

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES QUE DEBUTAN CON  
CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE  
DIOS DURANTE EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE 2019 Y 2022**

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE LA  
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA PARA OPTAR POR EL GRADO Y TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

SUSTENTANTE

DENNISE ELENA MONGE CEDEÑO

2024

## **Dedicatoria,**

Dedicado a mi familia y en especial a mi esposo, por su apoyo incondicional en este proceso.



Este trabajo final de graduación fue aceptado por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Médica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado en Oncología Médica.



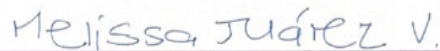
---

Dr. Allan Ramos Esquivel  
Médico Especialista en Oncología Médica  
Tutor / Profesor Guía



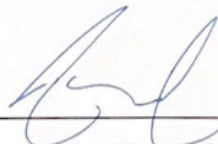
---

Dra. Diana Zamora Bolaños  
Médico Especialista en Oncología Médica  
Lectora



---

Dra. Melissa Juárez Villegas  
Médico Especialista en Oncología Médica  
Director Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en Oncología Médica



---

Dra. Dennise Monge Cedeño  
Sustentante

**San José, 3 de junio de 2024**

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Características clínicas de los pacientes que debutan con cáncer de próstata metastásico en el Hospital San Juan de Dios durante el período comprendido entre 2019 y 2022”, elaborado por la estudiante Dennise Elena Monge Cedeño, para optar por el título y grado de Especialista en Oncología Médica.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras  
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718  
Carnet Colypro: 67873  
Teléfono: 8707-9270  
Email: pabelb@gmail.com



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Dennise Monge Cedeño, con cédula de identidad 114700604, en mi condición de autor del TFG titulado Características clínicas de los pacientes que debutan con cáncer de próstata metastásico en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo comprendido entre 2019 y 2022.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

# Índice general

<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>X</b>
<b>Capítulo 1: Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Tratamiento del cáncer de próstata</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración</b> .....	<b>7</b>
<b>1.3 Tratamiento de primera línea del CPSC metastásico</b> .....	<b>7</b>
1.3.1 Docetaxel.....	7
1.3.2 Abiraterona .....	9
1.3.3 Enzalutamida .....	11
1.3.4 Apalutamida .....	13
1.3.5 Darolutamida .....	14
<b>1.4 Tratamiento del cáncer de próstata en la CCSS</b> .....	<b>15</b>
<b>1.5 Objetivos y justificación</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 Recolección de datos</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2 Análisis de datos</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 Aspecto bioéticos</b> .....	<b>18</b>
<b>Capítulo 3: Resultados</b> .....	<b>20</b>
<b><i>Figura 1. Distribución de expedientes revisados en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 – 2022.</i></b> .....	<b>20</b>
<b><i>Tabla 1. Características clínicas y demográficas en la población con Cáncer de próstata castrato sensible metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 - 2022.</i></b> .....	<b>22</b>
<b><i>Figura 2. Supervivencia general en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 - 2022.</i></b> ....	<b>23</b>
<b><i>Figura 3. Supervivencia global de acuerdo con la presencia de dolor al diagnóstico en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico del HSJD 2019 -2022.</i></b> .....	<b>24</b>
<b><i>Figura 4. Supervivencia global según ECOG en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico del HSJD 2019 -2022.</i></b> .....	<b>24</b>

<b>Figura 5. Tiempo a la progresión (Castrato Resistencia) en la población con cáncer de próstata metastásico del HSJD en el periodo 2019 - 2022.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabla 2. Patrón de progresión posterior al diagnóstico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 - 2022. ....</b>	<b>26</b>
<b>Tabla 3. Tratamiento recibido en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico en la población del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 – 2022. ....</b>	<b>27</b>
<b>Figura 6. Probabilidad de supervivencia libre de progresión en la población con cáncer de próstata metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 – 2022. ....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 7. Probabilidad de supervivencia global en la población con cáncer de próstata metastásico del HSJD en el periodo 2019 – 2022. ....</b>	<b>29</b>
<b>Capítulo 4: Discusión.....</b>	<b>30</b>
<b>Capítulo 6 Bibliografía.....</b>	<b>37</b>
<b>Capítulo 7 : Anexo.....</b>	<b>44</b>

## Resumen

**Introducción :** Los datos epidemiológicos sobre el cáncer de próstata en Costa Rica son escasos y se desconoce el patrón de comportamiento en el estadio clínico castrato sensible metastásico. El objetivo del estudio fue analizar las características clínicas, epidemiológicas y la efectividad del tratamiento de la población con esta patología en el Hospital San Juan de Dios durante el año 2019 al 2022.

**Métodos:** Este estudio fue unicéntrico, observacional, retrospectivo y de cohorte en el que se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes que debutaron con cáncer de próstata metastásico castrato sensible dentro del periodo 2019 al 2022.

**Resultados:** De la población analizada (n=758), 71 pacientes (9%) presentaron diagnóstico de cáncer de próstata metastásico castrato sensible; 41 de ellos (57%) con un alto volumen de enfermedad. Como tratamiento, 36 pacientes (50,7%) recibieron terapia anti androgénica en monoterapia. De los pacientes que recibieron terapia combinada en dupleta, 28 (39,4%) recibieron docetaxel, 6 (8,5%) asociaron el uso de abiraterona y solo 1 (1,41%) recibió enzalutamida. El grupo observado tuvo una mediana de progresión a la castrato resistencia de 23,3 meses (95% IC: 17,4-28,3) y una mediana de supervivencia general no alcanzada. Aquellos que recibieron terapia combinada tuvieron una supervivencia libre de progresión de 25,3 meses comparado a 17,8 meses en el grupo de monoterapia (HR: 0,74; 95% IC: 0,44-1,36 p=0,43). La tasa de supervivencia global al año fue de 65,8% para el grupo que recibió deprivación androgénica sola vs 72,7% en la terapia combinada (p=0,41).

**Conclusión:** Este estudio representa el primer análisis descriptivo realizado en Costa Rica que explora las características clínicas de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración, así como los patrones de progresión y las tendencias de tratamiento en esta población. Además, se evaluó la supervivencia global según el medicamento administrado.

**Descriptor:** Cáncer prostático -Tratamiento cáncer metastásico - Cáncer prostático avanzado - Cáncer de próstata castrato sensible.

## **Abstract**

**Introduction:** Epidemiological data on prostate cancer in Costa Rica are scarce and the pattern of behavior in the metastatic castration-sensitive clinical stage is unknown. The objective of the study was to analyze the clinical, epidemiological characteristics and the effectiveness of the treatment of the population with this pathology at the Hospital San Juan de Dios during the year 2019 to 2022.

**Methods:** This study was a single-center, observational, retrospective and cohort in which the clinical records of patients who debuted with castrate-sensitive metastatic prostate cancer were analyzed within the period 2019 to 2022.

**Results:** Of the population analyzed (n=758), 71 patients (9%) were diagnosed with metastatic castration – sensitive prostate cancer; 41 of them (57%) with a high-volume disease. As treatment, 36 patients (50.7%) received anti-androgen therapy as monotherapy. Of the patients who received combined therapy, 28 (39.4%) received docetaxel, 6 (8.5%) associated the use of abiraterone and only 1 (1.41%) received enzalutamide. The observed group had a median progression to castration resistance of 23.3 months (95% CI: 17.4-28.3) and a median overall survival not reached. Those who received combination therapy had a progression-free survival of 25.3 months compared to 17.8 months in the monotherapy group (HR: 0.74; 95% CI: 0.44-1.36 p=0.43). The overall survival rate at one year was 65.8% for the group that received androgen deprivation alone vs. 72.7% in the combination therapy (p=0.41).

**Conclusion:** This study represents the first descriptive analysis conducted in Costa Rica exploring the clinical characteristics of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer, as well as the patterns of progression and treatment trends in this population. Additionally, global survival was evaluated based on the administered medication.

**Keywords:** Prostate cancer – Treatment of metastatic prostate cancer – Metastatic prostate cancer – Metastatic castration sensitive prostate cancer.

## **Lista de abreviaturas**

**ADN** Ácido desoxirribonucleico

**ADT** Terapia de deprivación antiandrogénica

**APE** Antígeno prostático específico

**BRCA1 y BRCA2** Gen cáncer de mama 1 y 2

**CCSS** Caja Costarricense del Seguro Social

**CPRC** Cáncer Prostático Resistente a Castración

**CPSC** Cáncer de próstata Sensible a Castración

**ECOG** Escala diseñada por *el Eastern Cooperative Oncology Group*

**EDUS** Expediente Digital Único en Salud de la CCSS.

**GLOBOCAN** Observatorio de Cáncer Global

**HR** Hazard ratio / cociente de riesgo

**HSJD** Hospital San Juan de Dios

**IC** Intervalo de confianza

**IMC** Índice de masa corporal

**LOM** Lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social

**LH** Hormona luteinizante

**LHRH** Hormona liberadora de hormona luteinizante

**RA** Receptor androgénico

**SG** Supervivencia global

**SLP** Supervivencia libre de progresión

**SNC** Sistema nervioso central

**VO** Vía oral

## Capítulo 1: Introducción

El cáncer de próstata es el segundo tumor más común en hombres a nivel mundial con un estimado de 1,4 millones de casos nuevos diagnosticados por año y una mortalidad anual de 350 mil decesos (1). A nivel nacional, se encuentra de primero en incidencia con un estimado de 1700 pacientes por año y de primero en mortalidad con 487 muertes anuales (1). Su incidencia es tres veces más alta en países desarrollados, sin embargo, no existen diferencias en cuanto a mortalidad en regiones subdesarrolladas (1). Los índices más altos de mortalidad se han documentado el norte de Europa, Oceanía, el Caribe y América del Norte. Estas tendencias mundiales, así como el incremento anual en incidencia, pueden ser explicados por los programas de detección temprana; en contraparte, la menor incidencia en las regiones mencionadas podría ser secundario a un menor acceso a los servicios de salud (2)

Esta enfermedad es heterogénea en cuanto a sus manifestaciones, factores de riesgo y opciones terapéuticas. Se caracteriza por alteraciones genéticas y epigenéticas, la mayoría de crecimiento lento e influenciada por diversos factores de riesgo (3). La edad es uno de los factores de riesgo determinantes para el cáncer de próstata, con una mediana de edad que ronda entre los 63 a los 70 años, con una incidencia del 5% en pacientes menores de 30 años y del 59% en pacientes mayores de 79 años (4). Según datos del Ministerio de Salud de Costa Rica del 2022, la mayor incidencia está documentada en los pacientes con rangos de edad de 65 a 69 años con un número de 206 casos anuales (5) Es importante mencionar que el aumento de incidencia se ha visto relacionada con el aumento de la expectativa de vida y a los programas de tamizaje por antígeno prostático específico (APE). Además, se ha comprobado que debido a que su curso es indolente en una mayoría de pacientes, es más común el fallecimiento por otras comorbilidades que debido a esta enfermedad (6).

La historia familiar tiene un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad, ya que el riesgo aumenta según el número de familiares afectados y el grado de parentesco. Un aproximado de 20% de los pacientes con cáncer de próstata tiene una relación con historia familiar además de que se conoce que estos debutan a edades más tempranas (2,7) A su vez, se han documentado varias mutaciones germinales asociadas al cáncer de próstata en un 11,8%; por ejemplo, el síndrome de cáncer hereditario de mama y de ovario en el gen de cáncer de mama 1 y 2 (*BRCA1* y *BRCA2*) con una incidencia del 1-2%. Otras mutaciones que también confieren aumento de riesgo de cáncer de próstata a edades más tempranas son: *ATM*, *ATR*, *MMR*, *CHEK2*, *RAD51D*, *PALB2*, *HOXB13*; estas representan un 6% de la incidencia total y asocian un curso más agresivo de la enfermedad (8)

La obesidad corresponde a otro factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata. Se ha documentado relación entre un índice de masa corporal (IMC) elevado con una menor detección temprana por tamizaje de antígeno prostático específico (APE) debido a un mayor volumen plasmático provocando una menor concentración de APE (2). Adicionalmente, la obesidad combinada con inactividad física asocia resistencia a la insulina, lo cual genera un estado metabólico que promueve crecimiento y proliferación (4) De manera paralela a la obesidad se encuentra el síndrome metabólico como factor de riesgo, en donde la presencia de hipertensión arterial y circunferencia abdominal mayor o igual a 102 cm se asocia tanto a una mayor incidencia, como a un peor grado y estadio avanzado, lo que conlleva un peor pronóstico(4). Por otro lado, la obesidad se considera un factor de riesgo modificable ya que la pérdida de peso y el ejercicio físico regular disminuyen su riesgo asociado, así como la posibilidad de progresión en pacientes con el diagnóstico establecido (9).

