacientes sensibles a la abiraterona, alrededor del 13,3% al 60% también tuvo una tasa de respuesta de PSA de 50%, lo que sugiere que hay un subconjunto de pacientes que responden a ambos agentes cuando se administran secuencialmente.³¹⁻³³

Un estudio retrospectivo comparó la actividad de Enzalutamida después de abiraterona en 115 pacientes con CRPC metastásico pretratados con docetaxel y sin tratamiento previo con docetaxel. Las tasas de respuesta de PSA confirmadas $\geq 50\%$ no difirieron entre los pacientes tratados previamente con docetaxel y los pacientes sin tratamiento previo con docetaxel (22% vs 25,5%, $P=0,8$) y fueron significativamente más bajas que los observados en los ensayos AFFIRM (54%) y PREVAIL (78%). La mediana del tiempo hasta la progresión y la SG con Enzalutamida no fueron significativamente diferentes entre los pacientes tratados previamente con docetaxel y los pacientes sin tratamiento previo con docetaxel (4,6 meses frente a 6,6 meses, HR 0,87, $P=0,6$ y 10,6 meses frente a 8,6 meses, HR 1,58, $P=0,2$, respectivamente). Un análisis univariado realizado para identificar cualquier factor predictivo de respuesta a Enzalutamida no mostró ningún factor significativamente correlacionado con una respuesta de PSA confirmada a Enzalutamida, incluido docetaxel previo ($P=0,7$), respuesta a abiraterona previa ($P=0,2$) y respuesta previa a abiraterona ($P=0,3$). Los autores concluyen que el docetaxel previo no tiene un gran impacto en la actividad de la Enzalutamida. Sin embargo, la actividad antitumoral mostrada por la Enzalutamida en este estudio también es significativamente limitada en comparación con los ensayos AFFIRM y PREVAIL.^{31,33}

Un estudio retrospectivo analizó 61 pacientes que progresaron con el tratamiento con abiraterona y posteriormente recibieron Enzalutamida o docetaxel. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en términos de respuesta del PSA, tiempo hasta la progresión del PSA o SLP (P=0,4, P=0,32 y P=0,25, respectivamente). Es importante destacar que la respuesta de PSA se observó una tasa de $\geq 50\%$ en el grupo de Enzalutamida en el 41% de los pacientes, en comparación con el 78% en el estudio PREVAIL.³³

De manera similar, el tiempo hasta la progresión del PSA y la SLP fue de 4,1 meses y 4,7 meses con Enzalutamida en comparación con 11,2 meses y no se alcanzó, respectivamente, en PREVAIL, lo que sugiere también cierta resistencia cruzada entre los dos agentes en el entorno prequimioterapia.³³

Un estudio retrospectivo examinó la posible resistencia cruzada entre docetaxel y Enzalutamida. Se incluyeron 107 pacientes tratados con Enzalutamida: 60 fueron tratados previamente con docetaxel y 47 no habían recibido tratamiento previo con docetaxel. Todas las medidas de resultado fueron significativamente peores en el grupo tratado previamente con docetaxel, incluida la duración del tratamiento (3,2 meses frente a 4,9 meses, $p=0,01$), la tasa de respuesta del PSA (25,4% frente al 43,2%, $p=0,06$), el tiempo hasta la progresión del PSA (2,6 meses vs 7,2 meses, $P, 0,001$), SLP (3,3 meses vs no alcanzado, $P, 0,001$) y SG (11,6 meses vs 16,2 meses, $P=0,003$). Estos resultados sugieren cierta resistencia cruzada entre docetaxel y Enzalutamida y son de acuerdo con los resultados relativamente peores observados en el ensayo AFFIRM en comparación con el ensayo PREVAIL.^{31,33}

Un estudio reciente evaluó el efecto del tratamiento previo con abiraterona y/o docetaxel en 310 pacientes con CRPC tratados con Enzalutamida. Entre estos pacientes, el 12% no recibió ni abiraterona ni docetaxel antes, el 25% recibió abiraterona antes, el 10% recibió docetaxel antes y el 53% recibió tanto abiraterona como docetaxel antes. Dentro de estos grupos, respectivamente, se logró una disminución del PSA de $\geq 30\%$ entre el 67%, 28%, 43% y 24% de los pacientes, la SLP del PSA fue de 5,5 meses, 4,0 meses, 4,1 meses y 2,8 meses, y la SG a 12 meses fue 78%, 64%, 77% y 51%. Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que la Enzalutamida tiene una actividad antitumoral reducida cuando se administra después de docetaxel y/o abiraterona tanto antes como después de la quimioterapia. Sin embargo, estos resultados también podrían explicarse parcialmente por el hecho de que los pacientes en terapia de tercera línea suelen tener una enfermedad

más avanzada y agresiva que los de segunda línea de tratamiento y deben tomarse como generadores de hipótesis. Por lo tanto, se necesitan ensayos aleatorios para validar prospectivamente estos resultados y determinar la mejor secuencia de tratamiento. ^{13, 18,29}

ESTUDIOS COMBINADOS

El papel de la combinación de Enzalutamida con abiraterona se encuentra actualmente en evaluación en diferentes estudios. La seguridad de esta combinación se está estudiando en un ensayo de fase II de un solo brazo en pacientes con CRPC metastásico con metástasis óseas. Un ensayo aleatorizado de fase III está comparando Enzalutamida sola o en combinación con abiraterona en pacientes con CRPC metastásicos sin quimioterapia. ³⁴

Un estudio de fase II aleatorizado y un estudio de fase III están evaluando la combinación de Enzalutamida y Radium-223 en hombres con mCRPC con metástasis a hueso. El estudio de fase II evalúa la seguridad y eficacia del Radium-223 solo o en combinación con abiraterona o Enzalutamida en pacientes de ECOG 0-2, mientras que el estudio de fase III compara Enzalutamida sola o en combinación con radio-223 en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos (ECOG 0-1). Un estudio de fase II de un solo brazo en curso está evaluando la combinación de Enzalutamida y Tivozanib, inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, en pacientes con mCRPC tratados previamente con docetaxel. ³⁵

Varios estudios están evaluando la función de combinar Enzalutamida con inmunoterapia. Un estudio fase II aleatorizado, compara la combinación de Enzalutamida y la vacuna PROSTVAC con Enzalutamida sola en el entorno metastásico sin quimioterapia resistente a la castración. ^{34,35}

En cuanto a los ensayos de fase I, varios estudios están evaluando actualmente la seguridad de Enzalutamida combinada con diferentes fármacos en el mCRPC: docetaxel, everolimus, antagonista del receptor de glucocorticoides mifepristona, crizotinib, Sipuleucel-T, inhibidor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 e inhibidor selectivo de fosfoinositido 3-quinasa β . ^{34,35}

