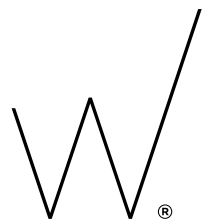


Libro Blanco  
de la Carga  
Socioeconómica  
del Cáncer de Próstata  
en España



# Libro Blanco de la Carga Socioeconómica del Cáncer de Próstata en España



**Edita:**

© Fundación Weber

C/ Las Norias, 123

28221 Majadahonda - Madrid

email: [iris.sanpedro@weber.org.es](mailto:iris.sanpedro@weber.org.es)

ISBN: 978-84-947703-7-1

D.L.: M-33205-2018

Impreso en Madrid, octubre 2018

*Ejemplar gratuito. Prohibida su venta.*

# AUTORES

---

**Bleric Alcalá Revilla**

Departamento de Economía de la Salud, Weber

**María Dolores Alvarado Fernández**

Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen de la Macarena

**Josep Campà Bortolo**

Servicio de Urología, Hospital Universitario Araba

**Julio García Comesaña**

Gerencia, Estructura de Gestión Integrada de Ourense Verín e Barco de Valdeorras

**María Dolores Fraga Fuentes**

Coordinadora, grupo GENESIS-SEFH

Farmacia Hospitalaria, Hospital General La Mancha Centro

**Álvaro Hidalgo Vega**

Departamento de Análisis Económico, Universidad de Castilla-La Mancha  
Patronato, Fundación Weber

**Javier Mar Medina**

Unidad Gestión Sanitaria, Hospital Alto Deba

**José Antonio Marcos Rodríguez**

Coordinador, grupo GEDEFO

Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen de la Macarena

**Juan Oliva Moreno**

Departamento de Análisis Económico, Universidad de Castilla-La Mancha

**Luz M<sup>a</sup> Peña Longobardo**

Departamento de Análisis Económico, Universidad de Castilla-La Mancha

**Néboa Zozaya González**

Departamento de Economía de la Salud, Weber



# ÍNDICE

	<b>PRÓLOGO</b>	<b>11</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS FUNDAMENTALES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>13</b>
	<i>Néboa Zozaya González, Bleric Alcalá Revilla y Álvaro Hidalgo Vega</i>	
	1.1. Epidemiología .....	14
	1.2. Abordaje terapéutico .....	15
	1.3. Objetivo y estructura del Libro Blanco .....	17
	Referencias bibliográficas .....	18
<b>2</b>	<b>ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO</b>	<b>21</b>
	<i>José Antonio Marcos Rodríguez y María Dolores Alvarado Fernández</i>	
	2.1. Introducción .....	22
	2.2. Factores de riesgo .....	23
	2.3. Cribado .....	23
	2.4. Prevención .....	24
	2.5. Diagnóstico .....	24
	2.6. Abordaje terapéutico del CaP .....	25
	2.7. Adherencia al tratamiento antineoplásico .....	36
	2.8. Conclusiones .....	37
	Referencias bibliográficas .....	38
<b>3</b>	<b>MODELO ASISTENCIAL PARA LA GESTIÓN INTEGRAL DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>41</b>
	<i>Julio García Comesaña</i>	
	3.1. Introducción .....	42
	3.2. Práctica clínica .....	42
	3.3. Necesidad de coordinación entre niveles asistenciales .....	43
	3.4. Coordinación entre hospitales de distintos niveles y centros .....	44
	3.5. Procesos asistenciales integrados .....	45
	3.6. Definición del proceso .....	46
	3.7. Gestión por procesos .....	47
	3.8. Representación del proceso .....	48
	3.9. Conclusiones .....	55
	Referencias bibliográficas .....	56
<b>4</b>	<b>RESULTADOS EN SALUD DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>57</b>
	<i>Bleric Alcalá Revilla y Néboa Zozaya González</i>	
	4.1. Introducción .....	58
	4.2. ¿Qué se entiende por resultados en salud y cómo medirlos? .....	58
	4.3. Indicadores de resultados en salud .....	58
	4.4. Principales resultados en el cáncer de próstata .....	63
	4.5. La calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata .....	67
	4.6. Conclusiones .....	72
	Referencias bibliográficas .....	74

<b>5</b>	<b>IMPACTO LABORAL EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>81</b>
	<i>Luz María Peña Longobardo y Juan Oliva Moreno</i>	
	5.1. Introducción.....	82
	5.2. Conceptos de coste indirecto y pérdida de productividad laboral.....	82
	5.3. Pérdidas laborales y cáncer de próstata .....	84
	5.4. Otros costes sociales .....	91
	5.5. Conclusiones .....	93
	Referencias bibliográficas .....	94
<b>6</b>	<b>CARGA ECONÓMICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>97</b>
	<i>Javier Mar Medina y Josep Campà Bortolo</i>	
	6.1. Introducción. Carga de la enfermedad del caP avanzado.....	98
	6.2. Revisión de la literatura sobre los costes del CaP.....	99
	6.3. La carga económica del modelo de atención clínica al CaP avanzado en España. Un estudio de caso .....	102
	6.4. Carga económica de los nuevos tratamientos del CaP avanzado .....	106
	6.5. Conclusiones .....	108
	Referencias bibliográficas .....	109
<b>7</b>	<b>REVISIÓN DE EVALUACIONES ECONÓMICAS DE LOS TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DEPRÓSTATA</b>	<b>113</b>
	<i>Dolores Fraga Fuentes</i>	
	7.1. Introducción.....	114
	7.2. Revisión de evaluaciones económicas publicadas: ¿suficientes y adecuadas?.....	114
	7.3. El porqué del análisis de sensibilidad: transparencia o incertidumbres .....	119
	7.4. Ser o no ser: puntos clave en las evaluaciones económicas de los tratamientos de CaP.....	120
	7.5. Papel de las evaluaciones económicas en la toma de decisiones sobre tratamientos de CaP por organismos evaluadores .....	120
	7.6. Conclusiones .....	123
	Referencias bibliográficas .....	124
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>127</b>
	<i>Todos los autores</i>	
	8.1. Cribado y diagnóstico .....	128
	8.2. Tratamiento.....	128
	8.3. Adherencia al tratamiento.....	129
	8.4. Marco asistencial y gestión integral.....	130
	8.5. Utilización eficiente de recursos.....	131
<b>A</b>	<b>TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CaP DE ACUERDO A SEOM, ESMO Y EAU</b>	<b>133</b>
	Referencias bibliográficas .....	140
	<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>7</b>
	<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>8</b>
	<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS.....</b>	<b>8</b>
	<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>9</b>
	<b>LISTADO DE REFERENCIAS FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS.....</b>	<b>145</b>

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.1.</b> NÚMERO DE DEFUNCIONES SEGÚN LAS CAUSAS DE MUERTE MÁS FRECUENTES POR SEXO EN ESPAÑA, 2016.....	15
<b>TABLA 1.2.</b> CONCEPTOS PRINCIPALES MEDIDOS EN LOS PRO.....	17
<b>TABLA 2.1.</b> RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES MÉDICAS SOBRE EL CRIBADO DEL CaP.....	24
<b>TABLA 2.2.</b> CLASIFICACIÓN DEL CaP.....	25
<b>TABLA 2.3.</b> ABORDAJE TERAPÉUTICO HORMONAL DE PRIMERA LÍNEA.....	28
<b>TABLA 2.4.</b> RESUMEN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FASE III. TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA EN EL CPRcm.....	32
<b>TABLA 2.5.</b> RESUMEN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FASE III. TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA EN EL CPRcm.....	32
<b>TABLA 3.1.</b> ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP POR EL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE.....	46
<b>TABLA 3.2.</b> DEFINICIÓN DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP DEL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE.....	47
<b>TABLA 3.3.</b> PARTE DE LOS INDICADORES DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP DEL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE.....	54
<b>TABLA 4.1.</b> VARIABLES DE MEDICIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS MÁS UTILIZADAS EN ONCOLOGÍA.....	59
<b>TABLA 4.2.</b> VARIABLES DE MEDICIÓN DE RESULTADOS MÁS UTILIZADAS EN CaP.....	61
<b>TABLA 4.3.</b> INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS DE MEDICIÓN DE RESULTADOS EN CVRS MÁS UTILIZADOS EN CaP.....	62
<b>TABLA 4.4.</b> TASAS RELATIVAS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CaP.....	63
<b>TABLA 5.1.</b> PROBLEMAS EN EL ÁMBITO LABORAL ASOCIADOS AL CÁNCER Y AL CaP.....	87
<b>TABLA 6.1.</b> DISTRIBUCIÓN DE LOS ARTÍCULOS IDENTIFICADOS EN LA BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE CARGA ECONÓMICA DEL CaP.....	100
<b>TABLA 6.2.</b> CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INTERNACIONALES POSTERIORES A 2014.....	101
<b>TABLA 6.3.</b> CARACTERÍSTICAS Y PERFIL DE USO DE RECURSOS SEGÚN LA ESCALA DE GLEASON Y EL ESTADIO.....	104
<b>TABLA 6.4.</b> COSTE PROMEDIO DEL CaP AVANZADO POR TIPO DE RECURSO Y ESCALA DE GLEASON Y ESTADIO POR PACIENTE (EUROS).....	105
<b>TABLA 6.5.</b> RESULTADOS DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN EXPLICATIVOS DEL COSTE TOTAL Y DEL COSTE POR HOSPITALIZACIONES.....	106
<b>TABLA 6.6.</b> COSTE PROMEDIO DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL CaP RESISTENTE A LA CASTRACIÓN, POR PACIENTE.....	107
<b>TABLA 7.1.</b> RESULTADOS DE COSTE-EFECTIVIDAD EN UN MODELO DE 5 MEDICAMENTOS.....	117
<b>TABLA 7.2.</b> PROPUESTA DE TABLA DE RESULTADOS RAZÓN COSTE-EFECTIVIDAD INCREMENTAL. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD CON OTRAS POSIBLES VARIABLES, MODELOS O SUPUESTOS.....	119



# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 2.1.</b> TRATAMIENTO DEL CaP EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIA.....	26
<b>FIGURA 2.2.</b> TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CPRCm.....	30
<b>FIGURA 2.3.</b> TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN CPRCm.....	31
<b>FIGURA 2.4.</b> RESUMEN FICHA TÉCNICA ABIRATERONA.....	33
<b>FIGURA 2.5.</b> RESUMEN FICHA TÉCNICA ENZALUTAMIDA.....	34
<b>FIGURA 2.6.</b> RESUMEN FICHA TÉCNICA DOCETAXEL.....	34
<b>FIGURA 2.7.</b> RESUMEN FICHA TÉCNICA CABAZITAXEL.....	35
<b>FIGURA 3.1.</b> RECORRIDO DEL PACIENTE EN EL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO.....	43
<b>FIGURA 3.2.</b> RECORRIDO DEL PACIENTE EN EL MODELO DE GESTIÓN CLÍNICA Y GESTIÓN POR COMPETENCIA.....	44
<b>FIGURA 3.3.</b> REPRESENTACIÓN GENERAL DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA, SERVICIO GALEGO DE SAÚDE.....	49
<b>FIGURA 3.4.</b> REPRESENTACIÓN DEL CIRCUITO ASISTENCIAL RÁPIDO PARA EL PACIENTE CON SOSPECHA DE CaP, SERVICIO GALEGO DE SAÚDE.....	50
<b>FIGURA 3.5.</b> REPRESENTACIÓN DEL SUBPROCESO 1. PRIMERA ATENCIÓN EN CONSULTA HASTA DERIVACIÓN A CONSULTA DE REFERENCIA, PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP DEL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE.....	52
<b>FIGURA 3.6.</b> REPRESENTACIÓN DEL ALGORITMO NÚMERO 1 DE TRATAMIENTO DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP, SERVICIO GALEGO DE SAÚDE.....	53

# ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>GRÁFICO 4.1.</b> TASA RELATIVA DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CaP, EUROPA Y ESPAÑA, PERÍODO 2000-2007.....	64
<b>GRÁFICO 7.1.</b> DISTRIBUCIÓN DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS SOBRE TRATAMIENTOS DEL CaP, POR PAÍS DE DESARROLLO.....	115
<b>GRÁFICO 7.2.</b> NÚMERO DE ESTUDIOS ECONÓMICOS EN CPRCm PUBLICADOS DESDE 2012 A 2016.....	115

# LISTA DE ABREVIATURAS

---

- AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- ACE:** Análisis de Coste-Efectividad
- ACS:** American Cancer Society
- ASCO:** American Society of Clinical Oncology
- AUA:** American Urology Association
- AVAC:** Años de Vida Ajustados por Calidad
- BAC:** Bloqueo Androgénico Completo
- CaP:** Cáncer de Próstata
- CPm:** Cáncer de Próstata metastásico
- CPRC:** Cáncer de Próstata Resistente a la Castración
- CPRCm:** Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico
- CVRS:** Calidad de Vida Relacionada con la Salud
- DAP:** Disposición A Pagar
- DT:** Desviación Típica
- EAU:** Asociación Europea de Urología
- ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group
- EFAT:** Edmonton Functional Assessment Tool
- EMA:** Agencia Europea del Medicamento
- EPIC:** Expanded Prostate Cancer Index Composite
- EQ-5D:** Euroqol-5 Dimension
- ERE:** Eventos Relacionados con el Esqueleto
- ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica
- ETS:** Transformación específica de eritroblasto
- FACT-G:** Evaluación funcional para el tratamiento del cáncer-general
- FACT-P:** The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
- FDA:** US Food and Drug Administration
- GCPT:** Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico
- GEPAC:** Grupo Español de Pacientes con Cáncer
- HBP:** Hiperplasia prostática benigna
- ICECaP:** Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate
- IIEF:** Índice internacional de la función eréctil
- INE:** Instituto Nacional de Estadística
- LHRH:** Hormona liberadora de la hormona luteinizante
- MLG:** Modelos Lineales Generalizados
- MTS:** Mejor Terapia de Soporte
- NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- NICE:** National Institute for Health and Care Excellence
- NIH:** National Institutes of Health
- NOK:** Corona noruega
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PR:** Prostatectomía Radial
- PRO:** Resultados percibidos/reportados por los pacientes
- PSA:** Antígeno prostático específico
- QLQ:** Quality of Life Questionnaire
- RA:** Receptor de Andrógenos
- RCEI:** Razón Coste-Efectividad Incremental
- RT:** Radioterapia
- SEFH:** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- SERGAS:** Servizo Galego de Saúde
- SG:** Supervivencia Global
- TC:** Tomografía Computarizada
- TDA:** Terapia de Deprivación Androgénica
- USPSTF:** United States Preventive Services Task Force



# PRÓLOGO

Es para mí un placer presentar este Libro Blanco, el primero que valora de forma global la Carga Socioeconómica que supone el Cáncer de Próstata en España. Su objetivo principal es ayudar a concienciar sobre la magnitud clínica y gerencial de este problema de salud, el cual representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer en nuestro país. Para ello, la obra recopila evidencia actualizada y trata distintos aspectos de interés de la patología, con el fin de cuantificar la magnitud de este problema de salud y contribuir a mejorar su manejo terapéutico.

Estamos viviendo un momento histórico y único en el tratamiento del cáncer de próstata, con la irrupción de nuevas formas de tratar la enfermedad con más eficacia, seguridad y conveniencia para los pacientes, y ante las que debemos fomentar la obtención de los mejores resultados en salud para nuestros pacientes mediante el uso adecuado de nuestro arsenal terapéutico; adecuado significa, desde mi punto de vista, que sea efectivo, seguro y eficiente, de este modo lograremos facilitar la innovación de forma sostenible.

Esta tarea no es sencilla y, para lograrlo, este manual nos aporta herramientas muy útiles y sólidas tanto desde el punto de vista del conocimiento de la enfermedad y su carga, como para la evaluación clínica, social y económica de cada una de las opciones terapéuticas de las que disponemos.

Estas herramientas han de ser aplicadas e implantadas en nuestros centros sanitarios de una forma multidisciplinar, entre los profesionales de los diferentes servicios que estamos implicados en esta patología, y abarcando desde la prevención y diagnóstico hasta el tratamiento y seguimiento de los pacientes. Un abordaje global de la enfermedad tiene que priorizar las necesidades del paciente -necesidades terapéuticas y psicológicas- en conjunción con las de sus familiares, pero debe incorporar también las necesidades sociales y económicas del modo más global y holístico que esté a nuestro alcance.

Desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) consideramos que este tipo de manuales son de gran utilidad y permiten que el farmacéutico de hospital avance en el proceso de superespecialización para aportar desde los Servicios de Farmacia a profesionales y pacientes la mayor calidad en la atención. Nuestra Sociedad está trabajando intensamente en esta alta especialización, potenciando actividades formativas y titulaciones específicas.