Varios estudios epidemiológicos han demostrado la importancia de la dieta y su relación con el cáncer de próstata. Sin embargo, la evidencia aún no es suficiente como para determinar una relación causal o la mejor estrategia nutricional preventiva. Se ha encontrado un aumento de riesgo en los pacientes con dietas con alto consumo de alcohol, carnes rojas, grasa animal y productos lácteos (2) Por otro lado, el consumo de vegetales crucíferos como el brócoli, la coliflor, repollo, el consumo de antioxidantes como el licopeno encontrado en el tomate y el uso de las bebidas como el té verde, soya y café han asociado un efecto protector contra el cáncer de próstata (2)

La etnia se ha determinado en otras latitudes como un factor de riesgo. En Estados Unidos el riesgo de incidencia es 1,5 veces mayor en pacientes con etnia africana con una mortalidad dos veces mayor. La explicación a este fenómeno aún es desconocida, sin embargo, se ha determinado que podría estar en relación con factores socioeconómicos e inequidad al acceso al sistema de salud (4) Por último, el tabaco tanto de forma pasiva como activa, ha demostrado ser carcinogénico para múltiples tipos de tumores entre ellos el cáncer de próstata. Si bien su asociación no ha sido bien determinada de forma consistente, un reciente meta-análisis describe un aumento de dos a tres veces el riesgo en los pacientes fumadores comparado a los no fumadores (10)

El diagnóstico de esta neoplasia amerita la realización de biopsia y según la clínica y el riesgo requiere otros estudios como lo son el ultrasonido transrectal, la resonancia magnética, la tomografía axial computarizada (TAC), tomografía por emisión de positrones (PET-PSMA) y gamma óseo(11) Hay varios métodos para la estadificación y para establecer el pronóstico del tumor, por ejemplo el sistema TNM (Tamaño del tumor, diseminación ganglionar, Metástasis) basado en el tacto rectal, así como la escala de Gleason que estratifica de acuerdo a la histología del tumor asignándole un valor internacional al tumor según el sistema de Urología Patológica (ISUP) y por último, los grupos de riesgo de D' Amico (4,12). Estas clasificaciones

ayudan en la toma de decisiones en cuanto a manejo y pronóstico de los pacientes. Sin embargo, en aquellos pacientes con enfermedad metastásica se va a determinar su manejo y supervivencia de acuerdo con el volumen de enfermedad, riesgo y tratamiento previamente recibido, así como en función de las comorbilidades y funcionalidad del paciente (7)

El pronóstico y la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata es altamente variable, los cuales van de acuerdo al grado tumoral y estadio. El paradigma de aumento de curación con detección temprana tiene que ser valorado cuidadosamente, ya que el tamizaje con APE ha aumentado el diagnóstico temprano y el inicio precoz de los tratamientos(1); sin embargo, la morbilidad puede aumentar a consecuencia de las terapias utilizadas, generando efectos adversos como la disfunción sexual, enfermedades cardiovasculares, diabetes, deterioro cognitivo y disminución de densidad ósea (11).

La presentación clínica puede ser muy variable, puede ir desde asintomáticos o presentar síntomas obstructivos e irritativos urinarios (6) En los estadios metastásicos se pueden dar manifestaciones como dolor óseo, fracturas patológicas y síndromes de compresión medular; confiriéndole un peor pronóstico al paciente (13) Al momento del diagnóstico un 80% debuta con enfermedad localizada, 15% con enfermedad locorregional y un 5% con enfermedad metastásica a distancia, donde el sitio más común de metástasis es la enfermedad ganglionar pélvica locorregional en un 99%, seguido de la enfermedad ósea (pelvis, cadera y esqueleto axial) en un 84 % y un 11% la enfermedad visceral (7) De los pacientes con enfermedad localizada, un 30% recurre y la mayoría genera resistencia a la castración en 3 años aproximadamente (14).

La enfermedad metastásica incluye a los pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración (CPSC) y los resistentes a la castración (CPRC); estos últimos

definidos como los pacientes que progresan de forma bioquímica, radiológica o clínica a pesar de tener terapia de deprivación androgénica (ADT) y niveles de testosterona < 50 ng/dl (4) Los pacientes con CPSC metastásico se dividen además en enfermedad de novo (sincrónica) o aquellos con recaída metastásica (metacrónica) que corresponde a aquellos con diagnóstico de metástasis después de un tratamiento local previo. También se estratifican de acuerdo con el volumen de enfermedad y riesgo, definiendo el alto volumen como la presencia de metástasis viscerales y/o  $\geq 4$  metástasis óseas incluyendo  $\geq 1$  afuera columna vertebral o pelvis y el alto riesgo como la presencia de dos o más de los siguientes criterios: Gleason mayor o igual a 8, tres o más lesiones óseas o presencia de enfermedad metastásica visceral medible.

Con respecto al pronóstico, la supervivencia a 10 años en pacientes con enfermedad localizada de bajo y riesgo intermedio es del 99%(7). Los pacientes que debutan con metástasis al diagnóstico tienen un peor pronóstico con una supervivencia a 5 años de un 60%, la cual ha venido en aumento debido a los recientes avances en tratamiento (15). Sin embargo, en relación a estas cifras, se han realizado estudios que han documentado que los pacientes con cáncer de próstata en su mayoría no fallecen secundario a su neoplasia ya que tienen un curso indolente; no obstante, aquellos con metástasis al diagnóstico la causa de muerte si se ve relacionada a su neoplasia (6).

## 1.1 Tratamiento del cáncer de próstata

El tratamiento principal del cáncer de próstata desde sus inicios ha sido la terapia de deprivación androgénica (ADT) de forma quirúrgica o química (16). En 1940, se describe la cirugía de remoción de testículos o la administración de estrógenos exógenos como métodos para inducir regresión y disminuir sintomatología de la enfermedad ya que se observó que la enfermedad era impulsada y dependiente de

andrógenos. Por definición, la castración se define como una testosterona sérica menor a 50 ng/dl (1,7 nmol/l)(4); sin embargo, en una gran mayoría de pacientes este efecto va a ser transitoria progresando a un estado de castración resistente debido a varios mecanismos, por ejemplo, las mutaciones o amplificaciones en el receptor de andrógenos, así como desregulación de genes claves en el control de crecimiento (17). Posteriormente, en 1980 se descubren los agonistas y antagonista de Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), seguido de diferentes terapias para la disminución de las concentraciones de andrógenos (14).

Dentro de los medicamentos para inducir castración farmacológica se encuentran los agonistas de LHRH (por ejemplo: goserelina, leuprolide y busserelina) que actúan uniéndose al receptor de LHRH en la glándula pituitaria, los cuales causan una sobre estimulación con un aumento temporal de la hormona luteinizante previo a la retroalimentación negativa lo cual conlleva a frenar la producción de LH (Hormona luteinizante). (16) Los efectos adversos asociados a estos medicamentos van desde síntomas vasomotores como el “flushing”, efectos en el libido, disfunción eréctil, desarrollo de síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Estos fármacos además de combinan de manera inicial con inhibidores del receptor de andrógenos como la flutamida y la bicalutamida, los cuales son utilizados para evitar el “flare” causado por un retrocontrol positivo inicial a la terapia LHRH antagonistas.

También se encuentran los antagonistas LHRH (por ejemplo: degarelix) que de forma contraria a los agonistas actúan bloqueando la unión de LHRH a su receptor, evitando así la secreción de LH directamente. Dentro de sus efectos adversos más comunes encontramos los síntomas vasomotores como bochornos y dolor en sitio de aplicación(7).

Otros fármacos empleados son los antiandrógenos que se dividen en esteroideos derivados de la hidroxiprogesterona (acetato de ciproterona, acetato megestrol y medroxiprogesterona) y los no esteroideos (primera generación: nilutamida,

bicalutamide, flutamide y segunda generación: enzalutamida, apalutamida y darolutamida). Además, están los inhibidores de la síntesis de andrógenos como la abiraterona, la cual disminuye la liberación de andrógenos suprarrenales por medio de la inhibición de la enzima CYP17 (18)

## 1.2 Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración

El CPSC metastásico se define como el estadio clínico que responde a la terapia inhibitoria de andrógenos y que presenta enfermedad invasiva a distancia; los pacientes que debutan con este estadio corresponden a un aproximado de 10% - 20% de la población con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico(2). En varios estudios epidemiológicos se ha demostrado que este subgrupo cursa con un fenotipo más agresivo responsable del 50% de las muertes de los pacientes con cáncer de próstata(19). Además, se ha documentado que la gran mayoría de los afectados progresan a una fase resistente en un lapso de tres años aproximadamente (16) A nivel mundial, el CPSC metastásico ha generado interés con el objetivo de optimizar los manejos y mejorar la sobrevida de los pacientes dado su mal pronóstico. Esto se refleja en los grandes avances en tratamiento en la última década donde se ha observado una mejoría significativa de la supervivencia global (SG) y la calidad de vida de los pacientes (20).

## 1.3 Tratamiento de primera línea del CPSC metastásico

### 1.3.1 Docetaxel

El docetaxel es considerado un antineoplásico de la familia de los taxanos, su mecanismo de acción implica su unión a la  $\beta$ -tubulina, estabilizando a los microtúbulos del cito esqueleto, lo cual afecta el ciclo celular en las fases S y G2/M,

con lo que la célula ya no puede llevar a cabo el proceso de mitosis (18) Dentro los efectos adversos más comunes está la neutropenia de cualquier grado que ocurre en un 99%, considerada un factor limitante en la aplicación de tratamiento. También este medicamento puede llegar a causar neuropatía periférica hasta en un 50%, retención de líquido en un 50% y reacciones de hipersensibilidad en un 3%(21) En el 2015 se agregó al esquema de tratamiento estos medicamentos combinados con ADT en la enfermedad CPSC metastásica bajo el fundamento de dos estudios pivotaes CHAARTED (22)y STAMPEDE (23).

El estudio CHAARTED (22) fue el primer estudio fase III en demostrar el beneficio en supervivencia global de la combinación de docetaxel y ADT en los pacientes con CPSC metastásico. El objetivo principal fue probar la hipótesis que la mediana de SG iba a ser 33,3% más larga en el grupo de la combinación. Los pacientes se estratificaron de acuerdo al tiempo de uso de ADT previo (menor o  $\geq$  a 12 meses), así como la extensión de las metástasis (alto vs bajo volumen) definiendo el alto volumen como la presencia de metástasis viscerales y/o  $\geq$  4 metástasis óseas incluyendo  $\geq$  1 afuera columna vertebral o pelvis. También se estratificaron los sujetos del ensayo de acuerdo al uso de agentes en la resistencia a la castración para prevención de eventos óseos con el uso de ácido zolendrónico o denosumab, así como al uso de calcio y vitamina D requerido en todos los pacientes.

En este estudio los pacientes se aleatorizaron a recibir ADT monoterapia vs ADT combinado con docetaxel a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas por 6 ciclos. Con un seguimiento de 53,7 meses, la mediana de SG fue de 57,6 meses para el grupo combinado comparado a 47,2 meses en el grupo de monoterapia con ADT (Hazard ratio [HR]: 0,72; 95% IC, 0,59 a 0,89; P = 0,0018) (24). Para pacientes con alto volumen de enfermedad (que correspondían a un 65% de la cohorte) la mediana de SG fue de 51,2 meses comparado a 34,4 meses (HR: 0,63; 95% IC, 0,50 a 0,79; p < 0.001); para los pacientes con bajo volumen de enfermedad no se detectaron diferencias significativas en la SG. También se documentó una mediana de 20,2 meses a la resistencia a la castración en la terapia combinada comparado a 11,7 meses en la monoterapia (HR: 0,61; 95% IC, 0,51 a 0,72; P < 0,001). Al igual que la

mediana a la progresión clínica de 33 meses comparado a 19,8 meses a favor de la terapia combinada (HR: 0,61; 95% IC, 0,50 a 0,75;  $P < 0,00$ ).