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Para determinar si el tratamiento con Enzalutamida puede continuarse de forma segura a pesar de la progresión de la enfermedad, hay estudios aleatorizados están estudiando el papel de la Enzalutamida de mantenimiento. Un ensayo de fase III controlado con placebo está analizando la función de la continuación de la Enzalutamida en pacientes con mCRPC sin quimioterapia que están comenzando el tratamiento con docetaxel después de la progresión de la enfermedad a Enzalutamida sola. Los pacientes elegibles recibirán Enzalutamida de forma abierta, tras la progresión de la enfermedad, serán aleatorizados para continuar con Enzalutamida o recibir placebo en combinación con docetaxel. Un estudio de fase IV con el mismo diseño está analizando la función de la Enzalutamida mantenida más allá de la progresión en pacientes que comienzan con abiraterona más prednisolona. Ambos estudios tienen un criterio de valoración principal de SLP y se limitan a pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos que no han recibido quimioterapia.

5, 34,25

TERAPIA SECUENCIAL

En vista de la serie de casos retrospectiva que sugiere una actividad antitumoral limitada de Enzalutamida cuando se administra después de otros inhibidores de AR o quimioterapia denominados como “Estudios retrospectivos secuenciales”, se han diseñado varios ensayos clínicos para determinar prospectivamente si existe resistencia cruzada entre estos nuevos fármacos. Una fase IV de un solo brazo está evaluando la eficacia del tratamiento con Enzalutamida en pacientes con mCRPC previamente tratados con abiraterona mas prednisolona. Los pacientes elegibles deben haber recibido al menos 6 meses de abiraterona y haberlo suspendido debido a la progresión de la enfermedad.³⁶⁻

41

Otro estudio de fase II de etiqueta abierta y aleatorizado está tratando de determinar la secuenciación óptima de abiraterona y Enzalutamida en el entorno previo a la

quimioterapia. Los pacientes elegibles serán asignados aleatoriamente a abiraterona o Enzalutamida, y luego de la progresión del PSA, serán cruzados al agente opuesto. Un estudio de fase II aleatorizado similar está evaluando la mejor secuencia de abiraterona o Enzalutamida con respecto a cabazitaxel en pacientes con mCRPC de mal pronóstico. Los factores de mal pronóstico se definen por la presencia de metástasis viscerales, desarrollo de resistencia a la castración dentro de los 12 meses de ADT, alto nivel de DHL, ECOG 2, bajo nivel de albúmina y/o aumento de fosfatasa alcalina. Los pacientes serán aleatorizados para recibir cabazitaxel frente a abiraterona o Enzalutamida y se les permitirá cruzar al brazo opuesto según la progresión de la enfermedad. ³⁶⁻⁴¹

En los últimos 10 años, seis terapias novedosas han demostrado mejorar la supervivencia en mCRPC, y estas incluyen docetaxel, cabazitaxel, acetato de abiraterona, Sipuleucel-T, Enzalutamida, Radium-223. Con la aprobación del docetaxel en 2004, han aparecido tres espacios terapéuticos de registro para el desarrollo de fármacos: entornos pre-docetaxel, combinación con docetaxel y post-docetaxel. Al igual que el acetato de abiraterona, la Enzalutamida prolonga significativamente la supervivencia en hombres con mCRPC tanto en entornos sin quimioterapia previa como en entornos pretratados con quimioterapia. Actualmente se ha realizado estudios para comparación directa entre estos agentes o ensayos que comparen su uso secuencial. Por otro lado, no hay biomarcadores predictivos disponibles para seleccionar la mejor secuencia o para guiar la selección de pacientes para cada terapia individual. En consecuencia, la selección de la terapia se basa actualmente principalmente en la disponibilidad del fármaco, las comorbilidades y la preferencia del paciente / médico. Una ventaja de la Enzalutamida y la abiraterona sobre los otros agentes es que se administran por vía oral y tienen un perfil de toxicidad más favorable. Debido a que la Enzalutamida no requiere la coadministración de esteroides, se prefiere la Enzalutamida a la abiraterona para aquellos pacientes en los que no se recomiendan los esteroides. Por el contrario, se puede optar por abiraterona en lugar de Enzalutamida para pacientes con antecedentes de convulsiones o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo. Sin embargo, actualmente se carece de datos basados en pruebas que respalden el uso de un fármaco sobre el otro. ³⁶⁻⁴¹

Sigue habiendo preocupaciones sobre la aparición de resistencia de novo y adquirida a la Enzalutamida. Se han informado varios mecanismos de resistencia a la Enzalutamida, y estos incluyen amplificación del gen AR, mutación y truncamiento puntuales de AR,

síntesis intracrina de andrógenos por las células tumorales, sobreexpresión del receptor de glucocorticoides y cambios en el equilibrio del cofactor AR. Los mecanismos podrían compartirse con otros agentes dirigidos a AR, como abiraterona y ARN-509, y podrían explicar potencialmente la resistencia cruzada observada entre ellos. Un mecanismo importante sería la aparición de una variante de empalme de AR que carece del dominio de unión al ligando dirigido por Enzalutamida y abiraterona, y permanece constitutivamente activo como factor de transcripción. Otro mecanismo potencial descrito recientemente es la aparición de una nueva mutación sin sentido F876L en el dominio de unión al ligando del AR que confiere resistencia a Enzalutamida y ARN-509 al convertirlo de un antagonista de AR en un agonista de AR. Este mecanismo podría conducir potencialmente al síndrome de abstinencia de Enzalutamida descrito tanto en el entorno preclínico como clínico.³⁶⁻⁴¹

La aprobación de Enzalutamida tanto en el entorno anterior como posterior al docetaxel representa un avance importante en el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, el creciente número de opciones de tratamiento disponibles para el mismo escenario de enfermedad acelera la necesidad de biomarcadores predictivos para informar la selección y secuencia del tratamiento. Obtener evidencia sólida para guiar la secuenciación de estos agentes es de gran importancia ya que maximizará el beneficio para el paciente.³⁶⁻⁴¹

6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en hombres (31.6 casos por 100 000 hombres), y representa la quinta causa de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial.

Dentro de los países de América, México representa uno de los países con menor incidencia de cáncer de próstata, sin embargo; ha presentado un incremento progresivo de la misma probablemente debido a la mayor cultura en la detección, (42.2 casos por cada 100 000), y tasa de mortalidad (40 muertes por cada 100 000). Sin embargo es la causa principal de morbilidad relacionada a cáncer en hombres de 50-74 años. En un estudio realizado de 1980-2013 en México, se reportaron 114 616 muertes, con una media de edad de 76.5 años. Con una tasa de incremento anual del 2.3%. Una alta proporción (80%), son clasificados como agresivos y de mal pronóstico (Gleason ≥ 7).