Quiero destacar el rigor de los autores para abordar cada una de las temáticas desarrolladas en el libro, que permite tener una valoración global, completa, sistemática y profunda de la enfermedad, sus tratamientos y el impacto clínico, social y económico de los mismos, así como de los criterios adecuados para la selección y posicionamiento.

Finalmente, también quiero agradecer a Astellas su apoyo al conocimiento profundo y a la investigación en nuevas y mejores soluciones para conseguir que esta enfermedad vaya considerándose cada día más crónica, y cuente con tratamientos más eficaces y mejor tolerados por los pacientes.

*Miguel Ángel Calleja  
Presidente SEFH*





CAPÍTULO

---

**INTRODUCCIÓN  
Y ASPECTOS  
FUNDAMENTALES DEL  
CÁNCER DE PRÓSTATA**

---

Néboa Zozaya González,  
Bleric Alcalá Revilla  
y Álvaro Hidalgo Vega

El Sistema Nacional de Salud se enfrenta a desafíos sociodemográficos, tecnológicos y presupuestarios que pueden suponer un reto para su sostenibilidad a largo plazo. Con una población cada vez más envejecida, una mayor cronicidad de las enfermedades y continuas mejoras diagnósticas y terapéuticas, la priorización de intervenciones por parte de los decisores sanitarios se vuelve cada vez más necesaria, y a la vez complicada.

En este contexto de gestión de la cronicidad y formulación de políticas de salud, la clasificación de las enfermedades en base a su importancia social es una tarea clave. Existen distintas maneras de medir la relevancia de una enfermedad. Una de las más empleadas es a través de estudios de carga de la enfermedad, que miden el coste de los recursos requeridos por la sociedad para atender una determinada enfermedad desde distintos puntos de vista (Onukwuga et al., 2016). Este tipo de estudios están diseñados para evaluar los costes atribuibles al tratamiento de la enfermedad analizada, pero también los costes globales relacionados con la misma (Jo, 2014).

El cáncer es un problema de salud de primera línea. Es la enfermedad más temida por la población (SEOM, 2007) y desde hace décadas, representa uno de los principales focos de los esfuerzos científicos, presupuestarios y regulatorios de las sociedades desarrolladas. Gracias a los esfuerzos de los últimos años, el cáncer ya no es sinónimo de muerte. Sin embargo, es necesario optimizar su prevención, diagnóstico y tratamiento para seguir mejorando la supervivencia y calidad de vida asociada.

Existen distintos tipos de cáncer, con pronósticos y factores variables. El Cáncer de Próstata (CaP) es uno de los tumores con mayor impacto poblacional en los países desarrollados, y se espera que su diagnóstico en pacientes mayores de 65 años aumentará en un 70% hasta 2030 (Arnold et al., 2015). Aunque se desarrolla principalmente en varones de edad avanzada, está asociado a una elevada carga socioeconómica, dada su alta prevalencia y morbilidad. Su abordaje terapéutico ha avanzado sustancialmente durante los últimos años, con el desarrollo de nuevos tratamientos que han permitido a los pacientes en estadios más avanzados tener una mayor esperanza de vida.

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente, más de 17,2 millones de personas padecen cáncer en todo el mundo. Se trata de la segunda causa de muerte a nivel mundial, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares (OMS, 2017). Según las últimas cifras disponibles, en el año 2016 se registraron 8,9 millones de muertes por cáncer (Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al., 2018).

En cuanto al cáncer de próstata, a nivel mundial constituye el tumor más común entre los hombres. Se estima que 1,4 millones de varones son diagnosticados anualmente de este tipo de cáncer, lo que representa el 15% de los tumores diagnosticados en hombres. Casi el 70% de los casos a nivel mundial se producen en los países desarrollados. El cáncer de próstata supone la quinta causa de muerte por cáncer en hombres, siendo responsable de unas 381.000 muertes anuales, el 7% del total en hombres. Asimismo, este tipo de tumor causó 6,1 millones de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) a nivel mundial en 2016 (Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al., 2018). La prevalencia a 5 años de la enfermedad es de 3,8 millones a nivel mundial (SEOM, 2018).

En España, el cáncer causa el 28% de las defunciones, y se sitúa como la segunda causa de muerte, solo por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (INE, 2017). Entre los varones, los tumores son la causa más frecuente de muerte. El cáncer de próstata es responsable de unas 5.750 muertes anuales (una tasa de 25,2 por 100.000 hombres), situándose como el tercer tipo de tumor con mayor mortalidad entre los hombres, por detrás del de pulmón y colón (Tabla

1.1). La mortalidad por CaP se debe a que una parte de los casos alcanza el estadio clínico avanzado por extensión local o metastásica.

**TABLA 1.1. NÚMERO DE DEFUNCIONES SEGÚN LAS CAUSAS DE MUERTE MÁS FRECUENTES POR SEXO EN ESPAÑA, 2016**

CAUSA DE MUERTE*	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
Total enfermedades	410.611	208.993	201.618
Enfermedades isquémicas del corazón	32.056	19.071	12.985
Enfermedades cerebrovasculares	27.122	11.556	15.566
Cáncer de bronquios y pulmón	22.155	17.598	4.557
Demencia	20.150	6.668	13.482
Insuficiencia cardíaca	17.931	6.652	11.279
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	15.071	11.011	4.060
Enfermedad de Alzheimer	14.793	4.370	10.423
Enfermedad hipertensiva	12.153	3.908	8.245
Cáncer de colon	11.781	6.892	4.889
Neumonía	9.310	4.090	5.220
Diabetes mellitus	9.160	4.767	4.393
Cáncer de páncreas	6.789	3.434	3.355
Cáncer de mama	6.477	92	6.385
Insuficiencia renal	6.273	2.903	3.370
Cáncer de próstata	5.752	5.752	0

(\*) Causas con peso relativo superior a 1,4 %

Fuente: INE, 2017.

Al igual que en otros muchos países occidentales, en España la incidencia del CaP ha aumentado drásticamente desde principios de los años 90, debido a la introducción y generalización del uso del test del antígeno prostático específico (PSA), que facilita el diagnóstico precoz. En nuestro país, cada año se diagnostican unos 30.075 nuevos casos de CaP, siendo éste el tipo de tumor de mayor incidencia entre los varones. En torno al 85% de los pacientes que sufren CaP en España sobreviven más de 5 años (Angelis et al., 2014). Este pronóstico ha mejorado considerablemente en la última década, incrementándose en unos 13 puntos porcentuales (Allemani et al., 2015). Con una prevalencia a 5 años de 101.781 personas, es el segundo tipo cáncer con mayor prevalencia en la población general, tras el cáncer de mama, y el tumor más prevalente entre los hombres (SEOM et al., 2018).

## 1.2. ABORDAJE TERAPÉUTICO

Hoy en día, no está claro por qué se produce el cáncer de próstata, aunque se han identificado algunos factores de riesgo que parecen estar asociados a la aparición de la enfermedad, como pueden ser la raza, la predisposición familiar o el envejecimiento, entre otros.

El diagnóstico del cáncer de próstata se realiza a través de un examen físico, siendo necesarias distintas pruebas. Generalmente, el tumor se confirma posterior a la realización de una biopsia. Tras el diagnóstico, la clasificación de la enfermedad según su etapa, proporciona información importante sobre la diseminación del cáncer en el cuerpo, así como información anticipada sobre la posible respuesta al tratamiento.

La estadificación, o nivel de agresividad, del CaP se mide a través de distintos parámetros, como el grado de extensión, el nivel de PSA en el momento del diagnóstico o la probabilidad de



que el cáncer crezca y se propague rápidamente (ASCO, 2018). El sistema de clasificación de Gleason tiene en cuenta hasta qué punto las células tumorales están organizadas en estructuras glandulares reconocibles. La puntuación que obtenga el paciente en estas escalas será determinante para decidir su tratamiento.

En general, el CaP puede estar localizado (estadios I y II, cuando no ha invadido otros tejidos o ganglios), localmente avanzado (estadio III) o avanzado (estadio IV, cuando ha invadido las estructuras adyacentes a la próstata, incluyendo ganglios linfáticos y huesos). Una vez alcanzado el estadio avanzado, el CaP tiene una alta mortalidad, aunque la supervivencia es variable (Campà et al., 2016). Se calcula que hasta el 40% de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata localizado desarrollarán enfermedad metastásica en el futuro (Andrade et al., 2017).

Según un estudio observacional realizado a nivel nacional, en el momento del diagnóstico en torno al 90% de los pacientes con CaP están en estadio localizado, el 6,3% en localmente avanzado y el 3,7% en estadio avanzado (Cózar et al., 2012). Por su parte, según estimaciones más recientes, a nivel europeo en torno al 15-20% de los pacientes recién diagnosticados de cáncer de próstata están en fases avanzadas (SEOM, 2017).

Hasta 2014, el tratamiento del CaP era relativamente homogéneo, dado que las opciones terapéuticas eran limitadas, y consistían fundamentalmente en la Terapia de Deprivación Androgénica (TDA) mediante castración quirúrgica o química y la terapia antiandrogénica (Heidenreich et al., 2014). El uso de quimioterapia era escaso y se limitaba a la etapa de resistencia a la castración, debido a sus modestos resultados (Lorente et al., 2015).

Como veremos a lo largo del libro, actualmente las opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer de próstata son diversas y presentan una elevada variabilidad en la práctica clínica (SEOM, 2017). La selección del tratamiento más adecuado se realiza a partir del riesgo de recurrencia del tumor, el estadio de la enfermedad, el grado de agresividad del tumor, los eventos adversos de los tratamientos, la edad del paciente, sus comorbilidades, y sus preferencias individuales (Barceló et al., 2015).

En general, el tratamiento del CaP engloba distintas opciones, que incluyen la observación vigilada, la cirugía, la radioterapia, la terapia hormonal, la inmunoterapia, la quimioterapia, y la terapia de soporte. Si la enfermedad está localmente avanzada o existen altas posibilidades de recaída, los tratamientos hormonales neoadyudantes en combinación con los tratamientos locales, están asociados a incrementos en la supervivencia, pero a menudo producen efectos adversos que deterioran la calidad de vida. En el Cáncer de Próstata metastásico (CPm), el objetivo del tratamiento es detener o enlentecer la progresión de la enfermedad.

Los resultados en oncología han sido medidos tradicionalmente a través de resultados como el tiempo de supervivencia, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y la respuesta tumoral. Sin embargo, salvo el tiempo de supervivencia, estos indicadores objetivos son difíciles de juzgar con precisión. Además, el cáncer de próstata no solo afecta negativamente al estado de salud, sino que también merma la calidad de vida y bienestar de las personas afectadas. Existe una concienciación cada vez mayor acerca del hecho de que los tratamientos no solo deben ofrecer una eficacia clínica real (en síntomas, morbilidad y/o mortalidad), y ser seguros y rentables, sino que también deben ser aceptables y deseables para los pacientes.

En este sentido, ha aumentado el interés por la obtención de resultados percibidos o reportados por los pacientes (PRO), que incluyen síntomas, funcionalidad, percepción de salud, calidad de vida relacionada con la salud y satisfacción con el tratamiento (Tabla 1.2). De hecho, tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la *US Food and Drug Administration (FDA)*

aceptan los PRO como variables adicionales bajo las cuales autorizar la comercialización de un medicamento oncológico, agregando un valor adicional a los resultados biomédicos (Ellis et al., 2014).

**TABLA 1.2. CONCEPTOS PRINCIPALES MEDIDOS EN LOS PRO**

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)	Capacidad funcional física	Estado psicológico	Capacidad funcional social
Multidimensional. Incluye: la función física, psicológica, social, emocional, el bienestar, la vitalidad, el estado de salud, etc.	Limitaciones físicas y restricciones para la realización de actividades (aseo personal, movilidad, sueño, sexualidad, etc.).	Capacidad funcional afectiva y cognitiva positiva o negativa (irritabilidad, vigilia, autoestima, ansiedad, etc.).	Limitaciones laborales o académicas, o para participar en la comunidad.
Satisfacción del paciente	Utilidad	Signos y síntomas	Cumplimiento terapéutico
Evaluación de los tratamientos, sistemas y profesionales sanitarios, programas educativos.	Grado de importancia de diversos factores para los pacientes, como los síntomas, el dolor y la salud psicológica.	Síntomas físicos y psicológicos o no observables directamente (energía y cansancio, náuseas, irritabilidad, etc.).	Informes u observaciones del uso real de los tratamientos

**Fuente:** elaboración propia a partir de EMA, 2005 y FDA, 2009.

Por otro lado, el cáncer de próstata genera una elevada utilización de determinados recursos asistenciales, que se traslada a una sustancial carga económica en términos de recursos sanitarios, pero también de recursos no sanitarios, debido al impacto que tiene la enfermedad sobre el entorno social/familiar y laboral del paciente.

### 1.3. OBJETIVO Y ESTRUCTURA DEL LIBRO BLANCO

Este Libro Blanco, el primero realizado en el contexto español, centra su atención en la carga socioeconómica que supone el cáncer de próstata en nuestro entorno. Su **objetivo principal** es ayudar a concienciar de este problema de salud, no sólo desde el punto de vista clínico y gerencial, sino también sobre cómo impacta esta patología en el propio paciente. Para ello, la obra recopila evidencia actualizada y trata distintos aspectos de interés sobre la patología, con el fin último de contribuir a mejorar el manejo terapéutico de los pacientes con CaP en el futuro.

El libro se articula en torno a ocho capítulos centrales, que abordan distintos aspectos de interés del cáncer de próstata, desde una visión multidisciplinar. Así, tras la primera fase introductoria, en el segundo capítulo del libro, José Antonio Marcos Rodríguez y M<sup>a</sup> Dolores Alvarado Fernández explican cual es actualmente el **abordaje terapéutico del cáncer de próstata** en España, aportando para ello primeramente un marco para entender en qué consiste la enfermedad y cómo se diagnostica. A partir de ahí, los autores detallan los tratamientos disponibles en función del riesgo de recurrencia del tumor y otros factores. Asimismo, los autores resaltan la importancia que tiene la adherencia al tratamiento oral antineoplásico, poniendo de relieve las herramientas necesarias para potenciarla.

En el capítulo 3, Julio García Comesaña aborda el **modelo asistencial para la gestión integral** de los pacientes con cáncer de próstata que se sigue en nuestro país, aportando no sólo una visión general sino también la experiencia realizada en Galicia. Durante los últimos años, los esfuerzos en este ámbito se han centrado en mejorar la accesibilidad y la coordinación para, en definitiva, mejorar la salud y calidad de vida autopercebida de los pacientes.

El capítulo 4, realizado por Bleric Alcalá Revilla y Néboa Zozaya González, se centra en los **resultados en salud y calidad de vida** relacionados con el cáncer de próstata. Tras explicar cómo deben medirse los resultados en este ámbito, las autoras analizan, a través de los distintos ensayos clínicos publicados, cómo la supervivencia global y otros indicadores, se ven afectados por el estadio de la enfermedad y el tipo de tratamiento aplicado. El trabajo se completa con un anexo al final del libro, que aporta información detallada sobre los ensayos clínicos en el tratamiento del CaP. Asimismo, en este capítulo se expone en qué medida la enfermedad afecta a las distintas dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que sufren cáncer de próstata.

En el capítulo 5, Luz M<sup>a</sup> Peña Longobardo y Juan Oliva Moreno, analizan cómo influye el cáncer de próstata sobre la **vida laboral** de las personas que lo padecen, contextualizando el impacto en el cáncer en general. Los autores analizan los efectos a nivel laboral que ocasiona esta patología, e identifican las valoraciones económicas que han realizado distintos estudios sobre las pérdidas laborales asociadas a este tumor.

Los estudios de carga económica permiten aproximar el impacto económico de las enfermedades, y ayudan a planificar los recursos de una manera más efectiva. Por ello, en el capítulo 6 del libro, Javier Mar Medina y Josep Campà Bortolo identifican, a partir de una revisión sistemática de literatura, los estudios de **carga económica del cáncer de próstata avanzado** realizados en el ámbito nacional e internacional. Los autores pormenorizan uno de los pocos estudios realizados en España, del que son co-autores.

El tratamiento farmacológico del cáncer de próstata es variado, y está asociado a distintos costes y resultados. El capítulo 7, desarrollado por Dolores Fraga Fuentes, permite al lector conocer cuáles son los resultados de los distintos **tratamientos farmacológicos en términos de coste-efectividad**. La autora realiza una revisión crítica de distintas evaluaciones económicas publicadas en este sentido, y se detiene en sus puntos clave para dar al lector una idea de la eficiencia de los tratamientos disponibles.

Finalmente, el capítulo de conclusiones recapitula y repasa los **principales hallazgos** desarrollados a lo largo del libro, para ofrecer, a partir de ellos, una serie de **recomendaciones** finales de mejora, validadas por todos los autores.