El estudio STAMPEDE (23) fue estudio fase III con un diseño de plataforma multibrazo y multietapas en el que el subgrupo de pacientes metastásicos mostró beneficio en la adición de docetaxel a la terapia ADT para pacientes CPSC independiente de la carga tumoral, con beneficio en la SG (HR: 0,81, 95% IC 0,69–0,95,  $P = 0,009$ ). Es importante mencionar que en la cohorte de pacientes metastásicos del STAMPEDE, un 95% de los pacientes tenía enfermedad sincrónica; mostrando una diferencia con el análisis del estudio CHAARTED en el que el 17% de los pacientes tenía enfermedad metacrónica y de bajo volumen.

Se realizó además un metaanálisis en el que se demostró un beneficio en la supervivencia global (HR: 0,77; 95% IC 0,68–0,87;  $p < 0,0001$ ) con la adición del docetaxel al ADT con el efecto más pronunciado en el subgrupo de pacientes con enfermedad sincrónica y de alto volumen (25). Se concluye así que en el beneficio de la terapia combinada en pacientes CPSC metastásicos y con mayor beneficio en la enfermedad sincrónica.

### 1.3.2 Abiraterona

Otro medicamento que ha demostrado beneficio en el cáncer de próstata es el acetato de abiraterona, el cual corresponde a una pro-droga de la abiraterona que disminuye la síntesis de andrógenos mediante la inhibición del citocromo P450c17/CYP17A1(18) Este se tiene que administrar en conjunto con glucocorticoides para disminuir los efectos adversos a causa del aumento de mineralocorticoide, que podrían provocar hipopotasemia en un 13% , hipertensión arterial y retención de fluidos en un 11% (21) En el 2017 se publicaron otros estudios clínicos que

justificaron su uso en combinación con ADT en el contexto de enfermedad CPSC metastásica, que fueron los estudios LATITUDE(26) y un subgrupo del estudio STAMPEDE (23), además de un estudio reciente llamado PEACE-1. (29)

El estudio LATITUDE (26) fue un estudio fase III, multinacional a doble ciego en pacientes con CPSC metastásico, los cuales se aleatorizaron a recibir ADT asociado a abiraterona (100 mg cada día VO) más el uso de prednisolona (5 mg cada día VO) y en el brazo comparativo, placebo y ADT hasta progresión o efectos adversos intolerables. Se plantearon como objetivo primario la SG y la supervivencia libre de progresión radiológica. La mayoría de los pacientes incluidos correspondían a pacientes que tenían enfermedad metastásica sincrónica y de alto riesgo, definido como la presencia de dos o más de los siguientes criterios: Gleason mayor o igual a 8, tres o más lesiones óseas o presencia de enfermedad metastásica visceral medible. Fueron excluidos pacientes que recibieron de previo quimioterapia, radiación o cirugía para su neoplasia avanzada con la excepción de 3 meses o menos de haber iniciado ADT (quirúrgica o farmacológica). En este estudio se vio un beneficio de la SG en el brazo combinando de ADT y abiraterona (26). Además, generó una mejoría del tiempo a la progresión del dolor, progresión radiológica, inicio de quimioterapia y a los eventos óseos. Con un seguimiento final de 53,3 meses, hubo un beneficio en la SG con una mediana de 53,5 meses comparado a 36,5 meses (HR: 0,66; 95% IC, 0,56 a 0,78; P<0,001) (26,27). Así mismo, en el subgrupo de pacientes del estudio STAMPEDE se utilizaron los mismos brazos comparativos que el estudio LATITUDE y de acuerdo a los resultados, con un seguimiento de 73 meses, se vio que los pacientes metastásicos, los cuales correspondían a un 52%, tuvieron una mediana de SG DE 46 meses versus 79 meses en el brazo que utilizó ADT + abiraterona; la supervivencia a los 5 años fue un 41% (95% IC: 37%-45%) comparado a 60% en el grupo de terapia combinada (28).

El estudio PEACE-1 (29) fue un análisis de fase III, abierto, aleatorizado en el cual se incluyeron pacientes con CPSC metastásico con ECOG (Escala diseñada por el

*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0-1 o hasta 2 si tenían dolor óseo, también fueron elegibles los que habían recibido ADT por no más de tres meses previo a aleatorización y que tenían al menos 6 semanas entre el inicio de docetaxel y la ADT. Estos pacientes recibieron el estándar de tratamiento en un esquema (1:1:1:1) con ADT en monoterapia o con quimioterapia a base de docetaxel, radioterapia, abiraterona (1000 mg cada día VO asociado a prednisolona) o radioterapia y abiraterona. Como objetivos coprimarios estaban la SG y la progresión radiológica. En el análisis combinado comparando la abiraterona y la radioterapia, en la población total, los pacientes que recibieron abiraterona tuvieron mejor SG (HR: 0,82, 95,1% IC 0,69–0,98; p=0,30) y también mayor tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) radiológica. En el análisis por subgrupos de este estudio se demostró además un aumento de SG con la abiraterona en la triple terapia con ADT y docetaxel (HR: 0,75, 95,1% IC 0,59–0,95; p=0,017), con una mejora significativa en el subgrupo de alto volumen de enfermedad que correspondió a una 64% de la población, sumando además el total de los pacientes con enfermedad sincrónica. En cuanto a los efectos adversos, fueron mayor en el grupo de la abiraterona, siendo la principalmente hipertensión; sin embargo, no se vio un aumento de neutropenia ni la neuropatía en relación con uso de quimioterapia.

### 1.3.3 Enzalutamida

Dentro los de los antiandrógenos de tercera generación está la enzalutamida, la cual tiene como mecanismo de acción la unión competitiva al receptor de androgenos inhibiendo su traslocación al núcleo celular y la consecuente unión del receptor de andrógenos (RA) con el ADN (18). Como efectos adversos más comunes se ha documentado fatiga en un 50% de los pacientes, diarrea en un 20%, bochornos en un 20% y convulsiones <1%.(21)Hace aproximadamente 5 años se estableció la eficacia de este basados en los estudios de ENZAMET(30) y ARCHES(31).

El estudio ENZAMET(32) fue un ensayo fase III, aleatorizado en los pacientes CPSC metastásico a recibir ADT en conjunto con enzalutamida a una dosis de 160 mg cada día VO versus el uso de un antiandrogéno no esterooidal (bicalutamida, nilutamida, flutamida) hasta la progresión o efectos adversos, con el objetivo primario de SG. Con un seguimiento de 34 meses, se documentó una prolongación de la SG en el grupo de enzalutamida (HR: 0,67; 95% IC, 0,52 A 0,86; P=0,002); este beneficio fue demostrado en todos los subgrupos ya sea con alto o bajo volumen de enfermedad (definido en el estudio CHAARTED) así como el tiempo sincrónico o metacrónico de la aparición de las metástasis. También resultó en el beneficio de la supervivencia libre de progresión de APE (HR: 0,39; P<0,001) y la supervivencia libre de progresión clínica (HR: 0,40; P<0,001). Se concluyó, entonces, en el beneficio del uso de la enzalutamida en los pacientes CPSC metastásico tomando en cuenta los efectos adversos previamente mencionados.

En el subanálisis del ENZAMET los investigadores evaluaron el efecto del uso de enzalutamida según el agrupamiento pronóstico, enfermedad sincrónica o metacrónica, volumen de enfermedad y uso o no de docetaxel; en estos pacientes se planificó docetaxel simultáneo para hasta 6 ciclos en el 45% de los pacientes. En los resultados se vio que la adición de enzalutamida mejoró la SG para quienes recibieron docetaxel en especial a los pacientes con enfermedad sincrónica ( SG a 5 Años : 60% comparado a un 52%, HR: 0,73; 95% IC, 0,55 a 0,99). y se evidenció un beneficio significativo en la población CPSC con alto y bajo volumen. En este se determinó el beneficio de la intensificación de tratamiento y en especial de forma temprana.

El estudio ARCHES (31) fue un ensayo multinacional, doble ciego, fase III en el que se aleatorizó los pacientes con diagnóstico de CPSC metastásico a utilizar enzalutamida o placebo asociado a ADT hasta progresión o efectos adversos. Fueron estratificados por volumen de enfermedad (definido en el estudio CHAARTED) y utilización previo de quimioterapia con docetaxel; con el objetivo

principal la supervivencia libre de progresión radiológica. Como resultados se observó que el brazo que utilizó la enzalutamida tuvo mejoría de la supervivencia libre de progresión radiológica en todos los subgrupos (HR :0,39; 95% IC, 0,30 a 0,50;  $P < 0,001$ ). En su análisis final con un seguimiento de 44,6 meses también se vio un beneficio en la SG (HR: 0,66; 95% IC, 0,53 a 0,81;  $P < 0,001$ ) (33).

#### 1.3.4 Apalutamida

La apalutamida es otro antiandrógeno que al unirse al receptor de andrógenos inhibe su traslocación, transcripción, así como la unión al ADN. (21) Dentro los efectos más comunes están fatiga 26%, erupciones 26%, hipertensión en un 22%, sofocos 18%, caídas 13% e hipotiroidismo 8% (21). Hace 5 años se estableció la eficacia del mismo en el estudio TITAN, (34) el cual fue un estudio a doble ciego, fase III, en el que se aleatorizaron 525 pacientes CPSC metastásico a tomar apalutamida (240 mg cada día) o placebo asociado al uso de ADT hasta progresión o efectos adversos, con lo cual se permite el uso de quimioterapia con docetaxel previo. Este estudio incluyó pacientes de alto o bajo volumen de enfermedad (como definido en el estudio CHAARTED) así como pacientes que habían recibido radioterapia o prostatectomía previa. En el primer análisis interino el brazo de apalutamida tuvo beneficio en la SG (HR :0,67; 95% IC, 0,51 a 0,89;  $P < 0,005$ ) no aumentando los eventos adversos ya observados en los pacientes del brazo comparador. El beneficio además fue significativo en todos los subgrupos independientemente de su volumen o temporalidad de la enfermedad metastásica. También hubo beneficio en la supervivencia libre de progresión radiológica (HR: 0,48; 95% IC, 0,39 a 0,60;  $P < 0,001$ ).

### 1.3.5 Darolutamida

La darolutamida es considerado un antagonista del receptor de andrógenos con una estructura química diferente a la enzalutamida y apalutamida, por lo que podría explicar su poca penetrancia de la barrera hematoencefálica, los efectos adversos que puede asociar son la neutropenia en el 19% de los pacientes, fatiga 15% y alteración de pruebas de función hepática en un 42%. (18) El estudio ARASENS (35) publicado en el 2022, fue un estudio internacional, fase III en el que se aleatorizaron a los pacientes con CPSC metastásico a recibir darolutamida a una dosis de 600 mg cada día VO versus placebo, ambos en combinación con ADT (quirúrgica o farmacológica) y docetaxel, la darolutamida y el ADT hasta progresión o toxicidad. Con respecto a los pacientes incluidos no se estratificó según el volumen de enfermedad; sin embargo, un 86% de los pacientes tenía enfermedad sincrónica metastásica; se excluyeron pacientes con enfermedad ganglionar debajo de la bifurcación aórtica y a los pacientes que habían utilizado ADT más de 12 semanas previo a la aleatorización, que habían utilizado quimioterapia o inmunoterapia previo a la aleatorización o que hubieran tenido radioterapia 2 semanas previas.