La muerte secundaria a cáncer de próstata normalmente se debe al resultado del desarrollo de resistencia a la castración, sobre todo en el contexto del paciente con enfermedad metastásica (mCRPC), e históricamente la media de supervivencia es de 9 a 36 semanas dependiendo del estadio clínico. Aunque la mayoría de los pacientes que debutan como metastásicos tienen adecuada respuesta a la deprivación androgénica, la mayoría de estos pacientes progresan a la resistencia a la castración en un año. Así mismo, durante este proceso, se presentan diversos eventos relacionados a la progresión de la enfermedad, que condicionan deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

Tradicionalmente, el tratamiento para los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica es la ADT, sin embargo; al presentarse resistencia al tratamiento inicial, se han creado medicamentos que actúan de acuerdo a la fisiopatología responsable para la resistencia a la castración.

Dentro de los medicamentos que se utilizan como primera, segunda y tercera línea se encuentran el acetato de abiraterona, Enzalutamida, docetaxel, cabazitaxel, Sipuleucel T y Radium-223, actualmente se encuentran otras terapias en desarrollo como Olaparib, Rucabarib, Nivolumab, Pembrolizumab, Ipatasertib e Ipilimumab. Sin embargo aún se desconoce el mejor momento o la secuencia que brinde mayor beneficio clínico y bioquímico y, por otro lado, debido a los costos, en nuestro país no se encuentran disponibles para toda la población.

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, es uno de los centros a nivel nacional que cuenta con la disponibilidad de la mayoría de los tratamientos antes mencionados, siendo la Enzalutamida uno de los más empleados.

Pregunta de Investigación

¿Cuál ha sido la evolución clínica y bioquímica de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE tratados con Enzalutamida mas ADT?

7.- JUSTIFICACIÓN

Hoy día, existen múltiples aproximaciones terapéuticas para el mCRPC, todas ellas con mecanismos de acción diferentes y destinados a mejorar la supervivencia global, supervivencia cáncer específico, supervivencia libre de progresión tanto bioquímica como radiográfica, prolongar el tiempo a la siguiente línea de tratamiento, entre otros y que además provean de una mejor calidad de vida al paciente y con un perfil de seguridad adecuado.

Un gran avance en el tratamiento del mCRPC se logró en 2004 cuando dos ensayos controlados aleatorizados demostraron por primera vez que docetaxel con prednisona mejora la supervivencia global. Posteriormente, desde 2010 se ha demostrado que nuevos agentes tienen beneficio: el Radium-223, la inmunoterapia celular autóloga Sipuleucel-T, Cabazitaxel y agentes dirigidos al receptor de andrógenos, acetato de abiraterona, Enzalutamida, Apalutamida y Darolutamida.

Todos estos estudios de fase 3 se realizaron en paralelo en diferentes poblaciones y con diferentes comparadores. Actualmente se desconoce la secuenciación óptima de estas terapias cuyo objetivo es otorgar una mayor supervivencia global. En relación a la literatura recientemente publicada tanto en las guías americanas como europeas, cada uno de ellos se puede utilizar como primera, segunda o tercera línea de tratamiento.

Las “nuevas terapias hormonales” como abiraterona y Enzalutamida, se han aprobado para su uso en pacientes con mCRPC tanto pre como post quimioterapia, sin embargo; aún o existen estudios o evidencia que demuestre una secuenciación apropiada y aún más, se encuentran en desarrollo múltiples líneas en las que se combinan uno o más de estos fármacos en busca de la mejor combinación y/o secuenciación.

La mayoría de los estudios en la actualidad son de carácter retrolectivo, sin embargo; ya se cuentan con varios ensayos que aportan mayor fortaleza al empleo de los mismos con indicaciones más particulares, aunque aún no se encuentran establecidas en las guías de manejo nacionales o institucionales. Actualmente no contamos con conclusiones definitivas sobre la actividad antitumoral, tolerancia y rentabilidad de las distintas secuencias.

Tanto abiraterona y Enzalutamida llevan tiempo en el mercado y han sido aprobadas hace algunos años, sin embargo; no es hasta hoy día que se ha popularizado, aceptado y

distribuido su empleo para el tratamiento de los pacientes. Por otro lado, se observa más la necesidad de ensayos prospectivos para validar y justificar las secuencias y combinaciones en términos de costo-efectividad, en la práctica clínica diaria.

Mientras se espera el desarrollo y difusión de biomarcadores predictivos capaces de distinguir entre respondedores y no respondedores, la elección de la estrategia terapéutica debe basarse en las características de los pacientes, los perfiles de toxicidad y actividad de los antiandrógenos, al tiempo que se considera la posibilidad de evitar el uso de un medicamento costoso que puede tener poca probabilidad de lograr el control de la enfermedad después de la administración de otras dos líneas de tratamiento.

Es por esto, que esta investigación evaluó la evolución de los pacientes con mCRPC, que han recibido tratamiento con NHT, con la finalidad de describir el beneficio clínico que brinda este tipo de tratamiento en este grupo de población en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Objetivo General:

Evaluar la evolución clínica y supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la Castración en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE, que recibieron tratamiento con Enzalutamida mas ADT.

Objetivos Específicos:

- 1.- Determinar la Supervivencia Global
- 2.- Determinar la Supervivencia Libre de Progresión radiográfica y bioquímica.
- 3.- Evaluación de la respuesta del PSA
- 4.- Evaluación de la respuesta radiográfica
- 5.- Determinar el tiempo hasta el inició de una siguiente línea de tratamiento

9.1 Tipo de Estudio

Estudio analítico de Cohorte Retrospectivo.

9.2 Población de estudio

Pacientes masculinos mayores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a la castración, de acuerdo a los criterios RECIST y PCWG2, que hayan recibido tratamiento con Enzalutamida mas ADT derechohabientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

9.3 Criterios de inclusión.

- Hombres mayores de 18 años
- Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma acinar de próstata
- Niveles de testosterona en castración <50 ng/dl o 1.7 nmol/L.
- Haber recibido tratamiento con Enzalutamida mas ADT
- Ser derechohabiente del CMN 20 de Noviembre ISSSTE

9.4 Criterios de exclusión

- Resultado histopatológico de cualquier otra variante que diferente a adenocarcinoma de próstata.
- Metástasis al sistema nervioso central.
- Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, infarto agudo al miocardio en los últimos 6 meses, angina inestable, insuficiencia cardiaca clase funcional II-IV.