Cabe señalar que al final del libro se incluye, como información complementaria, un listado de las referencias sobre las principales fichas técnicas de todos los principios activos que se mencionan a lo largo del texto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allemani, C., Weir, H.K., Carreira, H., Harewood, R., Spika, D., Wang, X.-S., Bannon, F., Ahn, J.V., Johnson, C.J., Bonaventure, A., et al., (2015). Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet* 385, 977–1010.

Andrade, P., Sacristan, J.A., and Dilla, T. (2017). The Economic Burden of Cancer in Spain: A Literature Review. *Health Econ Outcome Res Open Access* 3, 2.

Angelis, R.D., Sant, M., Coleman, M.P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., Trama, A., Visser, O., Brenner, H., Ardanaz, E., et al., (2014). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCA-RE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology* 15, 23–34.

Arnold, M., Karim-Kos, H.E., Coebergh, J.W., Byrnes, G., Antilla, A., Ferlay, J., Renehan, A.G., Forman, D., and Soerjomataram, I. (2015). Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur. J. Cancer* 51, 1164–1187.

---

ASCO (2018). Etapas del cáncer de próstata. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>

---

Barceló A., Ramos, M., de la Iglesia M.T., and Zaforteza M. (2015). Treatment of prostate cancer according to life expectancy, comorbidity and clinical practice guidelines. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 38.

---

Campà, J., Mar-Barrutia, G., Extramiana, J., Arróspide, A., and Mar, J. (2016). Advanced prostate cancer survival in Spain according to the Gleason score, age and stage. *Actas Urol Esp* 40, 499–506.

---

Cózar, J.M., Miñana, B., Gómez-Veiga, F., Rodríguez-Antolín, A., Villavicencio, H., Cantalapiedra, A., and Pedrosa, E. (2012). Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU International* 110, E701–E706.

---

Ellis, L.M., Bernstein, D.S., Voest, E.E., Berlin, J.D., Sargent, D., Cortazar, P., Garrett-Mayer, E., Herbst, R.S., Lilienbaum, R.C., Sima, C., et al., (2014). American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *JCO* 32, 1277–1280.

---

EMA (2005). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medical products.

---

FDA (2009). Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures. 43.

---

Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice, C., Lami, F.H.A., Alam, T., Alizadeh-Navaei, R., Allen, C., Alsharif, U., Alvis-Guzman, N., Amini, E., Anderson, B.O., et al., (2018). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*.

---

Heidenreich, A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., et al., (2014). EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 65, 467–479.

---

INE (2017). Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en el año 2016. 2017. Disponible en: [http://www.ine.es/prensa/edcm\\_2016.pdf](http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf)

---

Jo, C. (2014). Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol* 20, 327–337.

---

Lorente, D., Mateo, J., Perez-Lopez, R., de Bono, J.S., and Attard, G. (2015). Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol.* 16, e279-292.

---

OMS (2017). Las 10 principales causas de defunción [acceso 21 mayo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

---

Onukwugha, E., McRae, J., Kravetz, A., Varga, S., Khairnar, R., and Mullins, C.D. (2016). Cost-of-Illness Studies: An Updated Review of Current Methods. *Pharmacoeconomics* 34, 43-58.

---

SEOM (2007). Estudio sociológico sobre la percepción del cáncer. Disponible en: <https://www.seom.org/es/nota-prensa/1457-estudio-sociologico-sobre-la-percepcion-del-cancer>.

---

SEOM (2017). Cáncer de próstata [acceso 12 abril 2018]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?showall=&start=0>

---

SEOM (2018). Las cifras del cáncer en España 2018. Disponible en: <https://www.seom.org/ultimas-noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>.

---





CAPÍTULO

---

**ABORDAJE  
TERAPÉUTICO DEL  
CÁNCER DE PRÓSTATA  
Y ADHERENCIA AL  
TRATAMIENTO**

---

José Antonio Marcos Rodríguez  
y María Dolores Alvarado Fernández

## 2.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata constituye uno de los principales problemas de salud de la población masculina, su frecuencia aumenta con la edad: el 90% de los casos se diagnostican en mayores de 65 años. Su etiología no está demasiado clara, aunque se sabe que tiene relación con exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos.

En la iniciación y progresión del CaP existe una desregulación de muchas vías de señalización, aunque el inicio y vías exactas no se conocen exactamente.

**A.** El Receptor de Andrógenos (RA) es el receptor más estudiado que participa en este tipo de cáncer. El CaP es dependiente de hormonas, de ahí que el objetivo del tratamiento sea bloquear la acción de los andrógenos con su receptor. Sin embargo, la respuesta es limitada, ya que puede generar resistencia. En el CaP resistente a la castración de andrógenos (CPRC), existen mecanismos moleculares que restablecen la actividad de este receptor (Schrengost y Knudsen, 2013):

- /// Sobre-expresión/amplificación del RA: se observa en tumores que progresan después de la terapia de deprivación androgénica.
- /// Mutaciones del gen del RA: las mutaciones pueden generar un receptor hipersensible, una especificidad ampliada a otros ligandos no androgénicos y polimorfismos que modifiquen la respuesta al andrógeno.
- /// Splice-variants: activación del RA por ligandos no esteroideos tales como factores de crecimiento y citocinas.
- /// Modificaciones post-traducionales: fosforilación, acetilación, metilación. La mayoría de las modificaciones conducen a la activación del RA. Suelen observarse en la progresión a CPRC.
- /// Producción localmente aumentada del andrógeno por las células tumorales. Enzimas claves para la conversión del colesterol en precursores de andrógenos, como CYP17A1 y HSD17B2, están aumentadas 10 veces en las células de CaP metastásico. La enzima SRD5A1/2, responsable de la codificación de la 5-alfa-reductasa y por tanto de la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, también se encuentra elevada en las células de CaP metastásico.

**B.** La unión de FOXA1 facilita el acceso del RA a la cromatina y la activación de RA da como resultado la unión a los elementos potenciadores y promotores del ADN y culmina con la transcripción de genes diana.

**C.** El proto-oncogén (Myc) es un factor de transcripción que regula la expresión de los genes involucrados en casi todos los procesos biológicos y, a menudo, se regula positivamente en el CaP. La amplificación Myc se detecta en aproximadamente el 30% de los pacientes con CaP.

**D.** Los reordenamientos TMPRSS2-ERG se originan por fusión entre un gen regulado por andrógenos que codifica un receptor transmembrana de la familia STP (Serín Proteasa Transmembrana de tipo II) y el gen ERG (es parte de la familia de transcripción de transformación específica de eritroblasto (ETS)). Este reordenamiento constituye una alteración específica y frecuente en tumores prostáticos que conlleva la sobreexpresión de los genes ETS que codifican factores de transcripción, promoviendo la proliferación celular. ERG sobreexpresa en casi el 50% de los carcinomas prostáticos.

**E.** En el CaP se ve alterada la vía PI3K/AKT/mTOR. La detección y mutaciones en PTEN (supresor tumoral) provocan un aumento de la actividad de la vía PI3K/AKT/mTOR, provocando el crecimiento celular, la proliferación, supervivencia y motilidad de la célula.

F. La proteína supresora de tumores retinoblastoma puede encontrarse alterada en el CaP, permitiendo la proliferación de las células tumorales.

## 2.2. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo del CaP son los siguientes:

- I. **Raza:** El CaP es más común en los afroamericanos y menos en los asiáticos. Se cree que se debe a diferencias raciales en los receptores de andrógenos y la producción de testosterona. Los afroamericanos a menudo presentan niveles más altos del antígeno prostático específico (PSA), una peor puntuación de Gleason y un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico.
- II. **Historial familiar:** Los estudios genéticos han demostrado que la predisposición familiar puede ser responsable del 5-10% de los casos. El riesgo de CaP durante la vida es del 16% si ha habido antecedentes en un familiar de primer grado en comparación con el 8% si no tiene antecedentes familiares. Las mutaciones BRCA-2 se han asociado con un aumento de 2 a 6 veces en el riesgo de CaP y el síndrome de Lynch se asocia con un aumento de 2 a 5 veces en el riesgo de CaP (NCCN, 2018).
- III. **Edad:** El riesgo de desarrollar CaP a partir de los 50 años de edad (o de los 40 años, en hombres con historia familiar de CaP) aumenta de forma exponencial. Casi dos de cada tres casos de cáncer de próstata se detectan en hombres mayores de 65 años (SEOM, 2017). Los estudios de prevalencia observaron una alta frecuencia de CaP latente encontrado en la autopsia en hombres de todas las edades. El aumento de la detección y las biopsias de estos cánceres latentes probablemente se deben a un cribado más agresivo con la utilización de un umbral de PSA más bajo (DeLongchamps et al., 2006).

## 2.3. CRIBADO

Las pruebas de detección del CaP se basan en el PSA, una glicoproteína producida por las células epiteliales de la próstata con actividad proteasa de tipo calicreína, y el tacto rectal o examen rectal digital (*Digital Rectal Exam, DRE*).

El PSA puede estar alterado por varios factores:

- /// Suele estar aumentado por manipulación prostática, biopsia, resección transuretral de la próstata, hiperplasia prostática benigna (HBP) y prostatitis.
- /// Inhibidores de la 5-alfa reductasa (finasterida y dutasterida): El tratamiento con finasterida y dutasterida producen una disminución del PSA sérico de aproximadamente el 50% (o mayor) durante los primeros tres a seis meses de terapia, disminución que puede persistir mientras se continúa con el tratamiento.
- /// La eyaculación incrementa el PSA. Se recomienda una abstinencia sexual de 48 horas antes de la determinación.

El rango normal para el PSA total es  $\leq 4$  ng/ml (Gann et al., 1995), aunque existen estudios que demuestran que un número significativo de hombres con PSA entre 2,5 y 4 ng/ml desarrollarán CaP. Para pacientes con un PSA  $> 10$  ng/ml se estima una probabilidad del 67% de padecer CaP.

Para valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml no se distingue entre HBP y CaP, limitando el uso del PSA. En estos casos se recomienda determinar el PSA libre, donde pacientes con un PSA libre  $< 15\%$  tienen más probabilidades de tener CaP y deben someterse a una biopsia, mientras que aquellos con un PSA libre  $> 25\%$  tienen más probabilidades de tener HBP y no necesitarían biopsia. Las determinaciones de PSA libre entre 15 y 25% pueden someterse a biopsia o ser observadas según otras características como la edad (NCCN, 2018).



La velocidad del PSA, o tasa de cambio de PSA a lo largo del tiempo, puede ser otro predictor del riesgo. Se observó que los pacientes con un PSA inicial <4 ng/ml pero con una velocidad de PSA >0,35 ng/ml por año tenían un riesgo relativo mayor de muerte por CaP en comparación con aquellos cuya velocidad era <0,35 ng/ml (Carter et al., 2006).

No hay consenso entre las distintas sociedades médicas sobre el cribado del CaP, aunque todas destacan la importancia de la decisión compartida con el paciente, informando de los beneficios y riesgos de la biopsia (Tabla 2.1).

**TABLA 2.1. RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES MÉDICAS SOBRE EL CRIBADO DEL CaP**

RECOMENDACIÓN	AUA	AEU/EAU	ASCO	USPSTF	ACS
Decisión compartida	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Edad inicio cribado		Aquellos decidieron participar	No recomendado	No recomendado	Aquellos decidieron participar
▶ Riesgo intermedio (edad)	55	45			50
▶ Riesgo alto (edad)	40-54	50			40-45
Test	PSA	PSA+/-DRE			PSA+/-DRE
Frecuencia cribado	Cada 2 años o más	Cada 2 años			PSA<2,5, cada 2 años PSA>2,5, anual
Suspender cribado/ no ofrecer	Edad <40 años o >70 años o esperanza vida <10 años	Esperanza vida <15 años	Esperanza vida <10 años		Esperanza vida <10 años

AUA: American Urologic Association. AEU/EAU: Asociación Española de Urología/ European Association of Urology. ASCO: American Society of Clinical Oncology. USPSTF: United States Preventive Services Task Force. ACS: American Cancer Society. PSA: antígeno prostático específico. DRE: Digital Rectal Exam.

**Fuente:** elaboración propia a partir de Carter, 2013; Heidenreich et al., 2014; Basch et al., 2012; Moyer y U.S. Preventive Services Task Force 2012; ACS, 2016.

## 2.4. PREVENCIÓN

El CaP no se puede prevenir de manera segura. Existen factores de riesgo, como los anteriormente comentados, que no se pueden controlar. A falta de más estudios para tener datos concluyentes, las posibles medidas para prevenir el CaP son:

- ▶ **Quimioprevención:** Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa (finasteride y dutasteride) pueden reducir el riesgo de CaP. Aunque los datos de los ensayos clínicos fueron positivos, se encontraron varios sesgos. Actualmente se siguen revisando los datos y su uso no está recomendado por las distintas sociedades. Estos medicamentos no han sido aprobados por las agencias para la prevención del CaP (Kramer et al., 2009).
- ▶ **Alimentación:** No hay estudios que demuestren que la alimentación pueda producir o prevenir el CaP. Se han realizado ensayos clínicos con Selenio y Vitamina E, sin demostrar beneficio significativo (Lippman et al., 2009). Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con difluorometilornitina (DFMO), isoflavonas de soja, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, inhibidores de la COX-2, vitamina D, catequinas del té verde y licopeno.

## 2.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del CaP se realiza a través de una correcta historia clínica y examen físico. Son necesarias las siguientes pruebas complementarias: Tomografía Computarizada (TC), resonancia magnética, ecografía transrectal, gammagrafía ósea, antígeno prostático específico y biopsia de próstata.

Las características patológicas del CaP en más de un 95% son adenocarcinomas. El resto de casos corresponde a tumores poco frecuentes: tumores de células pequeñas, carcinomas acinares intralobulares, carcinomas ductales, carcinomas de células claras y carcinomas mucinosos.

Puntuaciones más elevadas en la escala Gleason implican una mayor probabilidad de expansión extracapsular. Según la escala de Gleason (puntuación de 2 a 10), los tumores pueden clasificarse en:

- /// Puntuaciones de 2 a 4 son de lento crecimiento, tumores bien diferenciados.
- /// Puntuaciones de 8 a 10 son tumores más agresivos y pobremente diferenciados.

El sistema TNM se usa para describir tanto la cantidad de cáncer como su diseminación en el cuerpo de un paciente mediante las letras TNM. La letra T describe el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer hacia el tejido cercano; la letra N describe la diseminación del cáncer hasta los ganglios linfáticos cercanos y la letra M describe las metástasis (diseminación del cáncer hacia otras partes del cuerpo).

Según el sistema TNM, el CaP se clasifica de la siguiente forma (Tabla 2.2):

**TABLA 2.2. CLASIFICACIÓN DEL CaP**

GRUPO	T	N	M	PSA(ng/ml)	GRUPO GLEASON
I	cT1a-c	N0	M0	PSA<10	1
	cT2a	N0	M0	PSA<10	1
	pT2	N0	M0	PSA<10	1
IIA	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA<20	1
	cT2c	N0	M0	PSA<20	1
IIB	T1-2	N0	M0	PSA<20	2
IIC	T1-2	N0	M0	PSA<20	3
	T1-2	N0	M0	PSA<20	4
IIIA	T1-2	N0	M0	PSA≥0	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	Cualquier PSA	1-4
IIIC	Cualquier T	N0	M0	Cualquier PSA	5
IVA	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquiera
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquiera

PSA: antígeno prostático específico.

**Fuente:** Buyyounouski et al., 2017.

## 2.6. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CaP

El tratamiento del CaP se basa en el estadio de la enfermedad y la estratificación de riesgo de recurrencia (Figura 2.1), tal y como detallaremos a lo largo de este apartado.

Los factores más importantes para predecir la evolución de la enfermedad tras el tratamiento local son el **estadio del tumor**, el **nivel de PSA en sangre** y el grado de agresividad del tumor, referido como **puntuación de Gleason**. Esto permite clasificar a los pacientes en los siguientes 3 grupos de riesgo (SEOM, 2018):

- /// **Riesgo bajo:** T1-T2a, Gleason <6 y PSA <10 ng/ml. Más del 85% de los pacientes estarán libres de enfermedad a los 5 años del tratamiento local.
- /// **Riesgo intermedio:** T2b y/o Gleason=7 y/o PSA 10-20. El 50-70% estarán libres de enfermedad a los 5 años.
- /// **Riesgo alto:** T2c o superior o Gleason 8-10 o PSA > 0. Tan solo el 33% permanecerán libres de enfermedad tras el tratamiento local.