En este estudio, la adición de la darolutamida conllevó a una mejoría significativa de la SG (HR: 0,68; 95% IC, 0,57 a 0,80;  $P < 0,001$ ) así como también un beneficio en prolongar el tiempo al estado castración resistente (HR: 0,36; 95% IC; 0,3 A 0,42;  $P < 0,001$ ), a la progresión al dolor (HR: 0,79; 95% IC; 0,66 A 0,95;  $P = 0,01$ ) y eventos esqueléticos (HR: 0,61; 95% IC; 0,5 A 0,72;  $P < 0,001$ ). Además de beneficio en el tiempo de resistencia a la castración (HR: 0,36; 95% IC, 0,30 a 0,42;  $P < 0,001$ ) y uso subsecuente de otros antineoplásicos (HR: 0,39; 95% IC, 0,33 a 0,46;  $P < 0,001$ ). En un análisis *post hoc* en el cual sí se estratificó de acuerdo con el volumen de enfermedad (definido en el estudio CHAARTED) (36); se documentó que 77% de los pacientes tenían enfermedad de alto volumen y un 70% de alto riesgo. Como resultado se documentó en el brazo que utilizó la darolutamida, un aumento de SG en pacientes con alto volumen de enfermedad (HR: 0,69; 95% IC,

0,57 a 0,82), alto riesgo (HR: 0,71; 95% IC, 0,58 a 0,86), y bajo riesgo (HR: 0,62; 95% IC, 0,42 a 0,90) y presentó una tendencia a la mejoría en pacientes con bajo volumen de enfermedad (HR: 0,68; 95% IC, 0,41 a 1,13). Se concluyó en un beneficio en la intensificación de terapia en los pacientes de alto volumen de enfermedad, no así en el bajo volumen y evidencia de beneficio en el grupo de alto y bajo riesgo.

#### 1.4 Tratamiento del cáncer de próstata en la CCSS

En la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) se emplea una lista oficial de medicamentos (LOM) con usos aprobados por el comité central de farmacoterapia. Esta lista ofrece a los asegurados una serie de medicamentos seleccionados por el Comité Central de Farmacoterapia que son eficaces y seguros, en la cantidad y presentación idónea, los cuales se ajustan a los principios igualdad, equidad, universalidad, obligatoriedad y solidaridad (37) En el caso que exista justificación científica y clínica en donde ya se hayan agotado las opciones terapéuticas establecidas en la lista oficial es posible el acceso de medicamentos fuera de la lista LOM para casos excepcionales, para lo cual se deberá llenar un formulario de solicitud y justificar su uso. Dicha solicitud se eleva al Comité Local de Farmacoterapia donde se evalúa el caso y se determina la compra del fármaco previo análisis del Comité Central de Farmacoterapia (37). Es importante mencionar que una gran mayoría de los tratamientos utilizados en el CPSC metastásico no forman parte de los medicamentos LOM de la CCSS y existen actualmente limitaciones de tratamiento de acuerdo a los tratamientos que ha recibido el paciente, así como el uso por ejemplo de abiraterona en primera línea únicamente al existir contraindicación de uso de docetaxel. Esto sumado a la heterogeneidad de los pacientes y del tratamiento LOM disponible, torna compleja la decisión de cuál tratamiento se debe brindar al paciente para proporcionar el mayor beneficio clínico.

## 1.5 Objetivos y justificación

El objetivo general de este trabajo final de graduación es el análisis de las características clínicas, epidemiológicas y la efectividad del tratamiento que recibieron los pacientes con cáncer de próstata castrato sensible metastásico en el HSJD (Hospital San Juan de Dios) en el periodo comprendido entre enero del 2019 a diciembre de 2022. Como objetivos específicos se plantearon, i) determinar el número de casos de pacientes que debutaron con cáncer de próstata metastásico castrato sensible en la población de estudio; ii): describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que debutaron con CPSC metastásico en la población de estudio; iii): identificar los patrones de progresión y los factores asociados a la supervivencia global de la población de estudio; y iv) determinar la efectividad y toxicidad del uso del tratamiento primario de la población de estudio.

La justificación de este estudio se basa en el creciente número de casos de cáncer de próstata, ocupando el segundo lugar a nivel mundial y el primero a nivel nacional. Ante esta alta prevalencia, es fundamental profundizar en las características clínicas de los pacientes diagnosticados en estadios metastásicos, quienes presentan una peor supervivencia, especialmente aquellos que debutan con enfermedad metastásica de novo. Dado que se ha demostrado que estos muestran un fenotipo más agresivo y son responsables de la mayoría de los fallecimientos reportados en el estadio metastásico. Además, a la fecha, no existen datos para caracterizar a la población que debuta con CPSC metastásico en Costa Rica ya que únicamente se ha descrito la población con Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la castración (CPRC) (38), por lo que se realizó una revisión de los expedientes clínicos con el objetivo de poder comparar manejos y comportamientos de acuerdo con guías internacionales. Permitiendo así conocer el perfil de los pacientes que acuden con esta neoplasia en un Hospital de Referencia (San Juan de Dios) y a su

vez que identificar áreas de mejora para la atención de futuros pacientes con cáncer de próstata.

## **Capítulo 2: Materiales y métodos**

Este fue un estudio de diseño unicéntrico, de cohorte retrospectivo y observacional. Se hizo una revisión de expedientes clínicos digitales de los pacientes cuyo diagnóstico o manejo se llevó en el HJSD. Del total de la población con cáncer de próstata diagnosticada en el periodo comprendido entre el 1 enero del 2019 y el 31 de diciembre del 2022 se identificaron los pacientes con enfermedad metastásica castrato sensible en el Hospital San Juan de Dios. Se excluyeron pacientes con neoplasias activas sincrónicas, enfermedad localizada, localmente avanzada o castrato resistente no metastásica, así como aquellos casos con enfermedad metastásica castrato resistente.

### **2.1 Recolección de datos**

Se solicitó en el servicio de estadística la lista de los pacientes valorados en la consulta externa de oncología médica con el diagnóstico de cáncer de próstata según Expediente Digital Único en Salud (EDUS) utilizado en la CCSS en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2022. Del mismo modo, a partir de la base de datos del Servicio de Patología, se identificaron a todos los pacientes con biopsias prostáticas durante dicho periodo temporal y se cotejaron ambas listas para eliminar los casos duplicados, así como a los pacientes que tuvieran los con criterios de exclusión. De los pacientes incluidos se identificaron a aquellos con enfermedad metastásica castrato sensible, para quienes se extrajo la información de las variables planteadas en este estudio.

## 2.2 Análisis de datos

Para esta investigación, se utilizó estadística descriptiva. Con ayuda de cuadros y graficas se presentaron los datos recabados de las variables para su debida comparación. Las variables continuas se expresaron como medias y desviación estándar, en tanto que las categóricas como porcentajes y rangos.

Las determinaciones de supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión y supervivencia global se hizo mediante el análisis de Kaplan-Meier, calculando el tiempo en riesgo desde el inicio del tratamiento hasta el momento de la progresión o muerte.

Un modelo de regresión de Cox uni variable fue utilizado determina el calculó del *Hazard ratio*, junto con su intervalo de confianza del 95%. Un valor de p menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Se eligió el sistema Microsoft Excel® como procesador estadístico base para el análisis de datos. Además parte del análisis estadístico se realizó con el programa SAS® (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) para Mac.

## 2.3 Aspecto bioéticos

Para este estudio no se solicitó consentimiento informado a los participantes debido a que los datos se recolectaron de forma retrospectiva, por lo que no involucró un contacto con los sujetos de investigación. El riesgo identificado para los participantes fue menor al mínimo. Asimismo, no se vieron afectados los derechos ni el bienestar de los participantes debido a que solo se usó la información de la base de datos digital y física de forma anónima sin variables de identificación personal. No se realizó ninguna modificación terapéutica ni se generó interacción

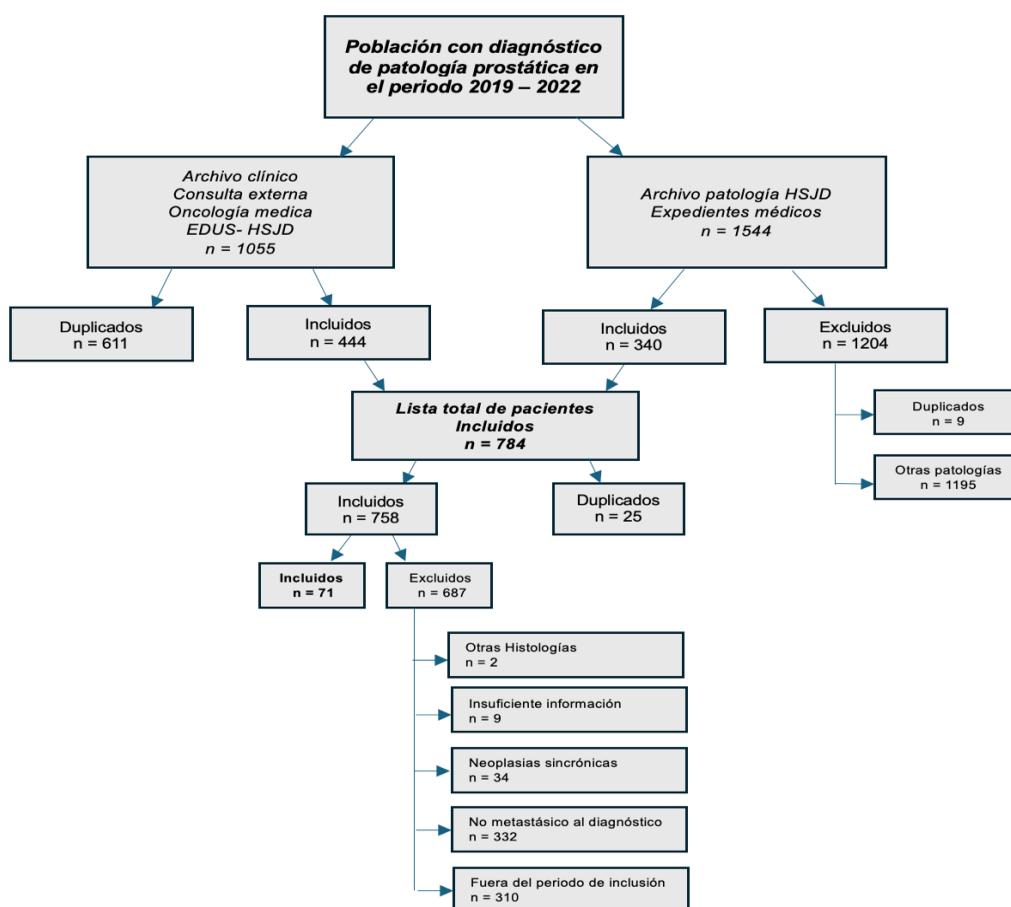
alguna con el participante, sólo con los datos que se exploraron de forma completamente observacional.

Este trabajo de investigación contó con el aval del Comité Ético Científico Local de la Caja Costarricense del Seguro Social del HSJD aprobado en la sesión CEC-HSJD #21-2023, celebrada el 26 de octubre de 2023, se aprobó bajo el número Protocolo de Investigación N° 14-2023.

## Capítulo 3: Resultados.

### 3.1 Población de estudio

En la figura 1 se muestra el proceso de recolección de datos con la lista de pacientes brindada por el servicio de Estadística y el de Patología. Se cotejaron ambas listas según los criterios de inclusión y exclusión, lo cual resultó en un total de 71 pacientes, correspondiendo a un 9% de pacientes con CPSC metastásico del total de casos diagnosticados con cáncer de próstata en el HSJD durante el periodo 2019 a 2022.



Fuente: Expedientes digitales CCSS.

**Figura 1.** Distribución de expedientes revisados en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 – 2022.

Según los criterios se excluyeron 2 pacientes con otras patologías prostáticas que fueron GIST (tumor del estroma gastrointestinal) e hiperplasia prostática benigna. Hubo 9 pacientes sin la información suficiente para ser incluidos debido a que no se les realizó biopsia prostática confirmatoria a causa de su estado funcional, y que fueron tratados bajo manejo paliativo exclusivo. Además 34 pacientes fueron excluidos por tener diagnósticos sincrónicos de otras neoplasias (cáncer de vejiga, colon y recto). También 310 casos fueron excluidos a causa de que la fecha de diagnóstico no estaba dentro del periodo 2019 – 2022 a pesar de ser metastásicos.