9.5 Variables.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medición
Edad	Número de años vividos al inicio del tratamiento.	Independiente	Cuantitativa discreta	Años (1-100)
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	Medición de la calidad de vida de un pacientes oncológico	Independiente	Cualitativa Ordinal	ECOG 1-5
Gleason	Forma de describir el cáncer de próstata según la anormalidad de las células cancerosas de una muestra de biopsia. Se calcula al sumar los dos grados de las células cancerosas que componen las áreas más grandes en la muestra de tejido.	Independiente	Cualitativa Ordinal	6, 7 (3+4), 7 (4+3), 8, 9 y 10.
Riesgo	Nivel de riesgo de acuerdo a lo establecido por las guías NCCN 2021	Independiente	Cualitativa Ordinal	Muy Bajo, Bajo, Intermedio favorable, Intermedio desfavorable, Alto, Muy Alto.
Terapia inicial	Tratamiento establecido como primera línea al momento del diagnóstico farmacológico, quirúrgico o radioterapia para manejo específico de la enfermedad y no paliativos.	Independiente	Cualitativa nominal	Bloqueo hormonal farmacológico, castración quirúrgica, radioterapia, quimioterapia, prostatectomía radical.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medición
Metástasis ósea	Lesiones óseas metastásicas documentadas por gammagrafía ósea de primario de próstata al momento del inicio de Enzalutamida	Independiente	Cuantitativa discreta	Numérico (0-20)
Metástasis viscerales	Lesiones metastásicas documentadas por Tomografía toracoabdominopélvica, Resonancia Magnética de acuerdo a los criterios RECIST de primario de próstata al momento del inicio de Enzalutamida	Independiente	Cuantitativa discreta	Numérico (0-20)
Metástasis ganglionar	Actividad tumoral ganglionar documentada por tomografía abdominopélvica o resonancia magnética de acuerdo a los criterios RECIST de primario de próstata al momento del inicio de Enzalutamida	Independiente	Cuantitativa discreta	Numérico (0-20)
PSA al inicio del acetato de Enzalutamida	Valores de PSA al momento del inicio del tratamiento con Enzalutamida	Independiente	Cuantitativa continua	ng/ml
Supervivencia global (SG)	Tiempo desde el inicio de Enzalutamida hasta la muerte por cualquier causa	Dependiente	Cuantitativa continua	Meses

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medición
Supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr)	Tiempo de progresión basada en cualquiera de los siguientes: muerte por cualquier causa, progresión en lesiones de tejidos blandos medidos por TAC o RM de acuerdo a los criterios RECIST y progresión de lesiones por gammagrama óseo de acuerdo al PCWG2	Dependiente	Cuantitativa continua	Numérico
Respuesta del PSA al tratamiento	Proporción de pacientes con disminución del PSA $\geq 50\%$ con respecto al PSA previo al tratamiento con Enzalutamida	Dependiente	Cuantitativa continua	Numérico
Tiempo hasta la progresión del PSA	Tiempo en que se documenta progresión del PSA de acuerdo a lo definido por PCWG2	Dependiente	Cuantitativa continua	Numérico
Progresión Radiográfica	Pacientes con nuevas lesiones metastásicas que cumplan con los criterios RECIST	Dependiente	Cuantitativa discreta	Numérico (0-100)
Respuesta radiográfica completa:	Desaparición de cualquier lesión significativa o disminución del tamaño de los ganglios en su menor eje < 10 mm	Dependiente	Cualitativa nominal	Si-No
Quimioterapia previa	Tipo de tratamiento citotóxico previo al tratamiento con Enzalutamida	Independiente	Cualitativa nominal	Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantrona.
Inicio de otro tratamiento posterior a Enzalutamida	Proporción de pacientes que presentaron falla a tratamiento con Enzalutamida y ameritaron siguiente línea de tratamiento	Independiente	Cualitativa nominal	Docetaxel, cabazitaxel, abiraterona, Radium 223

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medición
Defunción	Número de pacientes fallecidos durante el periodo de estudio	Independiente	Cuantitativa discreta	Numérico (0-100)
Tratamiento posterior a Enzalutamida	Tiempo hasta el inicio de tratamiento posterior a falla con Enzalutamida	Independiente	Cuantitativa discreta	Años

9.6 Método de recolección:

- a) Se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes desde su ingreso al servicio de Urología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE así como interconsultas por otras especialidades o altas especialidades.
- b) Se registró la información en la base de datos con todas las variables ya definidas con una fecha de corte de julio 2020.

9.7 Análisis Estadístico

Se usaron estadísticos descriptivos y analíticos. Se evaluó la distribución de los datos mediante histograma y prueba de kolmogorov smirnov. Las variables cuantitativas se describieron con mediana y rango por no presentar distribución normal. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes. El análisis de supervivencia se realizó con el estimador de Kaplan y Meier, con el uso de regresión de Cox para el análisis multivariado. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizó con el programa estadístico STATA versión 14.0 para Windows.

9.8 Aspectos Éticos

El estudio fue evaluado por el Comité de Investigación y Ética del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. Este protocolo de investigación fue diseñado en base en los principios éticos y morales para las investigaciones médicas en seres humanos, en relación al reglamento de la Ley General de Salud con base en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia en la actualidad en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de

rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

10.- RESULTADOS

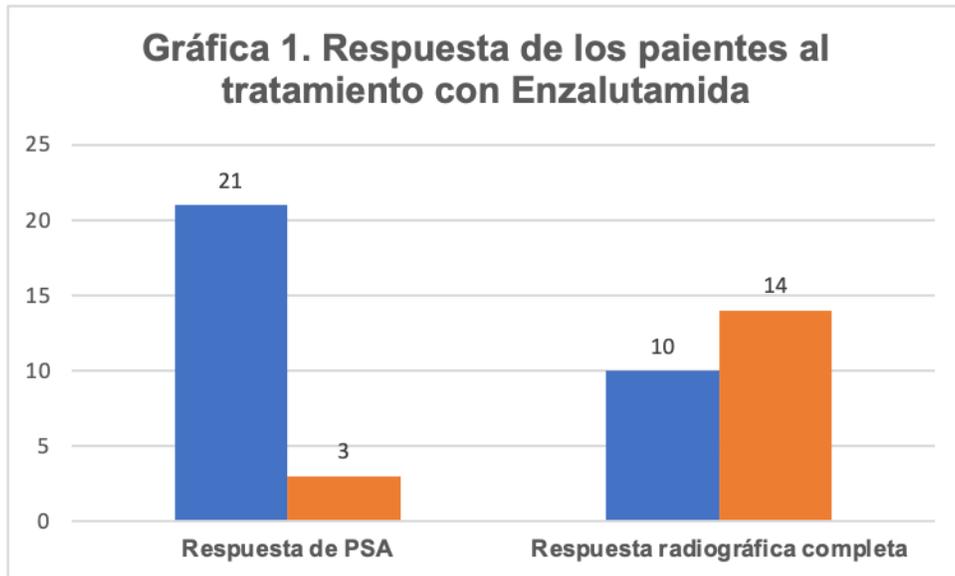
De una población total de 34 pacientes, se incluyeron en el análisis final 24 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión, presentando una mediana de edad de 74 años, de los cuales el 79.16% se encontraron con ECOG 0 y el 20.83% con ECOG > 1. La mediana del PSA al momento del diagnóstico fue de 25.3 ng/dl. La mayoría de los pacientes presentó Gleason 8 con un 75% y Gleason ≤ 7 25%. El grupo de alto riesgo representó la mayoría de los pacientes (87.1%).