**FIGURA 2.1. TRATAMIENTO DEL CaP EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIA**

<b>RIESGO DE RECURRENCIA</b>	<b>Riesgo bajo</b> T1-T2a, Gleason <6 y PSA<10	<b>Enfermedad localizada</b>	
	<b>Riesgo intermedio</b> T2b y/o Gleason=7 y/o PSA 10-20	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Observación vigilada</li> <li>▶ Cirugía: prostatectomía</li> <li>▶ Radioterapia</li> <li>▶ Terapia de deprivación androgénica</li> </ul>	
	<b>Riesgo alto</b> T2c o superior ó Gleason 8-10 ó PSA>0	<b>Enfermedad localmente avanzada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Radiación externa + TDA</li> <li>▶ Radiación externa +braquiterapia</li> <li>▶ Prostatectomía + extirpación ganglios</li> <li>▶ TDA u observación</li> </ul>	<b>Enfermedad metastásica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Tratamiento hormonal 1ª línea               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueo hormonal completo</li> <li>• Tto. hormonal + otros agentes</li> </ul> </li> <li>▶ Tratamiento hormonal 2ª línea</li> <li>▶ Tratamiento del CPRCm:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abiraterona<sup>15</sup>, enzalutamida<sup>20</sup>, docetaxel<sup>16-19</sup>, cabazitaxel<sup>27</sup>, otras</li> </ul> </li> </ul>

PSA: antígeno prostático específico. TDA: Terapia de Deprivación Androgénica. CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico.

**Fuente:** elaboración propia a partir de SEOM, 2018.

### 2.6.1 Tratamiento del CaP con riesgo de recurrencia bajo o intermedio

#### Manejo terapéutico de la enfermedad localizada

Existen distintas opciones terapéuticas para el tratamiento del CaP localizado:

- /// Observación vigilada
- /// Cirugía
- /// Radioterapia
- /// Terapia de deprivación androgénica

La elección del tratamiento depende de varios factores: tumor limitado a la glándula prostática, grado histológico, efectos adversos de los tratamientos, edad del paciente y comorbilidades. Actualmente no existen ensayos comparativos de una estrategia terapéutica frente a otra en los tumores de bajo grado.

#### Observación vigilada

Es una opción válida en caso de tumores de bajo grado, en pacientes que tienen una esperanza de vida limitada debido a la edad o a enfermedades asociadas. En caso de elegir esta opción, es obligado el seguimiento y la monitorización periódica de los niveles de PSA.

**Cirugía: Prostatectomía Radical (PR)**

El objetivo de la PR es la erradicación de la enfermedad, mientras que, siempre que sea posible, se preserve la función urinaria y sexual (Mottet et al., 2018).

Se reserva para pacientes con una esperanza de vida superior a 10 años (Wilt et al., 2012).

**Radioterapia (RT)**

Es una opción de tratamiento para los pacientes no candidatos a cirugía. Se utilizan dos formas de RT para tratar el CaP:

- /// Radioterapia externa
- /// Braquiterapia

Los avances en técnicas de radiación están permitiendo mejorar los tratamientos con RT, minimizando los efectos adversos derivados de la radiación que reciben los tejidos sanos cercanos al tumor.

**Tratamiento hormonal: deprivación androgénica**

El crecimiento de la próstata es dependiente de los andrógenos (testosterona). Esta terapia consiste en disminuir las concentraciones de testosterona a niveles de castración (<50ng/dl) mediante orquiectomía o bien con agonistas o antagonistas de la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante).

Los efectos adversos más frecuentes asociados a la deprivación androgénica son la disminución del deseo sexual, debilidad muscular, osteoporosis (fracturas) y riesgo aumentado de diabetes y enfermedad cardiovascular (NCCN, 2018).

**2.6.2. Tratamiento del CaP con riesgo de recurrencia alto****2.6.2.1. Manejo terapéutico de la enfermedad localmente avanzada**

Los pacientes con CaP de alto riesgo presentan un mayor riesgo de progresión metastásica y un mayor riesgo de muerte debido al tumor.

Las opciones de tratamiento en este grupo incluyen las siguientes alternativas (NCCN, 2018):

- /// **Radiación externa más terapia hormonal de deprivación androgénica (TDA).**  
El tratamiento de elección en pacientes con enfermedad localmente avanzada es la radioterapia externa combinada con la terapia hormonal a largo plazo (2-3 años) (D'Amico et al., 2008). El beneficio de la terapia combinada en pacientes de alto riesgo se ha demostrado en varios estudios (Bolla et al., 2010; Warde et al., 2011).
- /// **Radiación externa más braquiterapia (posibilidad de añadir TDA).**  
La combinación de radioterapia externa y braquiterapia, con o sin terapia hormonal, es otra opción de tratamiento. Sin embargo, en este caso, no está definido el tiempo de duración de la TDA, aunque se asume una duración de 2-3 años (NCCN, 2018).

### Prostatectomía radical más extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos.

En pacientes con tumores avanzados, la probabilidad de que el tumor infiltre, además de los ganglios linfáticos, otros tejidos, es alta por lo que la cirugía no es un abordaje comúnmente utilizado. La prostatectomía radical con extirpación de ganglios linfáticos pélvicos podría ser una opción solo para pacientes jóvenes sin comorbilidades asociadas. No se recomienda la terapia hormonal en combinación con la prostatectomía, debido a que no ha demostrado un aumento significativo en la supervivencia global (Shelley et al., 2009).

### Terapia hormonal (TDA) u observación (pacientes de edad avanzada que presenten comorbilidades).

El tratamiento con TDA en monoterapia no es una opción de tratamiento válida para pacientes con tumores avanzados, puesto que presentan peor control de la enfermedad que la cirugía o la radioterapia. La TDA sólo sería una opción de tratamiento para pacientes con enfermedad localmente avanzada sintomáticos o en pacientes no candidatos a cirugía o radioterapia (Studer et al., 2008).

## 2.6.2.2. Manejo terapéutico de la enfermedad metastásica

Los objetivos del tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica son el control de la enfermedad y mejorar/mantener la calidad de vida del paciente.

### 2.6.2.2.1. Tratamiento hormonal de primera línea

La terapia de deprivación androgénica es la estrategia de tratamiento recomendada en pacientes con enfermedad metastásica que presenten rápida progresión del PSA y una esperanza de vida larga.

El objetivo de la terapia hormonal es el tratamiento de la enfermedad a través de la inhibición de producción de testosterona. Existen varias opciones terapéuticas equivalentes para reducir los niveles de testosterona, como la orquiectomía bilateral (extirpación de los testículos) o el tratamiento con agonistas o antagonistas de la LHRH (Tabla 2.3).

**TABLA 2.3. ABORDAJE TERAPÉUTICO HORMONAL DE PRIMERA LÍNEA**

TRATAMIENTO	EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES
Orquiectomía bilateral	Impotencia, sofocos.
Agonistas de LHRH • goserelina <sup>1,2</sup> • leupralida <sup>3-5</sup> • triptorelina <sup>6,7</sup> • buserelina <sup>8,9</sup>	Exacerbación del tumor, ginecomastia, sofocos, impotencia, reacciones locales en el punto de inyección.  A largo plazo: Osteoporosis (riesgo de fractura), riesgo de obesidad, diabetes y eventos cardiovasculares.
Antagonista de LHRH • degarelix <sup>10,11</sup>	Reacciones en el lugar de inyección, elevación de enzimas hepáticas.
Antiandrógenos • flutamida <sup>12</sup> • bicalutamida <sup>13,14</sup>	Diarrea, hematuria.

LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante.

**Fuente:** NCCN, 2018.

El tratamiento con agonistas de la LHRH provoca un incremento transitorio de las concentraciones séricas de testosterona que puede ir acompañado de síntomas clínicos. El uso de antiandrógenos concomitantemente a la terapia con agonistas de LHRH durante las primeras semanas de tratamiento reduciría este efecto (NCCN, 2018).

No hay ensayos comparativos directos entre los agonistas de LHRH y actualmente se considera que presentan una efectividad equivalente, por lo que la elección dependerá de factores como el coste, características de dosificación o preferencias del médico o paciente.

Los antagonistas de la LHRH son una alternativa a los agonistas de LHRH. Reducen la producción de testosterona en un corto periodo de tiempo y no es necesaria la administración conjunta de antiandrógenos debido a que no provocan incrementos en la concentración sérica de testosterona.

### **Bloqueo Androgénico Completo (BAC)**

El bloqueo androgénico completo consiste en la combinación de antiandrógenos con un agonista de la LHRH. Los primeros resultados de esta terapia parecían prometedores y contribuyeron a que se extendiera su uso. Sin embargo, ensayos controlados posteriores arrojan resultados contradictorios y ponen en duda la eficacia de añadir un antiandrógeno a la castración. Por tanto, es aceptado y recomendado iniciar tratamiento con análogos de LHRH en monoterapia.

Actualmente, el BAC queda relegado a pacientes que no consigan una deprivación completa de andrógenos con agonistas LHRH y en aquellos pacientes en riesgo de sufrir exacerbación tumoral inducida por agonistas LHRH.

### **Tratamiento hormonal en combinación con otros agentes**

- / El tratamiento con docetaxel<sup>16-19</sup> en combinación con TDA en primera línea del CaP metastásico ha sido estudiado en el ensayo CHAARTED (Sweeney et al., 2015). En este estudio se comparó la TDA en monoterapia frente a docetaxel<sup>16-19</sup> más TDA durante 6 ciclos, en hombres con CaP metastásico hormonosensible, observándose un aumento de la mediana de supervivencia global de 13,6 meses favorable a docetaxel<sup>16-19</sup> más TDA. Esta diferencia fue aún mayor en el subgrupo de pacientes con alta carga tumoral. Se observaron mayores tasas de efectos adversos en el grupo de docetaxel<sup>16-19</sup>: neuropatía, neutropenia (incluyendo neutropenia febril).

El beneficio en supervivencia se confirmó con los datos del estudio STAMPEDE (James et al., 2016). Este estudio ha evaluado la adición de varios tratamientos diferentes a la TDA en hombres con cáncer de próstata hormonosensibles de alto riesgo. En base a estos datos, el tratamiento combinado de docetaxel<sup>16-19</sup> más TDA debe ser considerado como una opción terapéutica en aquellos pacientes que presenten metástasis al diagnóstico y clínicamente puedan recibir tratamiento con quimioterapia.

- / Recientemente, han sido publicados dos ensayos clínicos (James et al., 2017; Fizazi et al., 2017) en los que se evaluó la adición de abiraterona<sup>15</sup> más prednisona<sup>24</sup> a la TDA en hombres con CaP metastásico hormonosensibles. En ambos estudios se ha observado un beneficio significativo en supervivencia global del 38% a los tres años (HR 0,62 (0,53-0,71))(Rydzewska et al., 2017).

#### **2.6.2.2.2. Tratamiento hormonal de segunda línea**

En general, es necesario iniciar una terapia hormonal de segunda línea cuando el tumor es resistente a la terapia hormonal previa. En este punto se podría intentar una segunda maniobra hormonal, tal como:

- a. Retirada del antiandrógeno (si lo hubiera). Aproximadamente el 25% de los pacientes suelen responder a la retirada del antiandrógeno, aunque sólo se consiguen respuestas de corta duración.

- b. Otras terapias, que incluyen cambio de antiandrógeno y el uso de corticoides o de ketoconazol (no indicado si hubo progresión previa a abiraterona<sup>15</sup>) (NCCN, 2018).

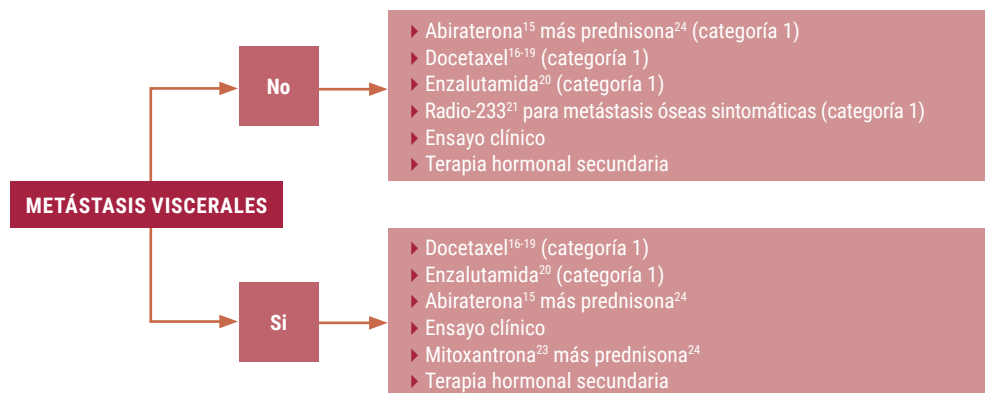
### 2.6.2.3. Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm)

El CPRCm se define como aquel tumor que presenta progresión bioquímica o radiológica a pesar de concentraciones séricas de testosterona en niveles de castración (<50 ng/dl o 1,7 nmol/l)(Mottet et al., 2018):

- ▮ Progresión bioquímica: tres aumentos consecutivos en el PSA con una semana de diferencia, lo que resulta en dos aumentos del 50% sobre el nadir y un PSA >2ng/ml.
- ▮ Progresión radiológica: dos o más lesiones óseas nuevas en la gammagrafía ósea o una lesión de partes blandas mediante RECIST (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos).

Las guías NCCN recomiendan diferentes opciones terapéuticas según la existencia o no de metástasis viscerales. En las siguientes figuras se resumen las opciones terapéuticas según esta condición (Figura 2.2 y Figura 2.3):

**FIGURA 2.2. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CPRCm**

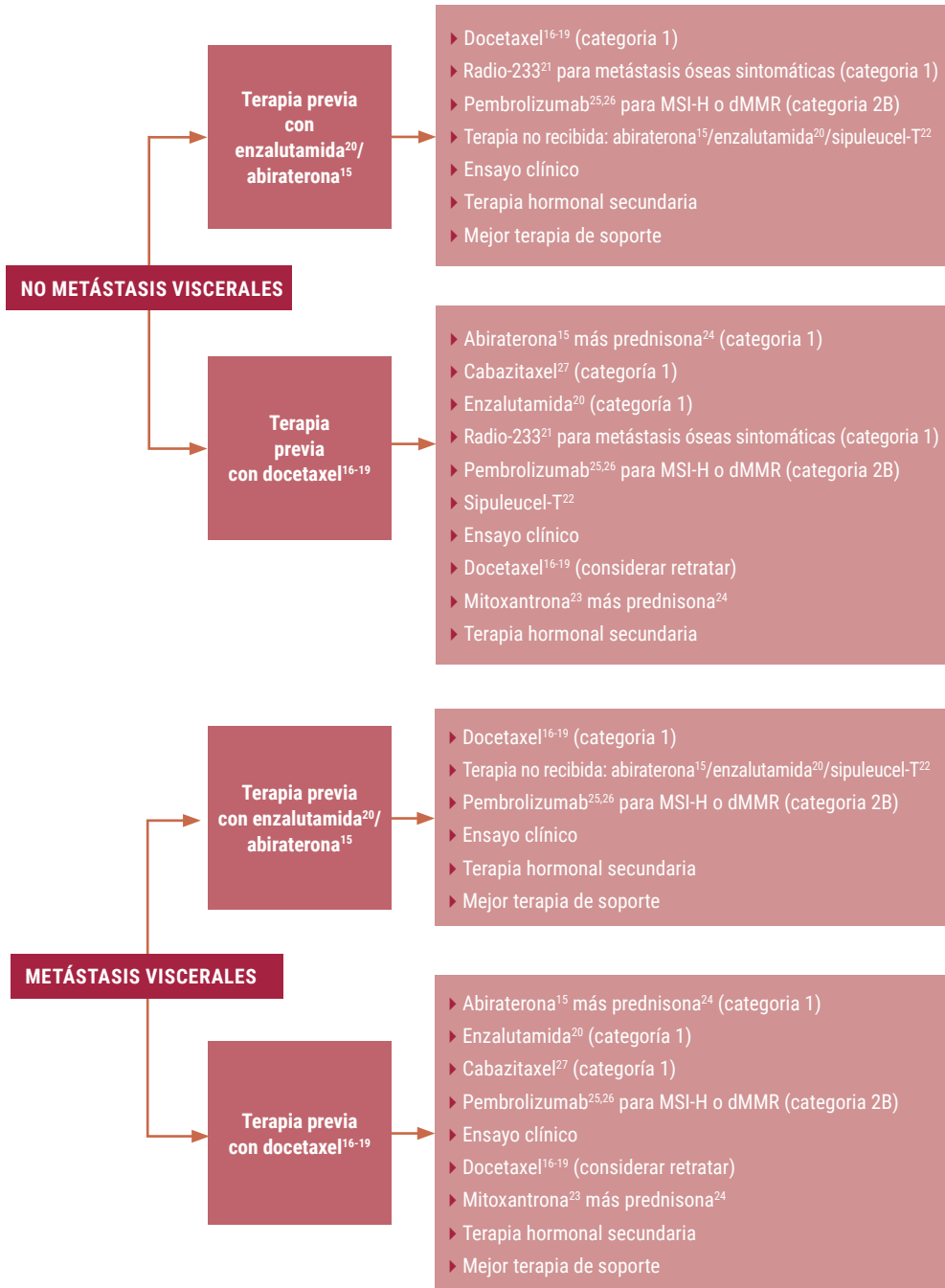


**Nota 1:** Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se especifique otra categoría.

**Nota 2:** "Ensayo clínico" se refiere a ofrecerle al paciente la posibilidad de entrar en un ensayo clínico disponible.