### **3.2 Características clínicas y epidemiológicas**

Cabe destacar de acuerdo a los resultados mostrados en la tabla 1, que a 1 paciente (1,4%) no se le documentó el puntaje Gleason al diagnóstico. De acuerdo al sitio de metástasis, 26 (41%) tuvieron compromiso de ambos esqueletos: axial y apendicular. Según el número de metástasis, 8 pacientes (11,3%) se manifestaron con enfermedad visceral; dos de estos localizadas en el sistema nervioso central (SNC); uno de ellos ameritando manejo con radioterapia local y el otro manejo paliativo exclusivo debido a funcionalidad limitada por infiltración medular. Además, 3 pacientes (4,25%) asociaron una emergencia oncológica la cual se manifestó en los tres casos como un síndrome de compresión medular. De acuerdo con el manejo a 49 pacientes (68,6%) se les realizó castración farmacológica; de estos 46 pacientes (93%) utilizaron goserelina, 1(2%) flutamida, 1(2%) degarelix, 1(2%) leuprolide.

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas en la población con Cáncer de próstata castrato sensible metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 - 2022.

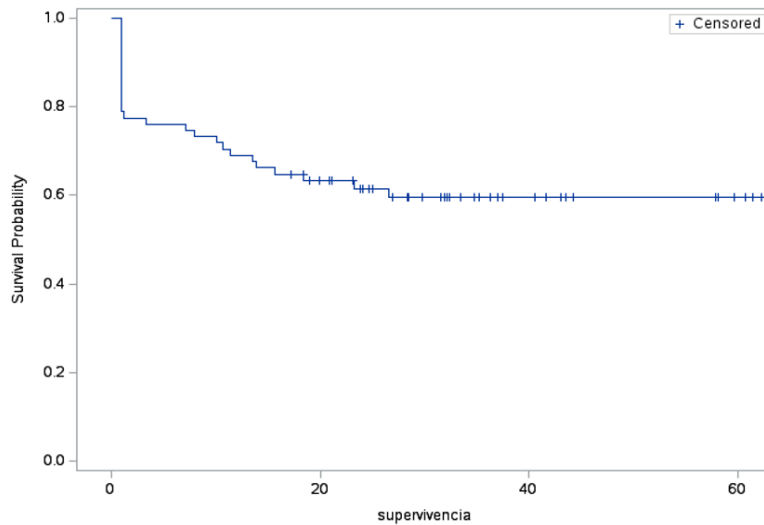
Características	Pacientes con diagnóstico de CPSC metastásico (N = 71)
Edad	71 (52-89)
APE, mediana (RIQ)	119 ng/ml (3-3248)
ECOG, n (%)	
0	32 (45.1)
1	29 (40.8)
2	8 (11.3)
3	1 (1.4)
4	1 (1.4)
Dolor al momento de Diagnóstico, n (%)	34 (47.9)
Gleason, n (%)	
7	14 (20)
8	28 (40)
9	25 (35.7)
10	3 (4.3)
Emergencia Oncológica al Diagnóstico, n (%)	3 (4.2)
Tratamiento del primario, n (%)	
Radioterapia	3 (4.2)
Prostatectomía	1 (1.4)
Orquiectomía, n (%)	22 (31.4)
Número de metástasis, n (%)	
1	5 (7.1)
2	3 (4.3)
3	3 (4.3)
≥4	59 (84.3)
Sitio metástasis, n (%)	
Ganglionar	24 (33.8)
Visceral	8 (11.3)
Óseo	64 (91.4)
Riesgo alto, n (%)	52 (73)
Volumen alto, n (%)	41 (57)

CPSC: Cáncer de próstata sensible a la castración; APE: Antígeno Prostático; RIQ (rango intercuartil); ECOG: Escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group; Fuente: Expedientes digitales CCSS.

### 3.3 Patrones de progresión y los factores asociados a la supervivencia global.

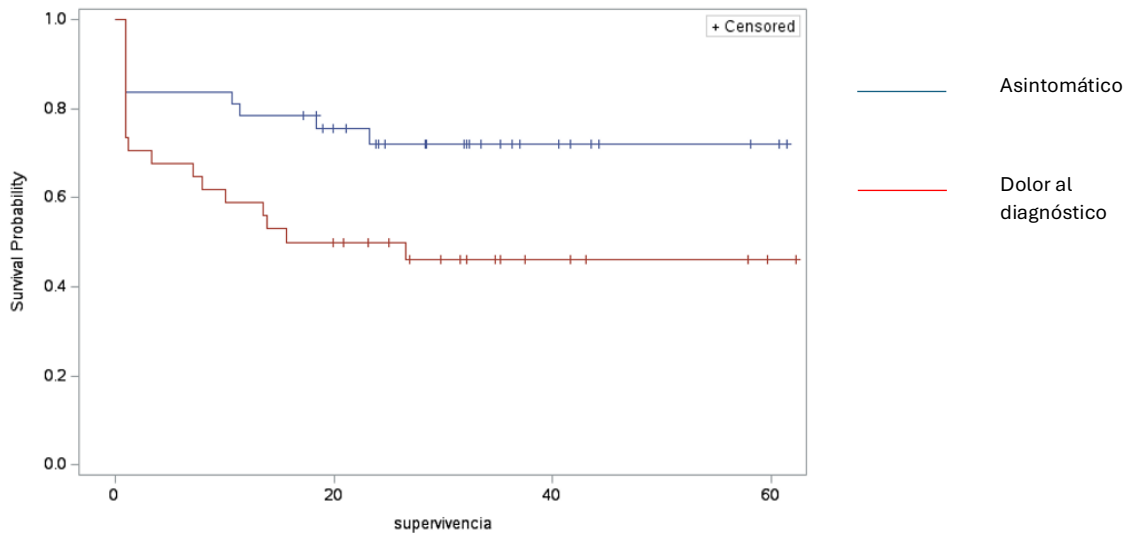
En cuanto a la supervivencia general y mortalidad en el periodo observado, 28 individuos (39.4%) de los pacientes fallecieron y la mediana de supervivencia general no fue alcanzada como se muestra en la figura 2. Del total de pacientes fallecidos, 11(15,47%) fueron con el último estado hormonal conocido castrato

sensible, dentro de los cuales 8 (11,25%) fallecieron cercano a la fecha de su diagnóstico debido a agresividad de la enfermedad.



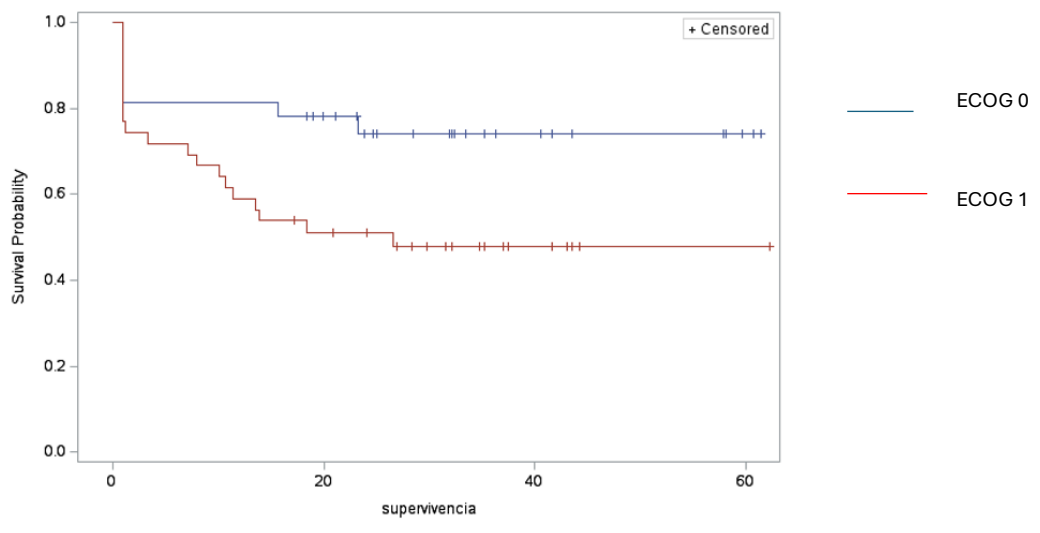
**Figura 2.** Supervivencia general en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 - 2022.

En la figura 3 se muestra la supervivencia global de acuerdo con la presencia de dolor al diagnóstico mediana SG 21.3 m (IC 95%: 3.3 – no estimable) versus mediana no alcanzada (HR:0.45, IC95%:0.21-0.96 p= 0.04).



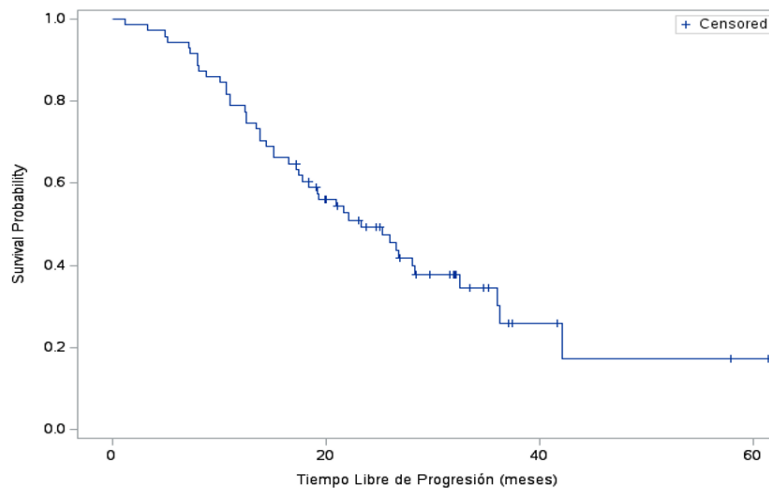
**Figura 3.** Supervivencia global de acuerdo con la presencia de dolor al diagnóstico en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico del HSJD 2019 -2022.

En la figura 4 se evidencia la supervivencia global según ECOG. Mediana: no alcanzada para ECOG 0 versus 26,6 m (IC95%: 8,0 – no estimable) en ECOG 1. (HR: 0.44 (95%CI: 20-0.98) p = 0.034)



**Figura 4.** Supervivencia global según ECOG en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico del HSJD 2019 -2022.

En la figura 5 se muestra una mediana a la progresión a Castrato Resistencia de 23,3 meses (IC 95%: 17.4-28.3). La progresión definida como los pacientes que progresaron a castrato resistentes o que fallecieron por cualquier causa, se muestra en la tabla 2, donde 45 (63,4%) progresaron, de estos 34 (75,6%) a castrato resistentes teniendo como sitio más frecuente el esqueleto óseo en 16 (47,04%) ; el restante 11 (24.4%) fallecieron con el último estado hormonal castrato sensible metastásico.



**Figura 5.** Tiempo a la progresión (Castrato Resistencia) en la población con cáncer de próstata metastásico del HSJD en el periodo 2019 - 2022.

**Tabla 2.** Patrón de progresión posterior al diagnóstico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 - 2022.

<b>N=71</b>	<b>Patrón de progresión</b>
<i>Progresión, n (%)</i>	45 (63,4)
<i>Sitio de progresión, n (%)</i>	
Ósea	16 (47)
Únicamente serológica	8 (25,5)
No se documentó	5 (14,7)
Ósea y visceral	2 (5,9)
Ósea y ganglionar no regional	2 (5,9)
Visceral	1 (2,9)

Fuente: expediente digital CCSS.

### **3.4 Efectividad y toxicidad del uso del tratamiento.**

En la tabla 3 se muestra la distribución de acuerdo al tipo de tratamiento recibido, en la que se documentó que 36 pacientes (50,7%) únicamente recibieron ADT en monoterapia; de estos 12 (33,3%) eran de bajo volumen y 24 (66,6%) tenían alto volumen de enfermedad. De estos pacientes 5 (13,8%) no fueron referidos a oncología médica, fueron manejados por urología y geriatría, a pesar de que 3 (60%) eran pacientes con alto volumen de enfermedad. Además a 2 pacientes (5,55%) se les rechazó el uso de dupletas, uno de ellos con alto volumen de enfermedad, debido a la respuesta que estaban presentando con ADT en monoterapia.