Al respecto del contexto metastásico, el 58.33% se catalogaron como baja carga, únicamente 1 paciente con metástasis visceral (4.16%) y 7 con metástasis ganglionares (29.16%).

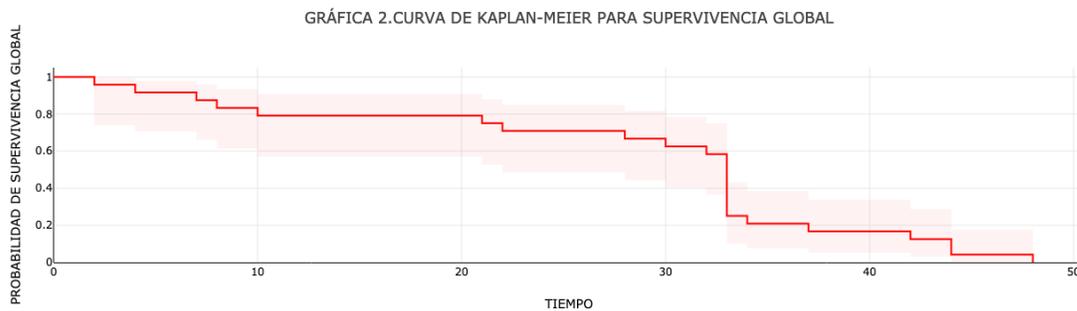
La mediana de tiempo durante la cual los pacientes fueron clasificados como hormonosensibles fue de 37.4 meses, y el 16.66% fueron tratados con quimioterapia previo al inicio de Enzalutamida. En la tabla 1 se pueden observar las características demográficas de la población de estudio.

En relación a la respuesta al tratamiento, se evaluó la respuesta del PSA; definida como una disminución de al menos el 50% con respecto al nadir, y la respuesta radiográfica completa. El 87.5% (21) de los pacientes presentó respuesta del PSA y al respecto de la progresión radiográfica el 41.66%, presentaron respuesta radiográfica completa tal y como se refleja en la gráfica 1.

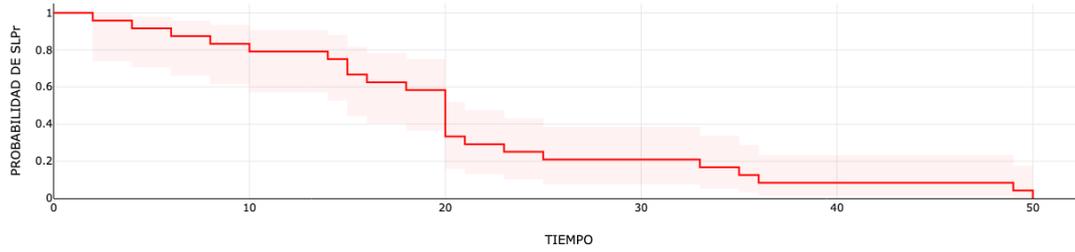
Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con Diagnóstico de mCRPC	
Variable	Pacientes (n=24)
Edad en años, mediana (rango)	74 (62-91)
ECOG	n (%)
0	19 (79.16)
1-2	5 (20.83)
PSA al diagnóstico ng/dl, mediana (rango)	25.3 (7.4-1157)
Gleason	n (%)
6	1 (4.16)
7	5 (20.83)
≥ 8	18 (75)
Riesgo D'Amico	n (%)
Bajo	0 (0)
Intermedio	3 (12.5)
Alto	21 (87.5)
Carga Metastásica	n (%)
Baja	14 (58.33)
Alta	10 (41.66)
Metástasis viscerales, n (%)	1 (4.16)
Metástasis ganglionares, n (%)	7 (29.16)
Manejo radical	n (%)
Prostatectomía Radical	6 (25)
Radioterapia	3 (12.5)
Prostatectomía y Radioterapia	2 (8.33)
Intervalo como hormonosensible en meses, mediana (rango)	37.4 (9.0-203.7)
Intervalo de hormonosensible	n (%)
≤12 meses	2 (8.33)
>12 meses	22 (91.6)
Quimioterapia previa, n (%)	4 (16.6)



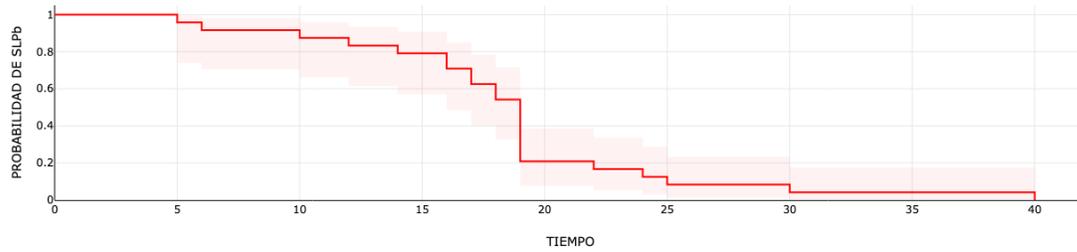
La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 22.7 meses, con una SG: 33.6 meses (IC 95% 21.6 – 48.3). La SLPr reportada fue de 20.6 meses (IC 95% 11.8 – 29.4) y la SLPb de 19.5 meses (IC 95% 8.4 – 22.4). (Gráficas 2-4).



GRÁFICA 3. CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA



GRÁFICA 4. CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA



Se realizó un análisis multivariado (Tabla 2), incluyendo las variables edad, quimioterapia previa, carga metastásica, PSA al inicio del tratamiento y ECOG, para evaluar el efecto de estas variables en la supervivencia global, encontrando como significativa únicamente los valores de PSA ($p=0.040$).