**Fuente:** NCCN, 2018.

**FIGURA 2.3. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN CPRCm**



**Nota 1:** Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se especifique otra categoría.

**Nota 2:** "Ensayo clínico" se refiere a ofrecerle al paciente la posibilidad de entrar en un ensayo clínico disponible.

**Fuente:** NCCN, 2018.



### 2.6.2.3.1. Opciones terapéuticas en el CPRCm

Las siguientes tablas ofrecen un resumen de los principales ensayos clínicos en tratamientos de primera línea del CPRCm. En el anexo del libro se recoge una tabla más extensa con la información de los ensayos clínicos de los tratamientos que ofrecen ESMO, SEOM y la EUA.

**TABLA 2.4. RESUMEN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FASE III. TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA EN EL CPRCm**

ESTUDIO	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	CRITERIOS INCLUSIÓN RELEVANTES
<b>DOCETAXEL<sup>16-19</sup></b>			
Tannock et al., 2004	Docetaxel <sup>16-19</sup> / prednisona <sup>24</sup>	Mitoxantrona <sup>23</sup> / prednisona <sup>24</sup>	
<b>ABIRATERONA<sup>15</sup></b>			
Ryan et al., 2013 Ryan et al., 2015	Abiraterona <sup>15</sup> / prednisona <sup>24</sup>	Prednisona <sup>24</sup>	- No docetaxel <sup>16-19</sup> previo. - ECOG 0-1. - Asintomático o minimamente sintomático. - No metástasis viscerales.
<b>ENZALUTAMIDA<sup>20</sup></b>			
Beer et al., 2017	Enzalutamida <sup>20</sup>	Placebo	- No docetaxel <sup>16-19</sup> previo. - ECOG 0-1. - Asintomático o minimamente sintomático. - 10% metástasis viscerales.
<b>SIPULEUCEL-T<sup>22</sup></b>			
Kantoff et al., 2010	Sipuleucel-T <sup>22</sup>	Placebo	- ECOG 0-1. - Asintomático o minimamente sintomático.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

**Fuente:** elaboración propia a partir de los estudios especificados en la tabla.

**TABLA 2.5. RESUMEN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FASE III. TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA EN EL CPRCm**

ESTUDIO	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	CRITERIOS INCLUSIÓN RELEVANTES
<b>ABIRATERONA<sup>15</sup></b>			
De Bono et al., 2011	Abiraterona <sup>15</sup> / prednisona <sup>24</sup>	Prednisona <sup>24</sup>	Docetaxel <sup>16-19</sup> previo. ECOG 0-2.
<b>ENZALUTAMIDA<sup>20</sup></b>			
Scher et al., 2012	Enzalutamida <sup>20</sup>	Placebo	Docetaxel <sup>16-19</sup> previo. ECOG 0-2.
<b>CABAZITAXEL<sup>27</sup></b>			
De Bono et al., 2010	Cabazitaxel <sup>27</sup> / prednisona <sup>24</sup>	Mitoxantrona <sup>23</sup> / prednisona <sup>24</sup>	Docetaxel <sup>16-19</sup> previo. ECOG 0-2.
<b>RADIO-223<sup>21</sup></b>			
Parker et al., 2013	Radio-223 <sup>21</sup>	Placebo	ECOG 0-2. Metástasis óseas sintomáticas. No metástasis visceral.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

**Fuente:** elaboración propia a partir de los estudios especificados en la tabla.

#### 1) Abiraterona

Abiraterona<sup>15</sup> es un fármaco oral que actúa inhibiendo al citocromo P450 CYP17 bloqueando la biosíntesis de andrógenos a nivel de los testículos, de las glándulas suprarrenales y del tumor.

Abiraterona<sup>15</sup> más prednisona<sup>24</sup> se ha evaluado frente a prednisona<sup>24</sup> sola en pacientes con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia previa (Ryan et al., 2013). Los pacientes con metástasis viscerales fueron excluidos. Se observó una mejora en la supervivencia global (SG) a favor de abiraterona<sup>15</sup> (4,4 meses de diferencia de medianas). El análisis de subgrupo demostró que es efectivo en población de >75 años (Cornford et al., 2017).

Abiraterona<sup>15</sup> más prednisona<sup>24</sup> demostró también un aumento en la SG en comparación con prednisona<sup>24</sup> sola (diferencia de medianas de 3,9 meses) en pacientes con CPRCm que habían progresado al tratamiento con docetaxel<sup>16-19</sup> (de Bono, et al. 2011).

#### FIGURA 2.4. RESUMEN FICHA TÉCNICA ABIRATERONA

<b>POSOLÓGIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 1000 mg al día junto a prednisona<sup>24</sup> 5 mg cada 12 horas.</li> <li>▶ Abiraterona<sup>15</sup> no se debe tomar con alimentos.</li> </ul>
<b>INTERACCIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Abiraterona<sup>15</sup> es sustrato del CYP3A4 e inhibidor potente de CYP2C8 y CYP2D6.</li> <li>▶ Se recomienda precaución en la administración concomitante de abiraterona<sup>15</sup> y fármacos sustratos de estos complejos enzimáticos.</li> </ul>
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Frecuentes: hipertensión, hipopotasemia, edema periférico.</li> <li>▶ Menos frecuentes: hepatotoxicidad, fibrilación auricular.</li> </ul>

**Fuente:** AEMPS, 2016.

## 2) Enzalutamida

Enzalutamida<sup>20</sup> es un fármaco oral que actúa como inhibidor del receptor de andrógenos: bloquea la unión de andrógenos al receptor, impide la translocación de estos al núcleo y su unión al ADN. No precisa la administración concomitante con prednisona<sup>24</sup>.

El beneficio de enzalutamida<sup>20</sup> en SG se evaluó en un ensayo aleatorizado de fase III que incluyó hombres con CPRCm que no habían recibido quimioterapia previamente. Se observó una diferencia de medianas de 4 meses a favor de enzalutamida<sup>20</sup> frente a placebo. Los criterios de inclusión fueron similares a los del estudio de abiraterona<sup>15</sup>, a excepción de que, en este caso, se permitió la inclusión de pacientes con metástasis viscerales (hígado, pulmón). Enzalutamida<sup>20</sup> fue bien tolerada y eficaz en pacientes mayores de 75 años (Beer et al., 2014).

Enzalutamida<sup>20</sup> también demostró beneficio en supervivencia en pacientes con CPRCm que han progresado al tratamiento con docetaxel<sup>16-19</sup> (diferencia de medianas de 4,8 meses). El beneficio se observó independientemente de la edad, la intensidad del dolor inicial y el tipo de progresión (Scher et al., 2012).

**FIGURA 2.5. RESUMEN FICHA TÉCNICA ENZALUTAMIDA**

<b>POSOLOGÍA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 160 mg una vez al día.</li> <li>▶ Enzalutamida<sup>20</sup> se puede tomar con o sin alimentos.</li> </ul>
<b>INTERACCIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Se recomienda precaución en la administración concomitante de enzalutamida<sup>20</sup> y fármacos sustratos del CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19.</li> </ul>
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Frecuentes: diarrea, dolor muscular, hipertensión.</li> <li>▶ Menos frecuentes: convulsiones en pacientes que presenten predisposición previa.</li> </ul>

Fuente: AEMPS, 2016.

### 3) Docetaxel

La quimioterapia con docetaxel<sup>16-19</sup> más prednisona<sup>24</sup> ha demostrado beneficio en SG (diferencia de medianas de 2,4 meses), mejorar la calidad de vida y reducción del dolor y del PSA (Tannock et al., 2004).

El beneficio de docetaxel<sup>16-19</sup> más prednisona<sup>24</sup> se ha observado en pacientes asintomáticos y en los que presentan algún síntoma clínico. Es una opción de tratamiento óptima para pacientes que presentan una progresión rápida de la enfermedad.

**FIGURA 2.6. RESUMEN FICHA TÉCNICA DOCETAXEL**

<b>POSOLOGÍA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 75mg/m<sup>2</sup> intravenosos cada 3 semanas y prednisona<sup>24</sup> 5 mg por vía oral cada 12 horas.</li> </ul>
<b>INTERACCIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Docetaxel<sup>16-19</sup> se metaboliza por el CYP3A4. Se recomienda precaución en la administración concomitante de docetaxel<sup>16-19</sup> y fármacos inductores, inhibidores o sustratos del CYP3A4.</li> </ul>
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Alopecia, náuseas, diarrea, neuropatías, neutropenia (incluyendo neutropenia febril).</li> </ul>

Fuente: AEMPS, 2016.

### 4) Cabazitaxel

Cabazitaxel<sup>27</sup> más prednisona<sup>24</sup> ha demostrado mejoría en SG frente a mitoxantrona<sup>23</sup>/prednisona<sup>24</sup> (diferencia de medianas de 2,4 meses) en pacientes con CPRcm tras quimioterapia (de Bono et al., 2010).

Actualmente su uso está recomendado en segunda línea en pacientes con CPRCm que han progresado a docetaxel<sup>16-19</sup>.

**FIGURA 2.7. RESUMEN FICHA TÉCNICA CABAZITAXEL**

<b>POSOLÓGIA</b>	▶ 25 mg/m <sup>2</sup> intravenoso cada 3 semanas.
<b>INTERACCIONES</b>	▶ Cabazitaxel <sup>27</sup> se metaboliza por el CYP3A4. Se recomienda precaución en la administración concomitante de cabazitaxel <sup>27</sup> y fármacos inductores, inhibidores o sustratos del CYP3A4.
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	▶ Reacciones de hipersensibilidad: premedicar con un antihistamínico, corticoide y antagonista H <sub>2</sub> . ▶ Supresión médula ósea, neutropenia.

**Fuente:** AEMPS, 2016.

### 5) Otras opciones terapéuticas: Sipuleucel-T y Radio 223

La inmunoterapia con sipuleucel-T<sup>22</sup> está asociada con una mejora estadísticamente significativa en la SG comparada con placebo (4,1 meses de diferencia de medianas) en hombres con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Sin embargo, esta terapia no retrasa la progresión de la enfermedad o el deterioro de la calidad de vida (Kantoff et al., 2010). Su uso no está aprobado en Europa. Efectos adversos: fiebre, escalofríos, dolor de cabeza.

El cloruro de radio-223<sup>21</sup> se ha asociado con mejoras en la SG frente a placebo (3,6 meses de diferencia de medianas) en el subgrupo de pacientes que no había recibido quimioterapia previa (Parker et al., 2013). No debe usarse en combinación con docetaxel<sup>16-19</sup> debido al riesgo potencial de mielosupresión. Efectos adversos: neutropenia, anemia, plaquetopenia.

#### 2.6.3 Terapias de soporte sobre el hueso en el CaP

La mayoría de los pacientes con CaP tienen metástasis óseas dolorosas. Las complicaciones comunes debido a metástasis óseas incluyen deformidad vertebral, fracturas patológicas y compresión de la médula espinal (emergencia médica).

Los bisfosfonatos<sup>28</sup> son agentes de protección ósea que ayudan a aliviar el dolor provocado por las metástasis óseas y han demostrado reducir los eventos relacionados con el esqueleto: fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, cirugía en el hueso, radioterapia en hueso.

El bifosfonato más usado es el ácido zoledrónico<sup>28</sup>, administrado mediando inyección intravenosa. Precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal (Saad et al., 2004).

Efectos secundarios: síntomas gripales, hipocalcemia, osteonecrosis mandibular (los pacientes deben someterse a un examen dental antes de comenzar la terapia).

Denosumab<sup>29,30</sup> es un anticuerpo monoclonal inhibidor del ligando RANK. Ha demostrado efecto beneficioso en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, radioterapia o cirugía sobre el hueso y compresión medular) asociados a las metástasis óseas. Se administra por vía subcutánea (Smith et al., 2012).

Eventos adversos: hipocalcemia, osteonecrosis mandibular (los pacientes deben someterse a un examen dental antes de comenzar la terapia) (Aapro et al., 2008).

Otras terapias utilizadas sobre el hueso incluyen radioterapia, cirugía o el uso de radiofármacos como estroncio-89<sup>31</sup> y samario-153<sup>32</sup> para aliviar el dolor de las metástasis óseas. Se consiguen tasas de respuesta analgésica del 60%-80%. No tienen efecto sobre la supervivencia global. Eventos adversos: mielosupresión (Saylor et al., 2013).

## 2.7. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

El gran desarrollo de quimioterápicos orales en las últimas décadas y su posterior irrupción en el arsenal terapéutico oncológico, junto con la mayor duración de los tratamientos y la toxicidad inherente a su uso, hace que la adherencia terapéutica en este campo adquiera una relevancia creciente.

La gravedad asociada a la enfermedad hacía suponer, a priori, que las tasas de adherencia serían óptimas; sin embargo, la variabilidad es enorme y las tasas de adherencia oscilan entre el 14 y el 100% (Buyyounouski et al., 2017).

La falta de adherencia puede tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento, en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Además, la falta de adherencia se ha asociado a un aumento de los costes sanitarios en términos de consultas e ingresos hospitalarios, como ocurre en otras patologías (Dezii, 2000).

No existe un consenso sobre cual debe ser el nivel de adherencia para considerar al paciente buen adherente. En algunos estudios los pacientes se consideran no adherentes con tasas <80%, en otros <95%.

El principal obstáculo es que no disponemos de un método validado y los diferentes resultados ponen de manifiesto las distintas limitaciones de los métodos empleados (Feiten et al., 2016).

### 2.7.1 Factores que influyen en la adherencia al tratamiento

De manera genérica, podemos englobar en los siguientes 4 bloques los factores que influyen en la falta de adherencia al tratamiento (Ibarra y Morillo, 2017):

- A. Factores relacionados con el paciente:** raza/creencias culturales, edad, sexo, nivel de formación, situación laboral, apoyo familiar, problemas psicológicos/psiquiátricos y abusos de drogas/alcohol. También puede verse afectado por su satisfacción laboral, nivel de formación, condiciones de vida inestable y creencias populares.
- B. Factores relacionados con la enfermedad:** asintomática/sintomática, aceptación de la enfermedad, cronicidad de la patología, comorbilidades, velocidad de progresión y gravedad de la enfermedad.
- C. Factores relacionados con el tratamiento:** complejidad, toxicidad, confianza en la efectividad y cambios en el estilo de vida.
- D. Factores relacionados con el sistema sanitario/equipo asistencial:** falta de confianza, deficiente comunicación, problemas en la continuidad asistencial, accesibilidad al sistema y satisfacción del profesional sanitario.

### 2.7.2 Métodos de valoración de la adherencia al tratamiento

Como se ha comentado, no existen métodos validados para la valoración de la adherencia en pacientes oncológicos y, por tanto, en pacientes con CaP.

Ante las limitaciones que presentan la mayoría de los métodos de valoración, se recomienda combinar varios métodos para obtener la mayor exactitud posible. Entre los métodos para valorar la adherencia se encuentran los siguientes (Ibarra y Morillo, 2017):

- /// Informes del paciente o cuestionarios. Simples y baratos pero subjetivos y tienden a sobrestimar la adherencia. Test de Morisky-Green.
- /// Recuento de medicación. Puede ser alterado por el paciente.
- /// Registro de dispensaciones por el Servicio de Farmacia del Hospital.
- /// Dispositivos electrónicos de medida o monitores electrónicos. Son precisos, pero caros. Suelen ser utilizados en ensayos clínicos, pero no en la práctica clínica habitual.
- /// Tratamiento directamente observado. Resulta impracticable para el uso rutinario.
- /// Determinación plasmática. Método farmacocinético. Su objetividad es su gran ventaja, pero no siempre está disponible por falta de desarrollo para todos los antineoplásicos o disponibilidad de todos los centros.

### 2.7.3 Herramientas para mejorar la adherencia al tratamiento

Conocer las causas de la no adherencia nos orienta hacia las intervenciones más adecuadas para minimizarla o evitarla. Entre las medidas a tomar para mejorar la adherencia se encuentran las siguientes (Ibarra y Morillo, 2017):

- /// Simplificación de pautas y elaboración de un plan farmacoterapéutico adaptado a los hábitos del paciente.
- /// Revisar al paciente polimedcado y suspender la medicación no necesaria.
- /// Instruir en el manejo de las toxicidades.
- /// Educación del paciente y empoderamiento. A través de dípticos, webs, aplicaciones, entrevista motivacional, etc.
- /// Favorecer la comunicación con el paciente.
- /// Recordatorios de la toma de medicación mediante la tecnología.
- /// Buscar alianzas con familiares.
- /// Equipo multidisciplinar.
- /// Accesibilidad y continuidad asistencial.