Los pacientes que recibieron terapia combinada (ADT + quimioterapia o Abiraterona/enzalutamida ) fueron 35 (49,3%); de estos 5 (14,2%) eran de bajo volumen y 30 (85,7%) eran de alto volumen de enfermedad. De los pacientes que recibieron dupletas, 28 (39,4%) recibieron docetaxel asociado a la ADT, de estos 4 (14%) eran bajo volumen. Se documentó además, que 6 (8,5%) asociaron el uso de abiraterona y solo 1 (1,41%) recibió enzalutamida. Solo hubo 1 paciente (1,41%) al que se le solicitó el uso de terapia con tripleta con ADT + docetaxel asociado a

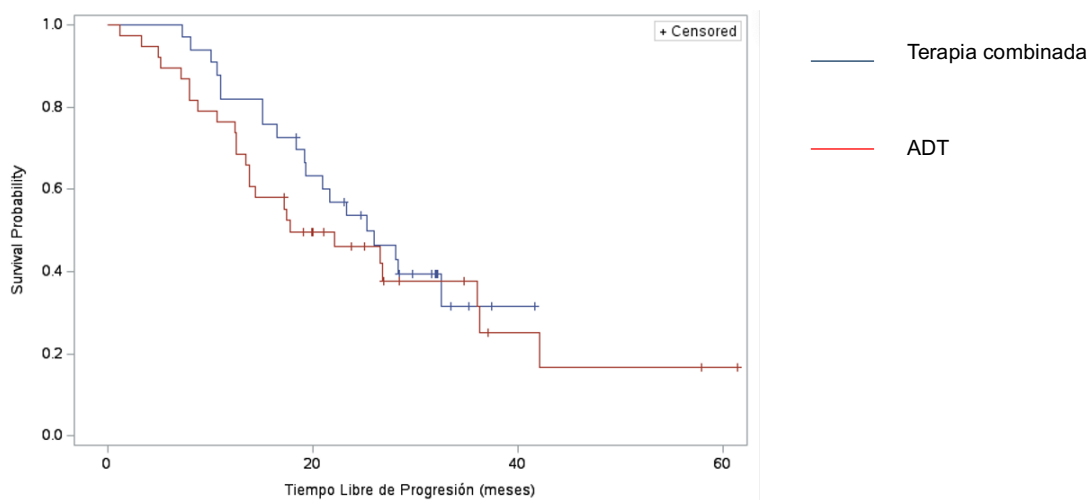
abiraterona; sin embargo, se rechazó el uso del mismo y se utilizó dupleta a pesar tener alto volumen de enfermedad.

En la tabla 3, también se anotó el número de pacientes con efectos adversos anotados por el médico tratante. De esos, 3 pacientes (4,23%) se mostró la neuropatía grado 3 y neutropenia grado 1 por docetaxel, así como los bochornos e insomnio, ambos grado 1 por enzalutamida. En relación con las toxicidades asociadas solo 1 paciente (1,18%) ameritó suspensión del medicamento por neuropatía grado 3 asociado al docetaxel.

**Tabla 3.** Tratamiento recibido en la población con cáncer de próstata castrato sensible metastásico en la población del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 – 2022.

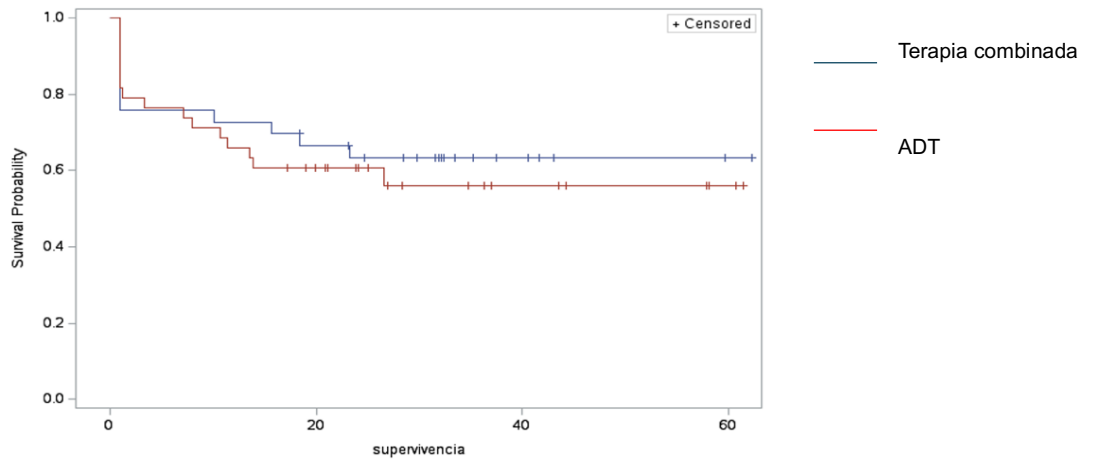
<i>Tratamiento</i>	<b>Pacientes con diagnóstico de CPSC metastásico (N = 71)</b>
<i>Tratamiento elegido al diagnóstico, n (%)</i>	
ADT en monoterapia	36 (50,7)
Docetaxel	28 (39,4)
Abiraterona	6 (8,5)
Enzalutamida	1 (1,4)
<i>Ácido zolendronico, n (%)</i>	29 (40,6)
<i>Efectos adversos, n (%)</i>	3 (4,2)
<i>Suspensión del medicamento, n (%)</i>	1 (1,8)

En el figura 6 se muestra la supervivencia libre de progresión. Con una mediana de seguimiento de 23,3 meses, se alcanzó en una mediana de SLP de 17,8 meses en el grupo de deprivación androgénica monoterapia comparado a 25,3 meses en la terapia combinada HR: 0.74; IC95%: 0.44-1,36, p=0.43).



**Figura 6.** Probabilidad de supervivencia libre de progresión en la población con cáncer de próstata metastásico del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2019 – 2022.

Tal como señala la figura 7, la supervivencia al año de seguimiento fue de 72,7% en el grupo de terapia combinada versus 65,8% en los sujetos que recibieron monoterapia con deprivación androgénica.



**Figura 7.** Probabilidad de supervivencia global en la población con cáncer de próstata metastásico del HSJD en el periodo 2019 – 2022.

## Capítulo 4: Discusión

En Costa Rica los datos sobre las características del CPSC metastásico son escasos, por lo que el presente estudio es pionero en ilustrar las generalidades de esta población en el hospital de referencia.

El total de pacientes con CPSC metastásico es equiparable a la prevalencia reportada en otros estudios para este estadio de la enfermedad, la cual ronda en un 10-20% anual, tal como señaló un estudio epidemiológico llamado ECHOS que analizó hombres con CPSC metastásico en el periodo de años 2015 al 2019 (39). Asimismo, la mediana de edad de la población está en relación con el rango documentando en un estudio internacional donde se analizaron más de 11 mil pacientes en el periodo de años 2008 – 2020, los cuales reportó medianas de 74 años en pacientes CPSC metastásico. (15)

La enfermedad ósea fue prevalente en el contexto de estos pacientes; equivalente a lo mostrado en un estudio epidemiológico de Peter J. Goebell en el que se analizó más de 6 mil pacientes con CPSC metastásico y se evidenció como sitio más común de metástasis, la enfermedad ósea en un 69 -89% de los pacientes (40). Además, en relación con la enfermedad ósea en este trabajo hubo 3 pacientes (4,2%) con emergencias oncológicas asociadas, la cual se manifestó con síndrome de compresión medular. De acuerdo con la literatura, 10% de los pacientes con metástasis óseas desarrollan un síndrome de compresión medular, un porcentaje mayor a lo reportado en este trabajo (41)

Con respecto al manejo del primario en la enfermedad metastásica, solo a 3 pacientes (4,2%) se les brindó manejo local con radioterapia a pesar de que 30 pacientes (43%) tenían un bajo volumen de enfermedad. De acuerdo con los estudios HORRAD (42) y STAMPEDE se ha demostrado el beneficio en la

supervivencia al dar radioterapia local al primario en pacientes con enfermedad oligometastásica debido a la reducción del volumen tumoral y retraso a la progresión (42,43). Pese a que se utilizó la radioterapia en una cantidad baja de pacientes es importante tomar esta como una alternativa de manejo local, siempre tomando en consideración el volumen de enfermedad para así personalizar el tratamiento.

Se determinó además en este trabajo un mayor porcentaje de pacientes con castración farmacológica y de ellos 46 pacientes (93%) utilizaron goserelina. Estos hallazgos son equiparables al manejo actual de castración farmacológica documentado en un estudio de Christian Corsini; en ese estudio se analizaron las tendencias de supervivencia en la población CPSC metastásicas, donde se demostró un mayor uso de GnRH agonista como terapia anti androgénica.(15) Además, en este estudio de la población del HSJD, se evidenció el uso preferente de goserelina esto en probable relación a que es el medicamento disponible a nivel institucional.

De acuerdo a un estudio epidemiológico de varios hospitales de España, los pacientes con CPSC metastásico dentro del periodo 2015 y 2019, debutaron con alto volumen de enfermedad en un 68,6%. (39) Así mismo, en un estudio retrospectivo de un hospital en Argentina, donde se documentó un 59% de la población analizada dentro de periodo 2010 y 2021 con alto volumen de enfermedad en el contexto de CPSC metastásico (44)Estos hallazgos son equiparables a los resultados de este trabajo, documentándose un 52 (73%) con riesgo alto de enfermedad y 41 (57%) con un volumen alto de enfermedad de acuerdo a las definiciones de los estudios LATITUDE (26)y CHAARTED (22). Estas variables se han demostrado como potenciales factores pronósticos de pobre supervivencia, así como factores predictivos de respuesta a la terapia (45).

Con respecto a los datos recopilados, la mayoría de pacientes tenían una funcionalidad adecuada al momento del diagnóstico con un rango de ECOG 0-1 congruente a los resultados de un estudio retrospectivo realizado por Peter Goebelle (40) donde 52 – 90% de los pacientes tuvieron un ECOG 0-1; esta variable además, fue analizada en un estudio por Tracy R. Glass, donde se revisaron las características clínicas de los pacientes de acuerdo al estudio aleatorizado SWOG 8894, y se concretó la escala ECOG como factor predictivo de SG con un HR 1.54 (1.31–1.80)  $p < 0,0001$ .(46) Asimismo, en la población observada, hubo más pacientes con dolor comparado al estudio de cohorte de Edoardo Francini donde se documentó un 23% de pacientes sintomáticos. Esta variable igualmente se determinó como un factor pronóstico negativo al describir una SG con un HR 1,4 (95% IC, 1.04 - 1.89;  $P = 0.029$ )(13). Estas diferencias y similitudes podrían estar en relación al acceso de salud de los pacientes y estrategias de tamizaje temprano.

De los pacientes incluidos, se obtuvo una mediana de progresión a la castrato resistencia más alta de los que muestran los estudios epidemiológicos en la Unión Europea, con una mediana de progresión a castrato resistencia de 14 a 16 meses en pacientes CPSC metastásicos (19,39). Esta diferencia se puede explicar debido al número de pacientes incluidos en este estudio, así como la diferencia de periodos analizados debido a que los tratamientos dependen de la disponibilidad y/o aprobación para la prescripción del mismo.

De acuerdo con el tratamiento hubo preferencia en el uso de ADT en monoterapia a pesar de que más de la mitad correspondían a un alto volumen de enfermedad; probablemente en relación con el acceso del arsenal terapéutico disponible en nuestro país, limitación institucional de los anti androgénicos en primera línea de acuerdo al paciente, así también como a la limitación del diseño del estudio que podría provocar un sesgo de selección por ser unicéntrico y debido al ciberataque resultando en una preferencia del tratamiento. Además puede explicarse debido al

periodo incluido, tomando en cuenta la fecha de aprobación de los medicamentos en el país, por lo que resulta en menor complejidad iniciar ADT monoterapia de forma inmediata. Sin embargo, esta predilección por el ADT en monoterapia concuerda con el resultado mostrado en un estudio retrospectivo de Peter Goebelle et al. en donde se documentó que 50% de pacientes obtuvo ADT monoterapia en 1 línea de tratamiento, esto de una muestra de más de 6 mil participantes en la Unión Europea, Asia y Estados Unidos dentro del periodo de tiempo 2018 – 2020(40). También se reflejó la equivalencia en un estudio retrospectivo de Stephen J Freedland et al. de la población estadounidense donde más de un 70% de pacientes de un total 35 mil dentro del periodo 2009 – 2018, utilizaron ADT en monoterapia al diagnóstico de CPSC metastásico (47); en ambos resaltando que la causa del mismo podría ser debido al costo y acceso limitado de medicamento para intensificar el tratamiento. Se encontró, además, otro estudio de Swami Umang et al. que incluyó más de 9 mil pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico dentro del periodo 2011 al 2019, donde se documentó prevalencia del uso de monoterapia con ADT en 54% de la población analizada. (48) También se hallaron los resultados un estudio de un hospital argentino en el periodo 2010 al 2021, donde se documentó que un 70% de los pacientes analizados recibieron ADT en monoterapia o ADT con antiandrógenos de primera generación (bicalutamida o flutamida) (44) No así equiparable, de acuerdo a los resultados de un estudio español llamado ECHOS en donde se mostró que de 300 pacientes con CPSC metastásico un 53% recibió terapia combinada de ADT y docetaxel en el periodo 2015 al 2019 (39).