Tabla 2. Resultados de análisis multivariado en la población		
Supervivencia Global		
	<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
Edad	0.731	-
Quimioterapia Previa	0.972	-
Alta carga metastásica	0.094	2.01 (0.674-8.60)
PSA al inicio del tratamiento	0.040	-
ECOG	0.818	-

Tabla 3. Pacientes con siguiente línea de tratamiento	
Tiempo hasta siguiente línea de tratamiento (meses)	38.7
Pacientes con siguiente línea de tratamiento (n)	3
Abiraterona	0
Docetaxel	2
Cabazitaxel	0
Radium 223	1
Otros	0

Finalmente, el tiempo que transcurrió desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de una siguiente línea fue de 38.7 meses, siendo el 12.48% (Tabla 3).

El cáncer de próstata es el cáncer más común en hombres y la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial. La ADT con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante es el estándar de atención para el tratamiento de primera línea en pacientes con metástasis, sin embargo; a pesar de una respuesta inicial, la mayoría de los pacientes finalmente experimentarán progresión de la enfermedad después de una mediana de tiempo de 18 a 24 meses, desarrollando cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). La progresión de la enfermedad sigue estando impulsada principalmente por la señalización del receptor de andrógenos (RA), en parte debido a la sobreexpresión del propio AR. En consecuencia, en los últimos años, se han probado con éxito varios inhibidores de la señalización de AR de segunda generación en pacientes con mCRPC, lo que confirma que el crecimiento del cáncer de próstata sigue dependiendo de la estimulación androgénica. El inhibidor del citocromo P450 (CYP) 17, el acetato de abiraterona y el nuevo antiandrógeno Enzalutamida han demostrado una mejora de la SG y la calidad de vida en pacientes con mCRPC, tanto antes como después de quimioterapia. Además, actualmente existen tratamientos no hormonales como docetaxel y cabazitaxel, el Radium-223 y el agente de inmunoterapia celular autólogo Sipuleucel-T que se encuentran ya aprobados para el tratamiento del mCRPC sobre la base de la mejoría de la SG en ensayos clínicos prospectivos. La incorporación de estos agentes ha revolucionado el tratamiento del CRPC y mejorado significativamente la SG de los pacientes, pero también ha planteado la cuestión de cuál es la secuencia ideal para administrarlos. ^{5-8, 22,36-41}

En todo el mundo, CRPC sigue suponiendo una carga importante sobre los sistemas sanitarios y, en la actualidad, estos nuevos fármacos han cambiado significativamente el algoritmo para el tratamiento de CRPC especialmente mCRPC.

Para mCRPC, las opciones de tratamiento de primera línea recomendadas por NCCN, AUA y EAU incluyen docetaxel, cabazitaxel, Enzalutamida, acetato de abiraterona (+ prednisona o prednisolona) Radium- 223 (para la enfermedad dirigida a los huesos), sin una recomendación específica para una terapia sobre otra. ³⁶⁻⁴¹

En última instancia, se deben considerar numerosos factores cuando debemos decidir sobre la mejor aproximación terapéutica para el mCRPC, incluida la elección de la primera línea terapia, contraindicaciones para el uso de corticosteroides, riesgo de efectos adversos, características del fármaco (por ejemplo, disponibilidad, costos, posibles interacciones farmacológicas, tolerabilidad), características del paciente (por ejemplo, edad, comorbilidad) y preferencias. El uso de quimioterapia actualmente representa un papel más limitado debido a la presencia de los inhibidores de la señalización de los AR (como Enzalutamida y acetato de abiraterona) que proporciona una opción menos tóxica para mCRPC.

Enzalutamida tiene la ventaja de ser generalmente bien tolerado, aunque puede estar asociado con un riesgo de convulsiones, que en el presente estudio y a pesar de no ser un objetivo de estudio, no fue presente en ningún caso, así mismo cuenta con menos frecuencia de interacciones medicamentosas y menor riesgo cardiovascular.

Tanto en este estudio como en los publicados en la literatura internacional, la dosis de 160 mg/día fue eficaz y bien tolerado en hombres con mCRPC. En distintos estudios, Enzalutamida ha demostrado prolongar la SLPr, SLPb (progresión del PSA) y primer uso de un antineoplásico posterior a la terapia en relación con placebo. La Enzalutamida ha demostrado proporcionar una mejor eficacia que bicalutamida en hombres que no habían recibido quimioterapia y que tenían CRPC, STRIVE (nmCRPC) y TERRAIN (mCRPC), prolongando significativamente la SLP y proporcionando una mejor eficacia para los resultados secundarios clave.^{31, 33,36-44}

Hoy día, en el contexto pacientes con mCRPC, el uso de Enzalutamida como medicamento de primera o segunda línea, previo o posterior al empleo de quimioterapia, ha demostrado beneficios estadísticamente significativos en la SG y SLP tanto radiográfica como bioquímica, comparado con placebo, tal y como se evidencia en los estudios más importantes al respecto como son AFFIRM en 2011 que evaluó a los pacientes posterior a quimioterapia y PREVAIL en 2014 previo a quimioterapia.^{31,33}

En pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia con mCRPC, Enzalutamida proporciona una mejor eficacia que el placebo, prolongando significativamente la SG y la SLPr y retrasa la necesidad de quimioterapia.

En mCRPC tratado previamente con docetaxel, Enzalutamida significativamente evidenció prolongar la SG, SLPb y SLPr, así como el tiempo hasta presentar el primer evento relacionado al esquelético y dolor.^{31,33}

Hasta la fecha, no ha habido ningún estudio prospectivo (aunque se encuentran en marcha) que comparen Enzalutamida con acetato de abiraterona (+ prednisona) o que evalúen la secuenciación óptima de estos dos fármacos; tales juicios serían de interés para determinar su papel relativo en mCRPC.

El régimen de secuencia óptima para CRPC sigue siendo un desafío, especialmente dada la escasez de datos prospectivos. Las comparaciones indirectas entre ensayos clínicos son difíciles dadas las diferencias en las poblaciones de estudio y la falta de biomarcadores de respuesta predictivos validados. Según las pautas de NCCN, evidencia limitada sugiere un posible papel para la utilización de biomarcadores en la variante de empalme AR 7, pruebas para ayudar a guiar la selección de la terapia con Enzalutamida y acetato de abiraterona y aún más, en caso de falla a alguno de ellos, para seleccionar el mejor fármaco como siguiente línea de tratamiento.³⁶⁻⁴¹

Las cuestiones farmacoeconómicas son una consideración importante en los sistemas sanitarios contemporáneos. Existe un estudio del Reino Unido que considera que la Enzalutamida es un tratamiento rentable en pacientes con mCRPC que no tienen síntomas o tienen síntomas leves después de que la ADT haya fallado y antes de que esté indicada la quimioterapia y en hombres con mCRPC tratados previamente con un régimen quimioterapéutico, debido a que la utilización de otros fármacos o líneas de tratamiento menos eficientes podría implicar mayores costos a largo plazo al requerir mayores recursos para tratar las complicaciones. En Estados Unidos, también se realizó un estudio donde se demostró que Enzalutamida puede representar un mejor costo-eficacia comparado con acetato de abiraterona + prednisona. Ambos estudios son de carácter retrospectivo por lo que no representan evidencia fuerte al respecto.