Como se ha comentado anteriormente, no hay consenso acerca de cuál debe ser el nivel de adherencia adecuado, pero todo porcentaje distinto al 100% debe interpretarse como una oportunidad de mejora y un reto para el equipo asistencial.

## 2.8. CONCLUSIONES

**El pronóstico clínico del CaP ha mejorado considerablemente en la última década**, gracias fundamentalmente a la introducción y generalización del uso del test del antígeno prostático específico (PSA), sin embargo, **el desafío está en encontrar nuevos marcadores** que permitan identificar aquellos hombres con mayor riesgo, evitando así falsos positivos e intervenciones innecesarias.

**La elección de las alternativas terapéuticas en el tratamiento del CaP, dependerá de la extensión y el grado histológico del tumor, así como, la expectativa de vida y estado de salud del paciente** (comorbilidades).

**El factor más importante para la selección del tratamiento es el estadio de la enfermedad. En el CaP localizado,** las opciones de tratamiento incluyen desde la **observación vigilada hasta la cirugía, la radioterapia y la terapia de deprivación androgénica.** Normalmente, para recomendar un tratamiento curativo **se utiliza como umbral tener una esperanza de vida de al menos 10 años.** En la enfermedad localmente avanzada, las anteriores opciones se emplean de manera combinada.

**Entre los pacientes con enfermedad metastásica, los objetivos del tratamiento son controlar la enfermedad y al mismo tiempo mejorar o mantener la calidad de vida del paciente.** La terapia de deprivación androgénica es la estrategia de tratamiento recomendada en pacientes con enfermedad metastásica con rápida progresión del PSA y una esperanza de vida larga. En general, **cuando el tumor es resistente a la terapia hormonal previa, es necesario iniciar una terapia hormonal de segunda línea.**

Finalmente cabe resaltar, que, **pese a la gravedad de la enfermedad, las tasas de adherencia al tratamiento del cáncer de próstata son muy variables, oscilando entre el 14% y el 100%.** La falta de adherencia puede tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento, así como en las variables intermedias y finales de supervivencia de los pacientes. Además, la falta de adherencia se ha asociado a un aumento de los costes sanitarios en términos de consultas e ingresos hospitalarios, como ocurre en otras patologías.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACS (2016). American Cancer Society Recommendations for Prostate Cancer Early Detection. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/early-detection/acs-recommendations.html>

Aapro, M., Abrahamsson, P.A., Body, J.J., Coleman, R.E., Colomer, R., Costa, L., Crinò, L., Dirix, L., Gnant, M., Gralow, J., et al. (2008). Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 19, 420–432.

Basch, E., Oliver, T.K., Vickers, A., Thompson, I., Kantoff, P., Parnes, H., Loblaw, D.A., Roth, B., Williams, J., and Nam, R.K. (2012). Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 30, 3020–3025.

Beer, T.M., Armstrong, A.J., Rathkopf, D.E., Lortol, Y., Sternberg, C.N., Higano, C.S., Iversen, P., Bhattacharya, S., Carles, J., Chowdhury, S., et al. (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 371, 424–433.

Beer, T.M., Armstrong, A.J., Rathkopf, D., Lortol, Y., Sternberg, C.N., Higano, C.S., Iversen, P., Evans, C.P., Kim, C.-S., Kimura, G., et al. (2017). Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur. Urol.* 71, 151–154.

Bolla, M., Van Tienhoven, G., Warde, P., Dubois, J.B., Mirimanoff, R.-O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Billiet, I., et al. (2010). External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 11, 1066–1073.

de Bono, J.S., Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J.-P., Kocak, I., Gravis, G., Bodrogi, I., Mackenzie, M.J., Shen, L., et al. (2010). Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet Lond. Engl.* 376, 1147–1154.

de Bono, J.S., Logothetis, C.J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K.N., Jones, R.J., Goodman, O.B., Saad, F., et al. (2011). Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 364, 1995–2005.

Buyyounouski, M.K., Choyke, P.L., McKenney, J.K., Sartor, O., Sandler, H.M., Amin, M.B., Kattan, M.W., and Lin, D.W. (2017). Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* 67, 245–253.

- Carter, H.B. (2013). American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and rationale. *BJU Int.* 112, 543–547.
- Carter, H.B., Ferrucci, L., Kettermann, A., Landis, P., Wright, E.J., Epstein, J.I., Trock, B.J., and Metter, E.J. (2006). Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J. Natl. Cancer Inst.* 98, 1521–1527.
- Cornford, P., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., De Santis, M., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., et al. (2017). EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 71, 630–642.
- D'Amico, A.V., Chen, M.-H., Renshaw, A.A., Loffredo, M., and Kantoff, P.W. (2008). Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299, 289–295.
- Delongchamps, N.B., Singh, A., and Haas, G.P. (2006). The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.* 13, 158–168.
- Dezii, C.M. (2000). Medication noncompliance: what is the problem? *Manag. Care Langhorne Pa* 9, 7–12.
- Feiten, S., Weide, R., Friesenhahn, V., Heymanns, J., Kleboth, K., Köppler, H., van Roye, C., and Thomalla, J. (2016). Adherence assessment of patients with metastatic solid tumors who are treated in an oncology group practice. *SpringerPlus* 5, 270.
- Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B.Y., Özgüroğlu, M., Ye, D., Feyereabend, S., Protheroe, A., et al. (2017). Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 377, 352–360.
- Gann, P.H., Hennekens, C.H., and Stampfer, M.J. (1995). A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 273, 289–294.
- Heidenreich, A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., et al. (2014). EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 65, 467–479.
- Ibarra, B. y Morillo, V. (2017) *Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento* (Badalona: Euromedice Vivactis).
- James, N.D., Sydes, M.R., Clarke, N.W., Mason, M.D., Dearnaley, D.P., Spears, M.R., Ritchie, A.W.S., Parker, C.C., Russell, J.M., Attard, G., et al. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 387, 1163–1177.
- James, N.D., de Bono, J.S., Spears, M.R., Clarke, N.W., Mason, M.D., Dearnaley, D.P., Ritchie, A.W.S., Amos, C.L., Gilson, C., Jones, R.J., et al. (2017). Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N. Engl. J. Med.* 377, 338–351.
- Kantoff, P.W., Schuetz, T.J., Blumenstein, B.A., Glode, L.M., Bilhartz, D.L., Wyand, M., Manson, K., Panicali, D.L., Laus, R., Schlom, J., et al. (2010). Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28, 1099–1105.
- Kramer, B.S., Haggerty, K.L., Justman, S., Somerfield, M.R., Albertsen, P.C., Blot, W.J., Carter, H.B., Costantino, J.P., Epstein, J.I., Godley, P.A., et al. (2009). Use of 5alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J. Urol.* 181, 1642–1657.
- Lippman, S.M., Klein, E.A., Goodman, P.J., Lucia, M.S., Thompson, I.M., Ford, L.G., Parnes, H.L., Minasian, L.M., Gaziano, J.M., Hartline, J.A., et al. (2009). Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 301, 39–51.
- Mottet et al., (2018) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen.
- Moyer, V.A., and U.S. Preventive Services Task Force (2012). Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 157, 120–134.
- NCCN (2018). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 4.2108-Agust 15.2018. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)



- Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S.I., O'Sullivan, J.M., Fosså, S.D., Chodacki, A., Wiechno, P., Logue, J., Seke, M., et al. (2013). Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 369, 213–223.
- Ryan, C.J., Molina, A., and Griffin, T. (2013). Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 368, 1458–1459.
- Ryan, C.J., Smith, M.R., Fizazi, K., Saad, F., Mulders, P.F.A., Sternberg, C.N., Miller, K., Logothetis, C.J., Shore, N.D., Small, E.J., et al. (2015). Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 16, 152–160.
- Rydzewska, L.H.M., Burdett, S., Vale, C.L., Clarke, N.W., Fizazi, K., Kheoh, T., Mason, M.D., Miladinovic, B., James, N.D., Parmar, M.K.B., et al. (2017). Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 84, 88–101.
- Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R., Tchekmedyian, S., Venner, P., Lacombe, L., Chin, J.L., Vinholes, J.J., Goas, J.A., Zheng, M., et al. (2004). Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 96, 879–882.
- Saylor, P.J., Armstrong, A.J., Fizazi, K., Freedland, S., Saad, F., Smith, M.R., Tombal, B., and Pienta, K. (2013). New and emerging therapies for bone metastases in genitourinary cancers. *Eur. Urol.* 63, 309–320.
- Scher, H.I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M.-E., Sternberg, C.N., Miller, K., de Wit, R., Mulders, P., Chi, K.N., Shore, N.D., et al. (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 367, 1187–1197.
- Schreengost, R., and Knudsen, K.E. (2013). Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer. *Semin. Oncol.* 40, 244–258.
- Shelley, M.D., Kumar, S., Coles, B., Wilt, T., Staffurth, J., and Mason, M.D. (2009). Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat. Rev.* 35, 540–546.
- Smith, M.R., Saad, F., Coleman, R., Shore, N., Fizazi, K., Tombal, B., Miller, K., Sieber, P., Karsh, L., Damião, R., et al. (2012). Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 379, 39–46.
- SEOM (2017). Cáncer de próstata (Consultado Mayo 2018). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?showall=&start=0>
- SEOM (2018). Las cifras del cáncer en España 2018. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf)
- Studer, U.E., Collette, L., Whelan, P., Albrecht, W., Casselman, J., de Reijke, T., Knönagel, H., Loidl, W., Isorna, S., Sundaram, S.K., et al. (2008). Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur. Urol.* 53, 941–949.
- Sweeney, C.J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D.F., Eisenberger, M., Wong, Y.-N., Hahn, N., Kohli, M., Cooney, M.M., et al. (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 737–746.
- Tannock, I.F., de Wit, R., Berry, W.R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K.N., Oudard, S., Théodore, C., James, N.D., Turesson, I., et al. (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrona plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 351, 1502–1512.
- Warde, P., Mason, M., Ding, K., Kirkbride, P., Brundage, M., Cowan, R., Gospodarowicz, M., Sanders, K., Kostashuk, E., Swanson, G., et al. (2011). Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 378, 2104–2111.
- Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., Gingrich, J.R., Wei, J.T., Gilhooly, P., Grob, B.M., et al. (2012). Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 367, 203–213.



CAPÍTULO

---

**MODELO  
ASISTENCIAL PARA  
LA GESTIÓN INTEGRAL  
DE LOS PACIENTES  
CON CÁNCER  
DE PRÓSTATA**

---

Julio García Comesaña

### 3.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud de primera línea y así además es percibido por la población. En el estudio sociológico sobre la percepción del cáncer en España, la SEOM entrevistó a más de 2.100 personas a nivel nacional. El 64% de la población ha vivido el cáncer de cerca (familiares de primer grado o amigos próximos), siendo la enfermedad más temida. Las mujeres son las que saben más y las que actúan antes (SEOM, 2007).

Como hemos mencionado en capítulos anteriores, en 2016, el cáncer fue la segunda causa de mortalidad global en España (INE, 2017), después de las enfermedades cardiovasculares.

En este contexto, la atención a la patología oncológica se convierte en un aspecto clave para la población y para los profesionales sanitarios y los esfuerzos de la organización y los profesionales sanitarios se han centrado en los últimos años en mejorar la accesibilidad, la coordinación y en definitiva los resultados, tanto los clínicos, como los de salud y también, más recientemente, los de calidad percibida.

En el caso concreto del cáncer de prostata, con casi 6.000 defunciones en 2016, se han venido haciendo esfuerzos importantes tanto en equipamiento, ya sea quirúrgico o de radioterapia (ya sea externa o braquiterapia), como sobre todo en accesibilidad y coordinación. En este sentido en la comunidad autónoma gallega se ha puesto en marcha el Proceso Asistencial Integrado (PAI) para el cáncer de prostata, enmarcado dentro de la Estrategia Gallega contra el cáncer, desarrollándose un interesante y fructífero trabajo en materia de coordinación entre atención primaria y atención hospitalaria, y entre las distintas especialidades en el ámbito hospitalario, que se desgranarán a lo largo del presente capítulo.

### 3.2. PRÁCTICA CLÍNICA

La práctica clínica se define como el proceso de atención médica en relación a la atención de la salud de los pacientes, y depende de la información clínica, la comunicación, los razonamientos, los juicios y las decisiones de los profesionales sanitarios, los procedimientos que utilizan, y las intervenciones que aplican. La práctica clínica tiene en general un elevado componente de variabilidad inter e intraprofesional, por su propia naturaleza, y rodeada de una significativa proporción de incertidumbre. Se considera que un elevado porcentaje de las estancias hospitalarias, el 25%, podrían ser innecesarias, o que dos quintas partes de los fármacos utilizados también podrían evitarse (Phelps, 1993). En la actualidad una de las mayores inquietudes en el ámbito sanitario desde la perspectiva de la calidad asistencial, es el conocimiento y la aplicación de los mejores cuidados que se ofrecen al paciente, con objeto de aplicarle estos y no otros, garantizando hacer lo correcto, eliminando las intervenciones ineficaces y ofreciendo las más eficaces a los pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse de ellas.

Tradicionalmente se ha considerado que solo un 15% de las decisiones terapéuticas están basadas en evidencia científica sobre sus resultados (Black, 1992), y probablemente hasta ahora, dadas las características del sistema sanitario español, sea más probable la inadecuación por sobreutilización de recursos que por lo contrario. En todo caso, sea por sobreutilización o por infrautilización, se deberán adoptar las medidas necesarias para que los procesos que se apliquen sean los que mejores resultados presenten.

Los profesionales sanitarios deben tratar de evitar parte de la variabilidad, sobre todo la que no se relaciona ni con la prevalencia de la enfermedad ni con las preferencias del paciente respecto al abordaje de su patología. Para conseguirlo, los procesos clínicos deben tener un desarrollo estandarizado, ser efectivos y hacer con ellos un uso eficiente de los recursos.

Esto llevará a un buen clima de relación y satisfacción del paciente y de los profesionales con los cuidados prestados. Una forma de asegurar que estos objetivos se pueden lograr es des-

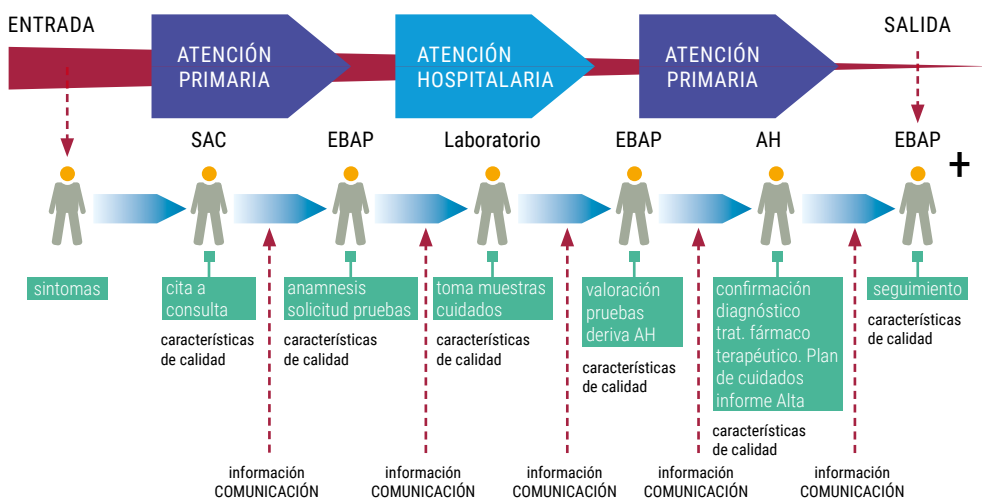
cribir los procesos de forma multidisciplinar y establecer criterios, indicadores y estándares de calidad de todo el proceso asistencial para poder después monitorizarlo.

### 3.3. NECESIDAD DE COORDINACIÓN ENTRE NIVELES ASISTENCIALES

Mención especial merece el componente multidisciplinar de la atención médica en general y en particular en la oncológica. Las pruebas de todo tipo: de anatomía patológica, analíticas, radiológicas, funcionales, además de las herramientas terapéuticas, los abordajes clínicos, los tratamientos, el seguimiento, los indicadores etc., lejos de pertenecer a una única especialidad, son cada vez más heterogéneos y específicos, al tiempo que especializados, lo cual obliga, de manera indefectible, a compartir los procesos con más de una especialidad. En la mayoría de los procesos oncológicos es imprescindible el concurso de al menos cinco especialidades médicas, y dentro de ellas, de cada vez más subespecialidades. Los patólogos ya se especializan por áreas anatómicas, para poder abordar la ingente cantidad de evidencia científica disponible, y tener experiencia suficiente, concentrando los casos. Lo mismo ocurre con los radiólogos, los médicos nucleares, los cirujanos, los oncólogos médicos, los oncólogos radioterapeutas, los digestivos o los neumólogos, entre otros. No es posible, a día de hoy, y cada vez menos, circunscribir el manejo de una determinada patología oncológica a una sola especialidad, más bien, esto debiera ser un indicador de alarma.