Se documentó, además, de acuerdo con el tratamiento en la población estudiada, el uso de ácido zolendrónico en 29 pacientes (40,6%). Cabe destacar que la evidencia científica mostrada en el estudio GALGB9020, no respalda el uso de ácido zolendrónico en pacientes con CPSC metastásico debido a que no resultó en un beneficio en la prevención de eventos óseos, ni en supervivencia; sin embargo, su uso es aprobado como profilaxis para osteoporosis (49).

Con respecto a los efectos adversos solo se reportaron por los médicos tratantes 3 casos (4,23%) y solo uno de ellos ameritó suspensión, el cual fue la neuropatía periférica grado 3 por el uso de docetaxel; no obstante no se documentó ningún otro efecto adverso grave mayor a 3 que ameritara suspensión o que fuera causante de la muerte de los pacientes. De acuerdo con lo analizado fueron pocos los efectos adversos que se reportaron lo cual puede estar en relación con un sesgo de reporte por parte de los médicos, así como a la falla de documentarlos de acuerdo a los grados ya estandarizados de efectos adversos. Sin embargo, estos resultados coinciden con una revisión donde se analizaron varios estudios aleatorizados, posicionando al docetaxel como el menos seguro comparado a los antiandrógenos; debido a contar con la mayor cantidad de efectos adversos que ameritan suspensión(50)Además de acuerdo con Velasco, en relación con la incidencia de estos efectos adversos, se ha reportado la neuropatía periférica asociado al uso de docetaxel hasta en un 50% de los pacientes (51).

En cuanto a la mortalidad general en el periodo observado, se documentó 28 (39.4%) fallecidos, con una supervivencia general no alcanzada, esta última debido a la que mayoría de la población aún está en tratamiento al momento del cierre de recopilación de datos. En comparación con los datos epidemiológicos encontrados de países europeos como Francia y países africanos como Ghana, se ha determinado una mortalidad aproximada de 50% de los pacientes de debutan con metástasis y de manera importante se reporta un aumento de mortalidad en los dos primeros años (19)(52) Esta diferencia justificable a causa de la cantidad de pacientes de la muestra, ya que este estudio fue unicéntrico y de acuerdo con el periodo limitado de seguimiento.

En relación con los resultados en la SLP de acuerdo al tratamiento brindado hubo una reducción de riesgo numérica mayor en la terapia combinada, sin embargo, no fue estadísticamente significativa; equiparable a lo reportado en el estudio CHAARTED, con un seguimiento de 28,9 meses la mediana de progresión fue de

33 meses en el brazo de terapia combinada versus 19,8 meses con ADT en monoterapia estadísticamente significativa (HR: 0,61; 95% IC, 0,50 a 0,75;  $p < 0,001$ ) (22). Con respecto a la SG, en el estudio CHAARTED al año de seguimiento se documentó una SG aproximada de 95% en el brazo de terapia combinada con ADT + docetaxel. (22) Estos resultados difieren de lo mostrado en la población del estudio ya que se obtuvieron menores cifras de supervivencia al año de seguimiento, consecuencia del uso de monoterapia con deprivación androgénica en la mayoría de pacientes. Esto coincide además, con un brazo del estudio STAMPEDE donde los pacientes únicamente recibieron ADT en monoterapia repercutiendo en una SG de 72% a los dos años(53). Estos resultados demuestran la necesidad de cesar la implementación de ADT monoterapia como primera línea en estos pacientes, dado que su beneficio es menor comparado con las opciones actuales. Además, expone la importancia de apegarse a las guías internacionales que respaldan la intensificación tratamiento de acuerdo al volumen de enfermedad y tiempo de metástasis, teniendo en cuenta las comorbilidades de los pacientes y los posibles efectos adversos asociado.

Con respecto a las **limitaciones** del estudio, es importante considerar que el tamaño de la muestra, al tratarse de un estudio unicéntrico, podría influir en los hallazgos. Además, el sesgo de reporte inherente a su diseño retrospectivo, junto con el ciberataque en EDUS de aproximadamente 4 meses y la pandemia nacional por COVID-19; ya que este último podría haber condicionado una posible preferencia por la monoterapia para minimizar exposiciones. Otra limitación potencial es el sesgo asociado al periodo de inclusión, donde la elección del tratamiento por parte del médico se ve influida de acuerdo a la aprobación nacional y la disponibilidad del medicamento. No obstante, es crucial reconocer que los estudios en condiciones reales desempeñan un papel fundamental al analizar la población y su manejo, buscando alinear las prácticas internacionalmente conforme a las directrices y la evidencia científica vigente.

## Capítulo 5: Conclusión

Este estudio representa el primer análisis descriptivo de la población con cáncer de próstata castrato-sensible metastásico en un hospital de referencia, el Hospital San Juan de Dios. Durante el periodo estudiado, se identificó que este grupo constituyó el 9% del total de casos de cáncer de próstata diagnosticados, siendo responsables de más del 30% de los fallecimientos en la población analizada.

Los pacientes presentaron una mediana de edad al debut de 71 años, con un Gleason  $\geq 8$ , metástasis óseas y un alto volumen de enfermedad en el 41% de los casos, con presencia de dolor asociado, características que implican un alto riesgo.

Además, se observó que la presencia de dolor y una adecuada funcionalidad al momento del diagnóstico impactaron significativamente en la supervivencia global de los pacientes.

Se documentó de igual forma una prevalencia en el uso de terapia de deprivación de andrógenos en un 50% de los pacientes, a pesar del alto volumen de enfermedad, lo cual se correlacionó con una supervivencia global reducida.

Basado en la evidencia clínica y epidemiológica presentada en este estudio, resulta crucial continuar con estudios de seguimiento y análisis de la población para identificar áreas de mejora en la atención de futuros pacientes. Además, sería pertinente expandir el análisis a nivel nacional para estudiar los patrones de comportamiento y considerar otras variables influyentes como lo son las comorbilidades del paciente, así como los patrones histológicos y genéticos que podrían explicar las diferencias observadas en la población estudiada. De igual forma sería de suma importancia la elaboración de un protocolo de manejo consensuado y actualizado para estos pacientes, dada la heterogeneidad de la enfermedad y la diversidad de tratamientos disponibles.

## Capítulo 6 Bibliografía

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. mayo de 2024 [citado el 30 de mayo de 2024];74(3):229–63. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 4 de mayo de 2024];10(2):63–89. Disponible en: <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
3. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 26 de noviembre de 2022];31(9):1119–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
4. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. EAU Guidelines. *Eur Urol* [Internet]. 2024 [citado el 4 de junio de 2024];(Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027>
5. Ministerio de Salud de Costa Rica. Ministerio de Salud de Costa Rica. Incidencia tumores malignos 2022. [Internet]. 2023 [citado el 4 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/incidencia/incidencia-2017-al-2022>
6. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* [Internet]. el 1 de marzo de 1992 [citado el 4 de mayo de 2024];23(3):211–22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90102-9](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90102-9)
7. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1 [Internet]. el 4 de febrero de 2021 [citado el 12 de noviembre de 2022];7(1):1–27. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0>
8. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* [Internet]. el 1 de febrero de 2021 [citado el 30 de mayo de 2023];79(2):243–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>

9. Keogh JW, MacLeod RD. Body Composition, Physical Fitness, Functional Performance, Quality of Life, and Fatigue Benefits of Exercise for Prostate Cancer Patients: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2012 [citado el 4 de mayo de 2024];43(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.03.006>
10. Yang X, Chen H, Zhang S, Chen X, Sheng Y, Pang J. Association of cigarette smoking habits with the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. [citado el 4 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16085-w>
11. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 4 de junio de 2024];31(9):1119–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
12. D’Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* [Internet]. el 16 de septiembre de 1998 [citado el 24 de mayo de 2024];280(11):969–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>
13. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). [citado el 6 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pros.23645>
14. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. el 1 de marzo de 2021 [citado el 12 de noviembre de 2022];7(3):412–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1001%2Fjamaoncol.2020.6973>
15. Corsini C, Garmo H, Wilberg Orrason A, Gedeborg R, Stattin P, Westerberg M. Survival Trend in Individuals With De Novo Metastatic Prostate Cancer After the Introduction of Doublet Therapy. [citado el 4 de junio de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36604>
16. Holm HV, Dahl AA, Klepp OH, Fosså SD. Modern treatment of metastatic prostate cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* [Internet]. 2017 [citado el 13 de noviembre de 2022];137(11):803–5. Disponible en: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0265>
17. Gravis G. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian J Urol* [Internet]. 2019 [citado el 9 de marzo de 2024];6:162–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.02.002>
18. Emadi A, Karp JE. Cancer pharmacology : an illustrated manual of anticancer drugs [Internet]. 1st ed. Emadi A, editor. Demos Medical; 2019 [citado el 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1891/9780826162045>

19. Patrikidou A, Lorient Y, Eymard JC, Albiges L, Massard C, Ileana E, et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. el 13 de diciembre de 2014 [citado el 4 de junio de 2024];17(4):348–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/pcan.2014.35>
20. Riaz I Bin, Naqvi SAA, He H, Asghar N, Siddiqi R, Liu H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. el 1 de mayo de 2023 [citado el 12 de marzo de 2024];9(5):635–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7762>
21. Chu E, DeVita VT. Physicians' cancer chemotherapy drug manual 2023 [Internet]. 23rd ed. Jones & Bartlett Learning; 2023 [citado el 24 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://books.google.co.cr/books/about/Physicians\\_Cancer\\_Chemotherapy\\_Drug\\_Manual.html?id=bcGxEAAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.co.cr/books/about/Physicians_Cancer_Chemotherapy_Drug_Manual.html?id=bcGxEAAAQBAJ&redir_esc=y)
22. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 20 de agosto de 2015 [citado el 28 de febrero de 2023];373(8):737–46. Disponible en: <https://www-nejm-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/doi/full/10.1056/NEJMoa1503747>
23. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 27 de julio de 2017 [citado el 12 de noviembre de 2022];377(4):338–51. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702900>
24. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. el 10 de abril de 2018 [citado el 24 de mayo de 2024];36(11):1080–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>
25. M Rydzewska LH, Fisher D, B Parmar MK, Sydes CStat MR, Tierney JF, Gustave Roussy I, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncology* [Internet]. 2016 [citado el 10 de marzo de 2024];17:243–56. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00489-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00489-1)
26. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 27 de julio de 2017 [citado el 12 de noviembre de 2022];377(4):352–60. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704174>

27. Kumar G. LATITUDE: A landmark trial for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final overall survival analysis. *Indian J Urol* [Internet]. el 1 de enero de 2020 [citado el 24 de mayo de 2024];36(1):71. Disponible en: [https://doi.org/10.4103%2Fiju.IJU\\_258\\_19](https://doi.org/10.4103%2Fiju.IJU_258_19)
28. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). 2022 [citado el 24 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.871>.
29. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet* [Internet]. el 30 de abril de 2022 [citado el 4 de junio de 2024];399(10336):1695–707. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00367-1)
30. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 11 de julio de 2019 [citado el 12 de noviembre de 2022];381(2):121–31. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903835>
31. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 28 de febrero de 2023];37(32):2974–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.19.00799>
32. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 31 de julio de 2014 [citado el 12 de noviembre de 2022];371(5):424–33. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1405095>
33. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. el 1 de abril de 2022 [citado el 24 de mayo de 2024];40(15). Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.22.00193>
34. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Re: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *Journal of Urology* [Internet]. el 1 de octubre de 2019 [citado el 12 de noviembre de 2022];202(4):661. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903307>
35. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal*

of Medicine [Internet]. el 24 de marzo de 2022 [citado el 16 de abril de 2023];386(12):1132–42. Disponible en:  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119115>