En este estudio, se analizó la SG y la SLP, así como la respuesta al tratamiento tanto bioquímica como radiográfica, en pacientes con mCRPC tratados con Enzalutamida, previo o posterior al uso de quimioterapia. Encontrando una SG de 33.6 meses, superior a

la reportada en el estudio AFFIRM con 18.4 meses y similar a los resultados de PREVAIL con 32.4 meses. Sin embargo, estas diferencias tan importantes, son debido al carácter retrospectivo de este estudio y que se incluyeron y analizaron en conjunto todos los pacientes que hubieran recibido tratamiento, por lo que no únicamente eran pacientes de alto riesgo, y el tiempo que recibieron tratamiento hormonal previo a la resistencia a la castración era muy variado. Es decir, no cumplían con las mismas características de los pacientes que fueron incluidos en estos dos ensayos clínicos controlados y por otro lado el reducido número de pacientes.³¹⁻³³

Al respecto de la SLP, los resultados demuestran una SLPr de 20.6 meses y SLPb de 19.5 meses, más prolongado que el AFFIRM con 8.3 meses para ambos aspectos, y en relación al estudio PREVAIL donde la SLPr no fue alcanzada este estudio fue inferior. Nuevamente esto se justifica por los protocolos de seguimiento, al tratarse de un estudio de cohorte retrolectiva, los periodos para la realización de estudios y seguimientos de los pacientes no se realizó en los mismos intervalos de tiempo para todos los pacientes, con el inconveniente de que incluso algunos pacientes no acudieran o perdieran sus citas para realización de estudios o consulta debido a la suspensión de los mismos por efectos de la pandemia por SARS-COV-2, donde incluso cabe resaltar que los resultados pueden presentar variaciones debido a una proporción de medicamentos no adecuada en tiempos.³¹⁻³³

Por otro lado, el objetivo principal del presente estudio fue conocer la situación actual en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE, y el efecto de la Enzalutamida en la población de estudio, encontrando que la utilización de Enzalutamida, tiene un efecto sustancialmente positivo en la SG y SLP tanto radiográfica como bioquímica, justificando su uso en esta institución, pues es importante recordar que el cáncer de próstata avanzado representa una de las principales causas de mortalidad en México y que la media de supervivencia una vez que se llega al estado de metastásico resistente a castración es de aproximadamente 2 años con deterioro importante del estado funcional y la calidad de vida.

Es importante recalcar que en los resultados de este estudio el tiempo hasta una siguiente línea de tratamiento fue 38.7 meses, superior a los 28 meses proporcionados en los pacientes incluidos en el estudio PREVAIL. Debido a esto se infiere que los pacientes

tardaron más en presentar progresión clínica y que ameritara otra línea de tratamiento. Así mismo, al realizar un análisis multivariado el empleo de quimioterapia previo a Enzalutamida no tuvo diferencia significativa estadísticamente en la SG o SLP.³³

Finalmente, el presente estudio cuenta con ciertas debilidades que pueden explicar los resultados obtenidos, siendo la principal de estas debilidades el carácter retrospectivo, el tamaño de la muestra, la heterogeneidad de los pacientes y la influencia radicalmente importante para el seguimiento apropiado de los pacientes al respecto del cumplimiento según agenda de los estudios de seguimiento y la proporción en tiempo de la medicación y asistencia a consulta. Otro objetivo secundario de este estudio era la de analizar el perfil de seguridad de Enzalutamida, sin embargo; debido a la falta de datos en el expediente electrónico al respecto de los efectos adversos no fue posible abordarlo, aunque el principal en controversia que es la manifestación de convulsiones no fue evidente en ninguno de los pacientes donde si fueron reportados. Por último, el objetivo principal se cumplió, al conocer el estado actual del manejo de este grupo de pacientes en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

12.-CONCLUSIONES:

En conclusión, se ha conseguido una amplia experiencia en el ámbito clínico, al respecto del uso y eficacia de la Enzalutamida en un amplio espectro de pacientes con CRPC, incluso en enfermedades metastásicas y no metastásicas, y en mCRPC previo y posterior a quimioterapia. Por tanto, la Enzalutamida es una opción emergente para el tratamiento de los hombres con nmCRPC que tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, y sigue siendo una importante primera línea terapéutica en pacientes sin con o sin quimioterapia previa en mCRPC.

En la actualidad existen numerosas opciones para tratar tanto a los pacientes con mCRPC como nmCRPC, incluyendo terapias hormonales de nueva generación, terapia molecular dirigida, agentes quimioterapéuticos y moduladores inmunológicos, lo que ha generado dificultades para la selección tanto de la mejor secuencia como la mejor combinación de medicamentos que proporcione más benéfico para el paciente, así mismo, dificultades para seleccionar las líneas terapéuticas subsecuentes ante la falla a un tratamiento, sin embargo; siempre debe tomarse en cuenta las características del paciente, el aspecto costo-efectividad, su estado funcional, preferencias del paciente y médicos, comorbilidades, estrato socioeconómico y etapa de la enfermedad, con la finalidad de brindar lo más adecuado y lo que la institución o el sistema de salud pueda solventar.

La Enzalutamida representa un agente hormonal de nueva generación, actualmente utilizado en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE, indicado tanto para pacientes nmCRPC como mCRPC, que ha demostrado tener una mejoría estadísticamente significativa en la SG y SLP tanto radiográfica como bioquímica como es corroborado en los estudios más grandes internacionalmente, por lo que está presente como indicación para estos pacientes tanto en guías clínicas internacionales como institucionales y que aunque representa un costo elevado, al mejorar las condiciones del paciente, obtener un mejor control de la enfermedad, prolongar el tiempo hasta requerir otra línea de tratamiento, mejorar la calidad de

vida y prevenir complicaciones, a largo plazo puede representar una disminución de los costos.