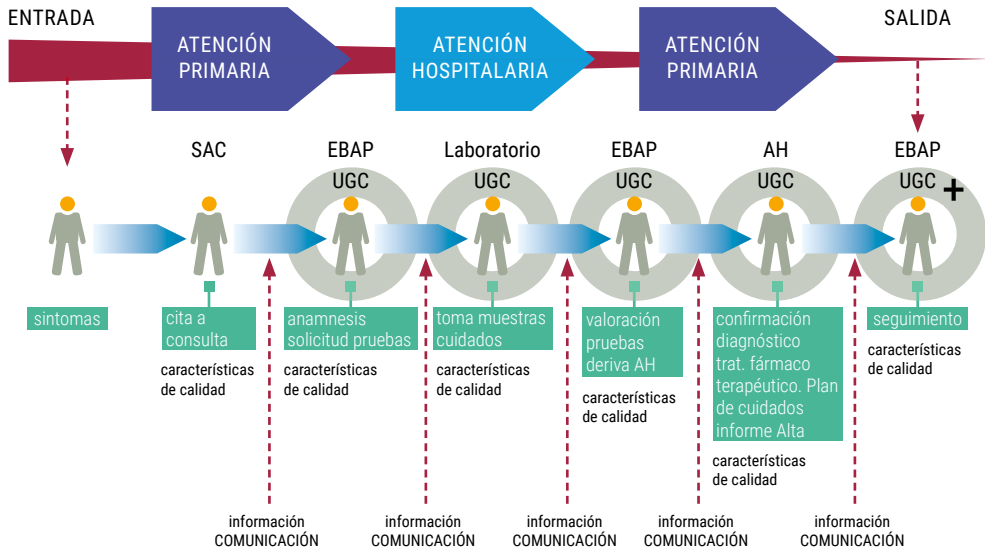
En esa misma línea, la de la multidisciplinariedad, pero bajo la perspectiva de la actuación asistencial, debe trabajarse entre los dos ámbitos de atención: la atención primaria y la atención hospitalaria. Por su propia concepción y definición, la educación sanitaria, la prevención, el diagnóstico precoz, la accesibilidad al sistema sanitario, la información, el seguimiento, el manejo de los largos supervivientes, y en su caso, los cuidados paliativos, deben estar centrados en la atención primaria, siendo sus profesionales los que deben tener el protagonismo en estos aspectos. Detectados los síntomas de alarma en atención primaria y convenientemente derivados a atención hospitalaria, los profesionales del segundo nivel, deben tratar los episodios agudos y devolver al paciente a atención primaria para el seguimiento, obviamente, de forma coordinada con los especialistas del hospital. Así se recoge en las figuras 3.1 y 3.2 representativas del recorrido de un paciente en un proceso asistencial integrado, tomadas del documento de Procesos Asistenciales Integrados de la Junta de Andalucía.

**FIGURA 3.1. RECORRIDO DEL PACIENTE EN EL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO**



SAC: Servicio de Atención a la Ciudadanía. EBAP: Equipo Básico de Atención Primaria. AH: Atención Hospitalaria.

Fuente: Junta de Andalucía, 2018.

**FIGURA 3.2. RECORRIDO DEL PACIENTE EN EL MODELO DE GESTIÓN CLÍNICA Y GESTIÓN POR COMPETENCIA**

SAC: Servicio de Atención a la Ciudadanía. EBAP: Equipo Básico de Atención Primaria. AH: Atención Hospitalaria. UGC: Unidad de Gestión Clínica.

Fuente: Junta de Andalucía, 2018.

Otra variable desde el punto de vista de la multidisciplinaridad es la de los profesionales sanitarios y sus distintas categorías, pues no solo los médicos gestionan y participan en los procesos. Cada vez más los profesionales de enfermería, ya sean de atención primaria o de atención hospitalaria, participan activamente en las distintas fases de los procesos, constituyendo uno de los actores más valorados por los pacientes, especialmente en aspectos de coordinación y continuidad asistencial. Del mismo modo, farmacéuticos, radiofísicos hospitalarios, fisioterapeutas, técnicos superiores, o personal administrativo son nuevos actores que aportan en todos los procesos elementos críticos y cada vez más y mejor valorados.

### 3.4. COORDINACIÓN ENTRE HOSPITALES DE DISTINTOS NIVELES Y CENTROS

Dadas las características del sistema sanitario español, configurado en dos niveles de atención sanitaria, la primaria y la hospitalaria, ya comentada, y dentro de ésta, organizada en base a hospitales de primer, segundo y tercer nivel, la denominada coordinación y continuidad asistencial debe estar garantizada. Cada vez en más Comunidades Autónomas establecen áreas de gestión integrada, que, entre otros objetivos, buscan garantizar esta coordinación y continuidad. Así, hay incluso direcciones de procesos asistenciales en las estructuras organizativas de gestión integrada, o bien Directores de Continuidad Asistencial, que velan por el cumplimiento de los criterios establecidos entre los dos niveles asistenciales y entre los hospitales de distinto nivel. Mención especial requiere en este sentido la ordenación de la cartera de servicios de los hospitales de cada nivel, siendo preciso establecer qué procedimientos se hacen en cada hospital, por sus características, y los que precisamente por éstas, y también por garantizar el número mínimo de casos para tener los niveles de calidad adecuados, han de ser derivados a hospitales de un nivel superior. En este sentido, son pocas aun las iniciativas en el ámbito del terciarismo, donde se limita a unos determinados centros la realización de algunos procedimientos concretos. Habitualmente solo está usándose en el ámbito tecnológico ligado al equipamiento (técnicas de braquiterapia, radioterapia de inten-

sidad modulada o ciertas técnicas diagnósticadas), si bien debiera extenderse a otro tipo de procedimientos, aquellos donde el número de casos tratados sea un factor fundamental a la hora de obtener resultados de calidad.

En el momento actual, con sistemas de trabajo en red, es mucho más sencillo conseguir el objetivo de coordinación asistencial entre hospitales de distintos niveles, pudiendo desarrollar cada uno los procedimientos acordes a su nivel de equipamiento y experiencia, manteniendo eso sí, al paciente siempre que sea posible en su entorno y aprovechando los recursos de cada hospital.

Las características de dispersión poblacional en ciertas áreas condiciona su relativa mayor necesidad de recursos pues el 35% de la población vive en núcleos de menos de 20.000 habitantes y un 40,3% en núcleos de más de 100.000.

### **3.5. PROCESOS ASISTENCIALES INTEGRADOS**

El correcto abordaje del diagnóstico y tratamiento del cáncer no solo exige profesionales formados, sino además una organización adecuada de las actividades. En los últimos años se ha producido la incorporación de importantes avances en las técnicas diagnósticas y en el tratamiento. No obstante, la organización de los profesionales sigue siendo la piedra angular en el abordaje de la patología oncológica en general. El manejo del paciente con cáncer exige una interacción multidisciplinar, y eso lleva consigo el riesgo de rupturas continuas en la continuidad asistencial. La aplicación de la metodología de procesos al manejo del paciente oncológico puede ayudar a disminuir la variabilidad en su abordaje, evitando que pacientes con procesos similares reciban tratamientos diferentes en función del lugar o momento del tratamiento. Al mismo tiempo, se facilita la continuidad de los cuidados al establecerse la secuencia que sigue el paciente desde la entrada en el proceso, a lo largo de su enfermedad. El establecimiento de un circuito básico se hace esencial en el diagnóstico, donde existe un amplio margen de mejora en la demora y donde se permite establecer puntos de control de indicadores.

El establecimiento de estos indicadores, y la delimitación de responsabilidades y tareas, permite monitorizar donde se producen los tiempos de espera, y evaluar el efecto de las medidas de mejora. El objetivo de todo esto es aumentar la efectividad y la eficiencia de todas las actuaciones.

Así, los procesos asistenciales integrados, pretenden servir como guía de referencia para la implantación, en los distintos ámbitos asistenciales, de medidas que permitan homogeneizar el flujo de pacientes con sospecha de cáncer, al menos en los diagnósticos más prevalentes. Por eso, su nivel de concreción pretende posibilitar que, en la implantación local en cada centro, independientemente del nivel del mismo, se facilite una adaptación local de este.

Los procesos asistenciales integrados en oncología suelen además proponer en cada centro la creación de un circuito específico para los pacientes con alta sospecha de cada tipo de cáncer, materializada en forma de "consulta referente de cáncer de próstata", por ejemplo, que facilite la derivación de pacientes, a través de un acceso fácil y rápido (demoras inferiores a 72 horas) y permita homogeneizar el proceso diagnóstico con estándares basados en evidencias científicas. Así mismo, se pretende canalizar las decisiones terapéuticas de cada paciente en el respectivo comité de tumores, estimulando la colaboración multidisciplinar. Los procesos asimismo, proponen estándares de calidad y también para medir los tiempos hasta el inicio del tratamiento. El objetivo final es intentar aumentar la proporción de pacientes diagnosticados en estadios más precoces, lo que puede implicar una mejora del pronóstico.

Aunque la mayoría de los procesos asistenciales integrados incluyen, de manera genérica y orientativa, algunas recomendaciones terapéuticas, suele estar fuera de su alcance ser una guía de tratamiento, soliendo remitirse a guías actualizadas, normalmente de sociedades científicas, avaladas por la evidencia.

### 3.6. DEFINICIÓN DEL PROCESO

Se define el proceso como el conjunto de actividades secuenciadas que realizan una transformación en serie de entradas en los resultados deseados, añadiendo valor. En el ámbito sanitario, denominamos proceso al conjunto de actuaciones, decisiones, actividades y tareas que se encadenan de forma secuencial y ordenada para conseguir un resultado que satisfaga plenamente los requerimientos del paciente y la población a la que va dirigida.

Los procesos constan pues de una sucesión de actividades que tienen todas ellas alguna actividad precedente y tienen otra a continuación hasta su final. El espacio entre los límites establecidos para cada proceso se denomina ámbito del proceso. Los procesos se dividen en subprocesos cuando, por su complejidad, es recomendable dividir el conjunto de actividades que lo forman.

La definición del proceso suele llevarse a cabo a través de grupos de trabajo que estudian y delimitan las características del problema oncológico en concreto, y para esto pueden realizar estudios de partida específicos, recoger los criterios generales o particulares de la autoridad sanitaria que corresponda, y en todo caso, tratar de establecer áreas de mejora en el manejo de la patología en cuestión. El ámbito de actuación de estos grupos de trabajo puede (y debe) llegar a la prevención primaria, con lo que uno de los resultados de la aplicación del proceso, será el adecuar las actuaciones entre niveles asistenciales (atención primaria y atención hospitalaria). En el caso de la consideración de los procesos oncológicos como crónicos, en el manejo de los largos supervivientes, es difícil indicar un final del proceso, ya que su carácter es continuo.

A modo de ejemplo, se detallan las consideraciones previas del grupo de trabajo establecido para la elaboración del Proceso Asistencial Integrado para el Cáncer de Próstata del Servicio Galego de Saúde (SERGAS, 2011).

**TABLA 3.1. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP POR EL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE**

PROCESO	PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE PRÓSTATA
Análisis de situación	PRINCIPALES ÁREAS DE MEJORA DETECTADAS
	▶ Unificación de criterios que den entrada al proceso
	▶ Protocolo de activación, derivación y/o petición de pruebas específicas
	▶ Coordinación entre atención primaria y hospitalaria
	▶ Accesibilidad a pruebas diagnósticas y tratamientos. Tiempos de espera
	▶ Falta de agendas específicas en servicios implicados
	▶ Variabilidad en recursos humanos y tecnológicos y en cursos de formación entre las diferentes áreas
	▶ Control de implantación
	▶ Citación específica desde atención primaria
	▶ Estandarización de informes (radiología, anatomía patológica, cirugía, oncología...)

**Fuente:** SERGAS, 2011.

En los procesos asistenciales integrados se establecen responsables o propietarios de los procesos, haciendo referencia a las personas con capacidad de liderazgo, conocimiento del proce-

so y con capacidad autónoma de toma de decisiones que garantice el correcto desarrollo del mismo, con la coordinación de los distintos estamentos, buscando la mejora e incentivando la participación de los profesionales.

### 3.7. GESTIÓN POR PROCESOS

La gestión por procesos asistenciales integrados tiene como objetivo la reducción de la variabilidad no deseada, la descoordinación entre niveles y/o centros, la eliminación de las ineficiencias asociadas a la repetibilidad de las acciones o actividades, el consumo inapropiado, y más recientemente el cumplimiento de las expectativas y necesidades de los pacientes (Aranaz, 2003).

Cuando se utiliza esta herramienta, debe quedar claro cual es su misión, esto es, en qué consiste, para qué existe, y para quien se realiza, estableciendo de forma clara las entradas y las salidas, así como los clientes internos y externos y los proveedores. Es necesario definir sistemas de medida de la cantidad y calidad de lo producido, del tiempo transcurrido desde la entrada a la salida, a ser posible, de forma automática, y deben poder asignarse responsabilidades del cumplimiento de la misión del proceso. La tabla 3.2 representa la definición del proceso asistencial integrado en el caso del cáncer de próstata en el Servicio Galego de Saúde.

**TABLA 3.2. DEFINICIÓN DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP DEL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE**

PROCESO		PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
Definición del proceso		Proceso mediante el cual se garantiza la coordinación y asistencia, a todos los niveles, a pacientes con sospecha de cáncer de próstata, para su adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
Límites de entrada		Paciente con sospecha de cáncer de próstata, que acude desde cualquier ámbito asistencial: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Atención primaria</li> <li>▶ Urgencias</li> <li>▶ Atención hospitalaria</li> </ul>
Límites de salida		Paciente libre de recidiva bioquímica a los 5 años: seguimiento en atención primaria <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sin confirmación de sospecha de cáncer</li> <li>▶ Paciente que se traslada de forma definitiva y voluntariamente fuera del Sistema Sanitario Público Gallego</li> </ul>
Observaciones		Se considera un límite marginal a los pacientes que reciben el alta y mantienen un seguimiento en atención primaria
Objetivos del proceso	Mejoría de la eficacia del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Disminución de la <b>agresividad</b>, entendida como "Disminución del tratamiento con hormonas"</li> <li>▶ Disminución de la <b>morbilidad</b>, entendida como "Incontinencia, problemas intestinales, impotencia, osteoporosis"</li> </ul>
	Aumento de la eficiencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Estancia media prequirúrgica</li> <li>▶ Disminución de estancia total hospitalaria</li> </ul>
	Mejoría de la satisfacción	
Subprocesos definidos	1	Primera atención en consulta hasta la derivación a la consulta de referencia
	2	Atención en la consulta de referencia
	3	Desde el plan terapéutico hasta el seguimiento
	4	Tratamiento

Fuente: SERGAS, 2011.



Las actuaciones de los procesos y de los subprocesos que dentro de él se puedan definir, tienen características propias, que no pueden ser consideradas entidades individuales, pues unas influyen en las otras y la consecución lógica de los subprocesos no puede entenderse solo en el marco temporal, sino también desde la perspectiva de cada actividad, pues no necesariamente se van a desarrollar todas ellas, y hasta es posible que alguna de ellas deba repetirse.

En el modelo desarrollado en varias Comunidades Autónomas, dentro del Sistema Nacional de Salud español, se establecen distintos niveles en el diseño de los procesos asistenciales integrados:

/// **Nivel 0.** Macroprocesos (más asociados a la organización)

/// **Nivel 1.** Clínico asistencial

/// **Nivel 2.** Subprocesos

Otros autores distinguen hasta cuatro niveles: 1 Proceso, 2 Subproceso, 3 Actividades y 4 Tareas.