36. Ghamande SS, Klaassen Z, Wallis CJD. Re: Darolutamide plus Androgen-deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *Eur Urol* [Internet]. el 1 de septiembre de 2023 [citado el 11 de marzo de 2024];84(3):350–1. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.031>
37. Dirección de Farmacoepidemiología, Comité Central de Farmacoterapia. Lista oficial de medicamentos y normativa 2024 [Internet]. LOM 2024. Caja Costarricense de Seguro Social; 2024 [citado el 4 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.ccss.sa.cr/flip/lom/pdf/lom-15-03-2024.pdf>
38. Barrientos M. Enzalutamida o Abiraterona en el Tratamiento de Cáncer de Próstata Metastásico Castrato Resistente, Estudio Retrospectivo de los Resultados Terapéuticos Obtenidos del Periodo 2014 a 2018 en Tres Hospitales Nacionales de la Seguridad Social. Repositorio Kérvá [Internet]. 2020 [citado el 30 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://hdl.handle.net/10669/80331>
39. de Velasco Oria de Rueda G, Plata Bello AC, Landeira M, Mateo M, Anguita P, Pranzo A, et al. Incidence, prevalence, and treatment patterns in metastatic hormone-sensitive prostate cancer in Spain: ECHOS study. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* [Internet]. el 1 de noviembre de 2022 [citado el 20 de mayo de 2024];46(9):557–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2022.02.009>
40. Goebell PJ, Raina R, Chen S, Rege S, Shah R, Grossman JP, et al. Real-world treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the USA, Europe and Asia. *Future Oncol* [Internet]. el 1 de mayo de 2024 [citado el 20 de mayo de 2024];20(14):903–18. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0814>
41. Schiff D. Spinal cord compression. *Neurol Clin* [Internet]. el 1 de febrero de 2003 [citado el 14 de mayo de 2024];21(1):67–86. Disponible en:  
[https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(02\)00033-6](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(02)00033-6)
42. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* [Internet]. el 1 de marzo de 2019 [citado el 20 de mayo de 2024];75(3):410–8. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.008>
43. Chinniah S, Stish B, Costello BA, Pagliaro L, Childs D, Quevedo F, et al. Radiation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. el 15 de noviembre de 2022 [citado el 14 de mayo de 2024];114(4):684–92. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.014>

44. Aymar MD, Cerini M, Cayol F. Patrones de tratamiento sistémico en el cáncer de próstata metastásico hormonosensible en distintos períodos en un hospital de alta complejidad. *Oncología Clínica* [Internet]. el 15 de abril de 2023 [citado el 26 de mayo de 2024];28(1). Disponible en: <https://doi.org/10.56969/oc.v28i1.134>
45. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* [Internet]. el 1 de enero de 2003 [citado el 14 de mayo de 2024];169(1):164–9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64059-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64059-1)
46. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: Identifying prognostic groups using recursive partitioning. *Journal of Urology* [Internet]. el 1 de enero de 2003 [citado el 25 de mayo de 2024];169(1):164–9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64059-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64059-1)
47. Freedland SJ, Agarwal N, Ramaswamy K, Sandin R, Russell D, Hong A, et al. Real-world utilization of advanced therapies and racial disparity among patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): A Medicare database analysis. [https://doi.org/101200/JCO20213915\\_suppl5073](https://doi.org/101200/JCO20213915_suppl5073) [Internet]. el 28 de mayo de 2021 [citado el 20 de mayo de 2024];39(15\_suppl):5073–5073. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.5073](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5073)
48. Swami U, Sinnott JA, Haaland B, Sayegh N, Mcfarland TR, Tripathi N, et al. Treatment Pattern and Outcomes with Systemic Therapy in Men with Metastatic Prostate Cancer in the Real-World Patients in the United States. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 4 de junio de 2024];13:4951. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13194951>
49. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* [Internet]. el 10 de abril de 2014 [citado el 20 de mayo de 2024];32(11):1143–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.51.6500>
50. Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, et al. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. el 18 de enero de 2022 [citado el 13 de noviembre de 2022];12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.789319>
51. Velasco R, Bruna J. Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. *Neurología* [Internet]. el 1 de marzo de 2010 [citado el 24 de mayo de 2024];25(2):116–31. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-neuropatia-inducida-por-quimioterapia-un-S0213485310700360>
52. Mensah J, Amoah Y, Ofori E, Vanderpuye MAV. Determinants of Mortality among Patients Managed for Prostate Cancer: Experience from Korle Bu Teaching Hospital in

Ghana. *J West Afr Coll Surg* [Internet]. 2023 [citado el 20 de mayo de 2024];13(3):65.  
Disponible en: [https://doi.org/10.4103%2Fjwas.jwas\\_26\\_23](https://doi.org/10.4103%2Fjwas.jwas_26_23)

53. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* [Internet]. el 1 de junio de 2015 [citado el 25 de mayo de 2024];67(6):1028–38.  
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.032>

## Capítulo 7 : Anexo

### 7.1 Operacionalización de las variables

Objetivo específico	Variable y definición conceptual	Indicador	Categorías	Criterios de Medición	Tipo de variable	Escala de Medición (Nominal, continua, discreta, razón)
Determinar el número de casos de pacientes con cáncer de próstata metastásico castrato sensible en la población de estudio y durante el periodo de 2019 a 2022	Número de casos	Casos	Variable continua	Valor	Continua	Discreta
Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cáncer de próstata metastásico castrato sensible en la población de estudio y durante el periodo 2019 a 2022	Edad: Se refiere a la edad del paciente al momento de acceder la información en la base de datos o EDUS en años	Años cumplidos	>18 años	Años	Cuantitativa	Discreta
	Estado funcional: Clasificación de funcionalidad para actividades de la vida diaria al momento del diagnóstico según la escala de ECOG	Funcionalidad del paciente	Escala de funcionalidad	0-5	Cualitativa	Ordinal
	Dolor al diagnóstico	Presencia de dolor	Presencia de dolor	Si/No	Cualitativa	Nominal
	APE: antígeno prostático específico.	APE	APE	Ng/ml	Cuantitativa	Discreta
	Gleason: puntuación para medición de cáncer de próstata.	WHO/ISUP grade groups	1-5	1:3+3=6 2:3+4=7	Cuantitativa	Discreta

				$3:4+3=7$ $4:4+4/3+5/5+3=8$ $5:4+5/5+4/5+5=10$		
Sitio de metástasis: Sitios en donde ha habido propagación de células cancerosas	Ósea / Visceral	Esqueleto Axial – Apendicular / Visceral	Si/No	Cualitativa	Nominal	
Numero de metástasis: número de Sitios en donde ha habido propagación de células cancerosas	Cantidad	Numeral	Numeral	Cualitativa	Discreta	
TNM : estadificación del tumor	Estadificación tumor	Estadificación del tumor	1.tamaño 2.ganglio linfático 3.Metastasis	Cualitativa	Nominal	
Emergencias oncológicas al diagnóstico: síntoma asociado que requiera manejo inmediato	Presencia de emergencias oncológica asociada	Hipercalcemia /Síndrome de compresión medular.	Si/No	Cualitativa	Nominal	
Riesgo de enfermedad: clasificación de enfermedad de acuerdo con Gleason, sitio de metástasis y numero	Clasificación de enfermedad definida como $\geq 3$ lesiones óseas / ISUP 4 (G 8-10) / Enfermedad visceral	Clasificación de enfermedad definida como $\geq 3$ lesiones óseas / ISUP 4 (G 8-10) / Enfermedad visceral	Alto/bajo	Cualitativa	Nominal	
Volumen de enfermedad: clasificación de enfermedad de	Clasificación de enfermedad definida como metástasis	Clasificación de enfermedad definida comometástasis viscerales / $\geq 4$	Alto/ bajo	Cualitativa	Nominal	

	acuerdo con sitio de metástasis y numero	viscerales / $\geq 4$ lesiones óseas y una de estas más allá de la columna vertebral o pelvis.	lesiones óseas y una de estas más allá de la columna vertebral o pelvis.			
Identificar los patrones de progresión y los factores asociados a la supervivencia global de la población estudiada durante el periodo de 2019 a 2022.	Fecha de diagnóstico: fecha en la que se diagnosticó cáncer de próstata.	Fecha de diagnóstico	Fecha de diagnóstico	Mes/ Año	Cuantitativa	Discreta
	Sitio de progresión	Ósea / Visceral	Esqueleto Axial – Apendicular / Visceral	Si/No	Cualitativa	Nominal
	Tiempo libre de progresión: Periodo de tiempo durante el tratamiento y después del mismo en que el paciente de una enfermedad como el cáncer, permanece vivo y la enfermedad no empeora	Tiempo desde el diagnóstico hasta recurrencia.	Progresión. CPR	Tiempo	Cuantitativa	Discreta
	ADT: tratamiento onco específico hormonal que retarda crecimiento de cáncer de próstata al disminuir los niveles de andrógenos.	Terapia anti androgénica	GnRH agonista – antagonista / antiandrógenos 1 – 2 Generación.	Si/No	Cualitativa	Nominal
	Tratamiento oncológico recibido al diagnóstico: Se refiere al tipo de tratamiento onco-específico.	Tratamiento utilizado	1-Docetaxel 2-abiraterona 3-enzalutamida 4-apalutamida 5-docetaxel + abiraterona	Si/No	Cualitativa	Nominal

			6-docetaxel + darolutamida)			
	Ácido zolendronico: bifosfonato que se utiliza para retardar degradación ósea y evitar eventos óseos.	Tratamiento	Uso de ácido zolendronico	Si/No	Cualitativa	Nominal
	Efectos adversos: efecto dañino no deseado que resulta de un medicamento.	Presencia de efectos adversos	Presencia de efectos adversos	Hipertensión Diabetes Alteración electrolítica Cardiopatía Convulsiones Rash	Cualitativa	Nominal
	Tratamiento del primario: manejo del tumor al diagnóstico.	Tratamiento del primario	Tratamiento local	1.Radioterapia 2.Prostactomia 3.No se dio tratamiento al primario	Cualitativa	Nominal
	Fecha de inicio de tratamiento: Tiempo desde el diagnóstico hasta el día de inicio de tratamiento	Fecha de inicio de tratamiento	Fecha de inicio de tratamiento	Mes/año	Cuantitativa	Discreta
	Fecha de ultima consulta: tiempo en que paciente tuvo ultima consulta dentro de periodo comprendido.	Fecha de ultima consulta	Fecha de ultima consulta	Mes/año	Cuantitativa	Discreta
	Fecha de fallecimiento: momento de defunción del paciente	Fecha de fallecimiento	Fecha de fallecimiento	Mes/año o no aplica	Cuantitativa	Discreta

	Fecha de recurrencia: tiempo comprendido desde el diagnóstico al momento de progresión de la enfermedad	Fecha de recurrencia	Fecha de recurrencia	Mes/año o no aplica	Cuantitativa	Discreta
	Sitio de progresión: lugar donde aparece un aumento de enfermedad.	Sitio de progresión	Esqueleto Axial – Apendicular / Visceral	Si/No	Cualitativa	Nominal

## 7.2 Hoja de recolección de datos

**Numero consecutivo**

**Edad**

**ECOG** (0/1/2/3/4/5/desconocido)

**Dolor al diagnóstico** (SI/NO)

**APE al diagnóstico**

**Gleason total**

**Emergencia oncológica asociada** (Hipercalcemia/ Síndrome compresión medular/no tuvo/ otra)

**Sito metástasis al diagnóstico**

**Numero de metástasis**

**Tratamiento del primario**( Radioterapia / Prostatectomía/ ambas/ ninguna)

**Terapia anti androgénica al diagnóstico**

**Tratamiento inicial asociado a la ADT**

**TNM**

**Ácido zolendronico** (SI/NO)

**Descripción efecto adverso**

**Ultimo estado hormonal conocido**

**Progresión (SI/NO)**

**Fecha a castrato resistente**

**Sitio de recaída**

**Fecha ultima consulta**

**Fecha de inicio de tratamiento**

**Fecha de fallecimiento**

**Riesgo (Alto/Bajo)**

**Volumen (Alto/Bajo)**

**Efecto adverso**

**Suspensión de tratamiento**