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893-907.
2. IARC/WHO. GLOBOCAN 2020: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2020 [accessed Mar 2021].
3. Torres SL, Espinoza GR, Rojas MR, Escamilla NC, Vázquez SR, Campuzano J, et al. Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud pública de México / vol. 58, no. 2, marzo-abril de 2016.*
4. Gomez-Guerra LS, Martinez-Fierro ML, Alcantara-Aragon V, Ortiz-Lopez R, Martinez-Villarreal RT, Morales-Rodriguez IB, et al. Population-based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer* 2009;24:91.
5. Sanford, M., 2013. Enzalutamide: A Review of Its Use in Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs*, 73(15), pp.1723-1732.
6. Pal, S., Stein, C. and Sartor, O., 2013. Enzalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(5), pp.679-685.
7. Bennett, L. and Ingason, A., 2014. Enzalutamide (Xtandi) for Patients With Metastatic, Resistant Prostate Cancer. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(4), pp.530-537.
8. E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of cancer*. 45 (2009) 228–247.
9. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009;16:458-62.
10. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23:8253-61.
11. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol* 2015;67:470–9.
12. Rodriguez-Vida, A., Chowdhury, S., Sternberg, C., Rudman, S. and Galazi, M., 2015. Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, p.3325.
13. Scott, L., 2018. Enzalutamide: A Review in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs*, 78(18), pp.1913-1924.
14. Armstrong, A., Szmulewitz, R., Petrylak, D., Holzbeierlein, J. and Villers, A., 2019. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 37(32), pp.2974-2986.
15. Aragon-Ching, J., Rhea, L. and Gupta, B., 2019. Enzalutamide: a new indication for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 21(2), p.107.

16. Varkaris, A. and Bubley, G., 2019. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(15), pp.1493-1495.
17. Yuan, F., Hankey, W., Wu, D., Wang, H., Somarelli, J., Armstrong, A., Huang, J., Chen, Z. and Wang, Q., 2019. Molecular determinants for enzalutamide-induced transcription in prostate cancer. *Nucleic Acids Research*, 47(19), pp.10104-10114.
18. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2020. Enzalutamide Treatment in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Before and after Docetaxel. 30(08), pp.815-821.
19. Ha, Y., Goodin, S., DiPaola, R. and Kim, I., 2013. Enzalutamide for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Drugs of Today*, 49(1), p.7.
20. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164:217-27.
21. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-54.
22. Schalken, J. and Fitzpatrick, J., 2015. Enzalutamide: targeting the androgen signalling pathway in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU International*, 117(2), pp.215-225.
23. Kolinsky, M., Rescigno, P., Bianchini, D., Zafeiriou, Z., Mehra, N. and Mateo, J., 2020. A phase I dose-escalation study of enzalutamide in combination with the AKT inhibitor AZD5363 (capivasertib) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of Oncology*, 31(5), pp.619-625.
24. Gao, L., Zhang, W., Zhang, J., Liu, J. and Sun, F., 2020. KIF15-Mediated Stabilization of AR and AR-V7 Contributes to Enzalutamide Resistance in Prostate Cancer. *Cancer Research*, 81(4), pp.1026-1039.
25. Wang, Y., Chen, J., Wu, Z. and Ding, W., 2020. Mechanisms of enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer and therapeutic strategies to overcome it. *British Journal of Pharmacology*, 178(2), pp.239-261.
26. Chen, X., Lu, J., Xia, L. and Li, G., 2018. Drug Resistance of Enzalutamide in CRPC. *Current Drug Targets*, 19(6), pp.613-620.
27. Beer, T., Armstrong, A., Rathkopf, D., Lortot, Y., Sternberg, C., Higano, C., Iversen, P., Evans, C., Kim, C., Kimura, G., Miller, K., Saad, F., Bjartell, A., Borre, M., Mulders, P., Tammela, T., Parli, T., Sari, S., van Os, S., Theeuwes, A. and Tombal, B., 2017. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *European Urology*, 71(2), pp.151-154.
28. Armstrong, A., Lin, P., Tombal, B., Saad, F. and Higano, C., 2020. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *European Urology*, 78(3), pp.347-357.
29. Scailteux, L., Campillo-Gimenez, B., Kerbrat, S. and Despas, F., 2020. Overall Survival Among Chemotherapy-Naive Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Under Abiraterone Versus Enzalutamide: A Direct Comparison Based on a 2014–2018 French Population Study (the SPEAR Cohort). *American Journal of Epidemiology*, 190(3), pp.413-422.
30. Keating, G., 2015. Enzalutamide: A Review of Its Use in Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs & Aging*, 32(3), pp.243-249.

31. Scher, H., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M., et al, 2012. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 367(13), pp.1187-1197.
32. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *EUROPEAN UROLOGY* 75 (2019) 88–99.
33. Beer, T., Armstrong, A., Rathkopf, D., Loriot, Y., Sternberg, C., Higano, C., Iversen, P., Bhattacharya, S., Carles, J., Chowdhury, S., Davis, I., de Bono, J., Evans, C., Fizazi, K., Joshua, A., Kim, C., Kimura, G., Mainwaring, P., Mansbach, H., Miller, K., Noonberg, S., Perabo, F., Phung, D., Saad, F., Scher, H., Taplin, M., Venner, P. and Tombal, B., 2014. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 371(5), pp.424-433.
34. Attard, G., Borre, M., Gurney, H., Loriot, Y., Andresen-Daniil, C., Kalleda, R., Pham, T. and Taplin, M., 2018. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 36(25), pp.2639-2646.
35. Efstathiou, E., Titus, M., Wen, S., Troncoso, P. and Hoang, A., 2020. Enzalutamide in Combination with Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. *European Urology Oncology*, 3(1), pp.119-127.
36. Mottet N, Van den Bergh, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *EAU Guidelines* 2020.
37. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Friedland SJ, Hussain M, et al. Castration-Resistant prostate cancer: AUA Guideline, 2018.
38. NCCN Guidelines Version 2.2021 Prostate Cancer.
39. Gwenaelle Gravis. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian Journal of Urology* (2019) 6, 162e168.
40. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*
41. Attard G, Beldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:1241-6.
42. Taneja, S., 2017. Re: Efficacy and Safety of Enzalutamide versus Bicalutamide for Patients with Metastatic Prostate Cancer (TERRAIN): A Randomised, Double-Blind, Phase 2 Study. *Journal of Urology*, 197(1), pp.152-152.
43. Iguchi, T., Tamada, S., Kato, M., Yasuda, S. and Machida, Y., 2019. Enzalutamide versus flutamide for castration-resistant prostate cancer after combined androgen blockade therapy with bicalutamide: the OCUU-CRPC study. *International Journal of Clinical Oncology*, 25(3), pp.486-494.
44. Penson, D., Armstrong, A., Concepcion, R. and Agarwal, N., 2016. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(18), pp.2098-2106.