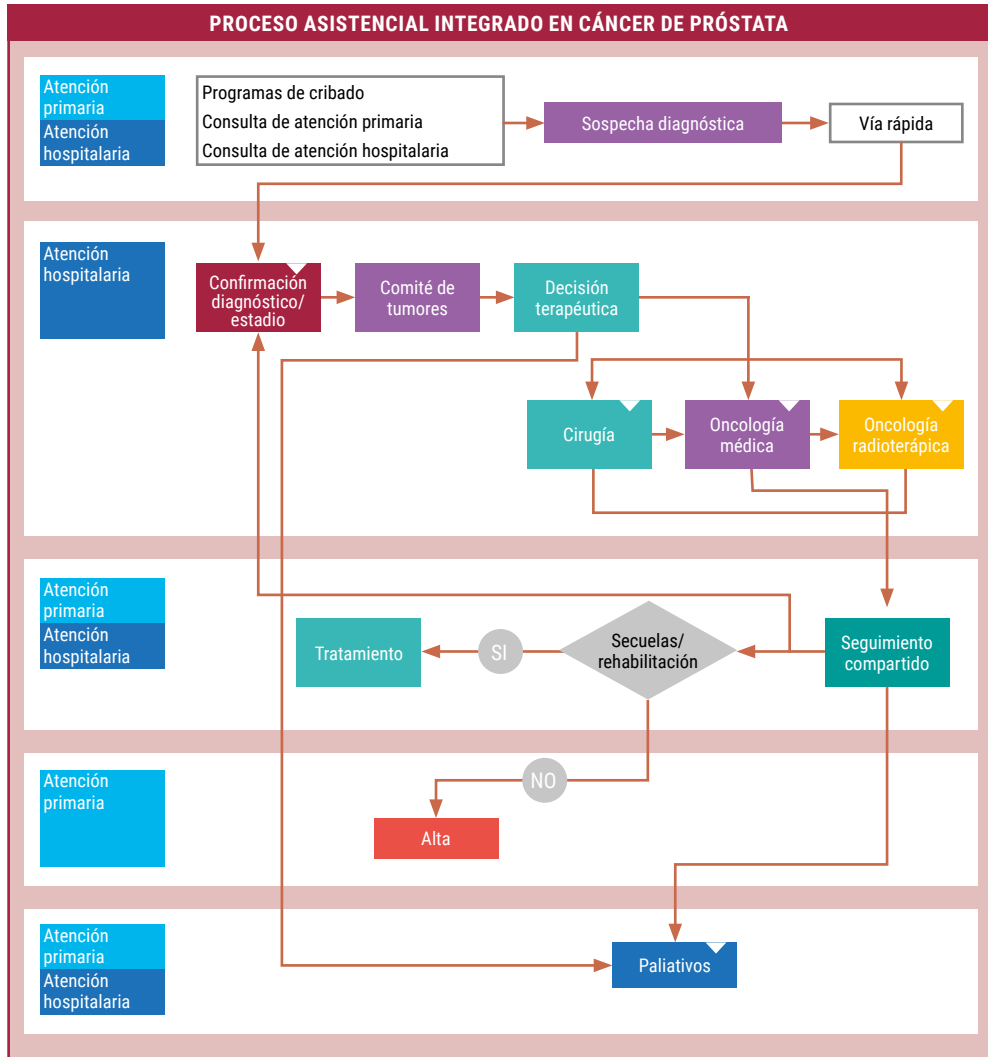
En el manejo de estas arquitecturas, los procesos clínicos asistenciales son la clave, los de mayor atención y criticidad, y seguramente los de mayor impacto. Sin embargo, se han de considerar los procesos organizativos, que se podrían denominar estratégicos o de gestión y que resultan especialmente necesarios, especialmente en los aspectos de coordinación. Otros de especial interés son los procesos de soporte, servicios centrales, hospitalización y sistemas de información, entre otros, imprescindibles para la consecución de los resultados clínicos.

Con el objetivo de definir y acotar los circuitos, es necesario establecer cuáles van ser los puntos iniciales y finales de los procesos que se abordan, para así facilitar la conexión interprocesos asegurando la continuidad, a la vez que se evitan duplicidades, contradicciones u omisiones que pudieran ser transcendentales para el resultado final de los procesos de la organización.

### **3.8. REPRESENTACIÓN DEL PROCESO**

Un proceso se visualiza normalmente en forma de esquema o diagrama, que describe de forma gráfica el modo en el que los distintos niveles y profesionales desempeñan su trabajo, utilizando elementos habituales de la representación gráfica de algoritmos, como límites del proceso en forma de cuadrados con vértices redondeados, actividades, como rectángulos, tomas de decisión, representadas como rombos, cilindros para almacenamientos, o flechas para indicar dirección de desarrollo. A modo de ejemplo, en la figura 3.3 se representa el esquema general del proceso oncológico del cáncer de próstata del Proceso Asistencial Integrado del Servizo Galego de Saúde. Esta visión general resulta muy útil en la etapa de definición del proceso y en la de difusión, pues introduce los principales aspectos de coordinación entre niveles, centros y servicios.

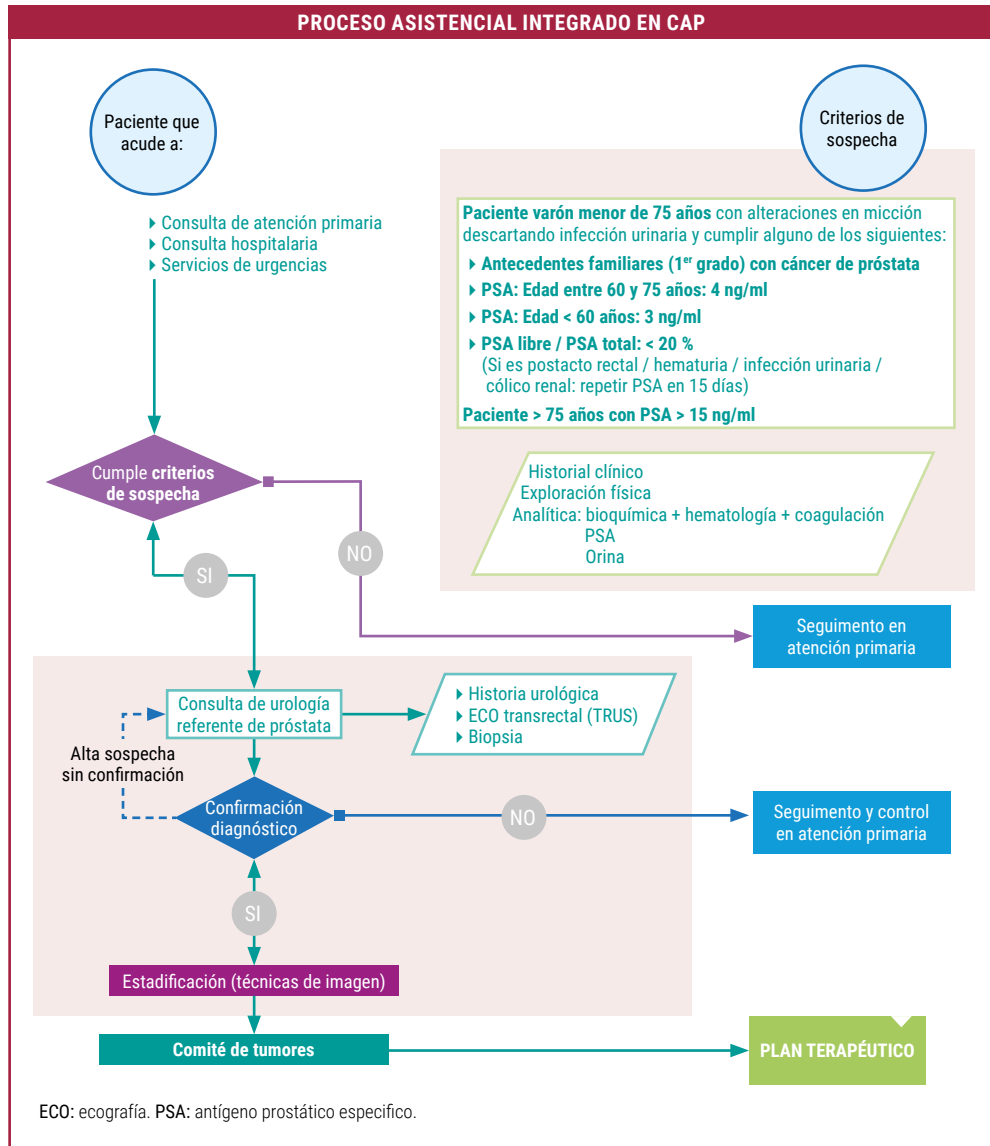
**FIGURA 3.3. REPRESENTACIÓN GENERAL DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA, SERVICIO GALEGO DE SAÚDE**



Fuente: SERGAS, 2011.

Como queda dicho, uno de los aspectos de más impacto en la coordinación entre niveles y sobre todo de más impacto en las expectativas de los pacientes, es la adopción de circuitos rápidos para la agilización de ciertas etapas del proceso. En concreto, en el caso del cáncer de próstata, el establecimiento de un circuito preferente de derivación entre atención primaria y atención hospitalaria ha sido muy bien recibido por la población y por los profesionales, pues está suponiendo un compromiso de respuesta asistencial que favorece el cumplimiento de las expectativas de ambos. En el caso concreto del Servicio Galego de Saúde, por poner un ejemplo, este compromiso se ha reflejado en los acuerdos de gestión establecidos entre las Estructuras de Gestión Integradas y el propio Servicio Galego de Saúde. Recientemente, en enero de 2018, se han trasladado a la normativa sanitaria, a través de un Decreto de garantías (BOE 2017). La figura 3.4 recoge el circuito asistencial rápido para pacientes con sospecha de cáncer de próstata.

**FIGURA 3.4. REPRESENTACIÓN DEL CIRCUITO ASISTENCIAL RÁPIDO PARA EL PACIENTE CON SOSPECHA DE CaP, SERVICIO GALEGO DE SAÚDE**



Fuente: SERGAS, 2013.

Dentro de la definición de los procesos asistenciales integrados, el nivel de detalle puede extenderse en función de las necesidades de coordinación u otras que se establezcan en la estrategia de cada proceso. Teniendo en cuenta los objetivos del proceso, se pueden contemplar y detallar tareas administrativas, clínicas, con perspectiva administrativa, de gestión, asistencial o incluso de satisfacción del usuario. En función del objetivo, el nivel de detalle puede ser más general o más concreto y especificar en qué consiste la tarea, quién la desarrolla, para qué y cómo se registra para una posterior medición.

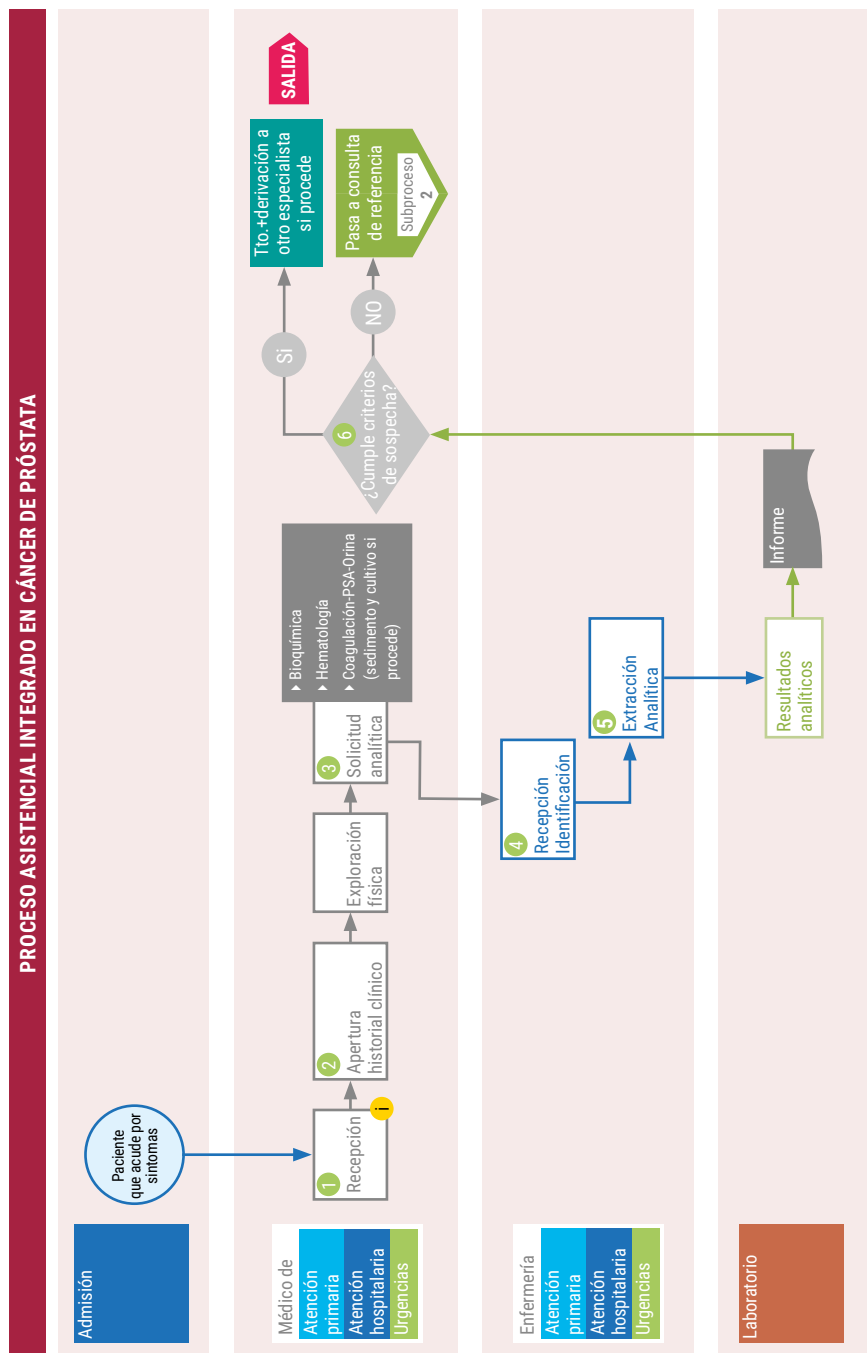
En el ejemplo de la figura 3.5 se muestra la representación gráfica del subproceso de la primera atención en atención primaria y la derivación a la consulta de referencia, incluyendo las tareas que corresponden al médico y a la enfermera de atención primaria, en el proceso asistencial integrado del cáncer de próstata del Servicio Galego de Saúde. Se detallan, entre otras cosas, las pruebas iniciales que se realizan al paciente, el registro, etc. Con posterioridad, en cada estructura organizativa de gestión integrada se especifican, entre otras, los enlaces a la herramienta de petición de pruebas, o los detalles concretos de la consulta de referencia para derivación a atención hospitalaria. Es de destacar en este proceso la incorporación de la vía rápida que ha permitido en Galicia situar el tiempo de acceso desde atención primaria a la consulta del especialista en menos de 15 días, llegándose incluso en algún área sanitaria a tiempos por debajo de los 5 días. También con la implantación de este proceso se ha establecido como obligatoria la existencia del comité de próstata en todos los centros, con un registro específico en la historia clínica electrónica, donde además, debe quedar constancia de las decisiones del mismo.

Los procesos asistenciales integrados tienen como uno de sus objetivos más importantes y más específicos la reducción de la variabilidad clínica, y para ello la definición consensuada y armonizada de algoritmos diagnósticos y de tratamiento constituye una etapa fundamental. Los algoritmos deben ser claros y sin ambigüedades, y deben recoger las características generales del diagnóstico y el tratamiento, debiendo, en cada centro, adaptarlos a su realidad asistencial: así, si en un centro no existe la posibilidad de realizar el tratamiento con braquiterapia de alta tasa, el algoritmo en ese centro no debe excluirlo, sino recoger los mecanismos de derivación al centro donde sí se puede hacer, garantizando pues, la accesibilidad a todos los medios diagnósticos y terapéuticos. En este sentido, son especialmente importantes los criterios que recoja el proceso en el acceso a los fármacos. Del mismo modo, los algoritmos deben ser generales, sin entrar en detalles que puedan variar de un centro a otro y también que perduren el mayor tiempo posible. En este sentido, debe establecerse un procedimiento general para la actualización del proceso asistencial integrado con una periodicidad mínima de un año. La figura 3.6 recoge, a modo de ejemplo, el algoritmo número uno de tratamiento del proceso asistencial integrado de cáncer de próstata.

El proceso asistencial integrado puede contemplar también actividades características de calidad del proceso que figuran detalladas y constituyen una referencia para los profesionales y para el seguimiento del proceso. El cumplimiento de las características de calidad permite, en primer lugar, el desarrollo del proceso en los términos establecidos por la organización en primera instancia y por el grupo de trabajo que los define, y no menos importante, permite el seguimiento, la medida y del grado de cumplimiento del proceso. Este seguimiento, a través de los correspondientes indicadores, es fundamental para poder comprobar que el proceso efectivamente se sigue, que cumple sus objetivos, y en caso contrario permite poder ajustarlo a la situación real, si fuera el caso. En todo el proceso de seguimiento y medida es crítico que los mencionados indicadores se puedan obtener de forma automática para el 100% de los episodios que siguen el proceso. En ese sentido, es clave la propia definición del proceso y los detalles recogidos en los subprocesos, tratando de garantizar la disponibilidad de registros, donde de forma directa o indirecta sea posible extraer automáticamente, y desde los propios sistemas de información corporativa, sin necesidad de establecer registros adicionales.

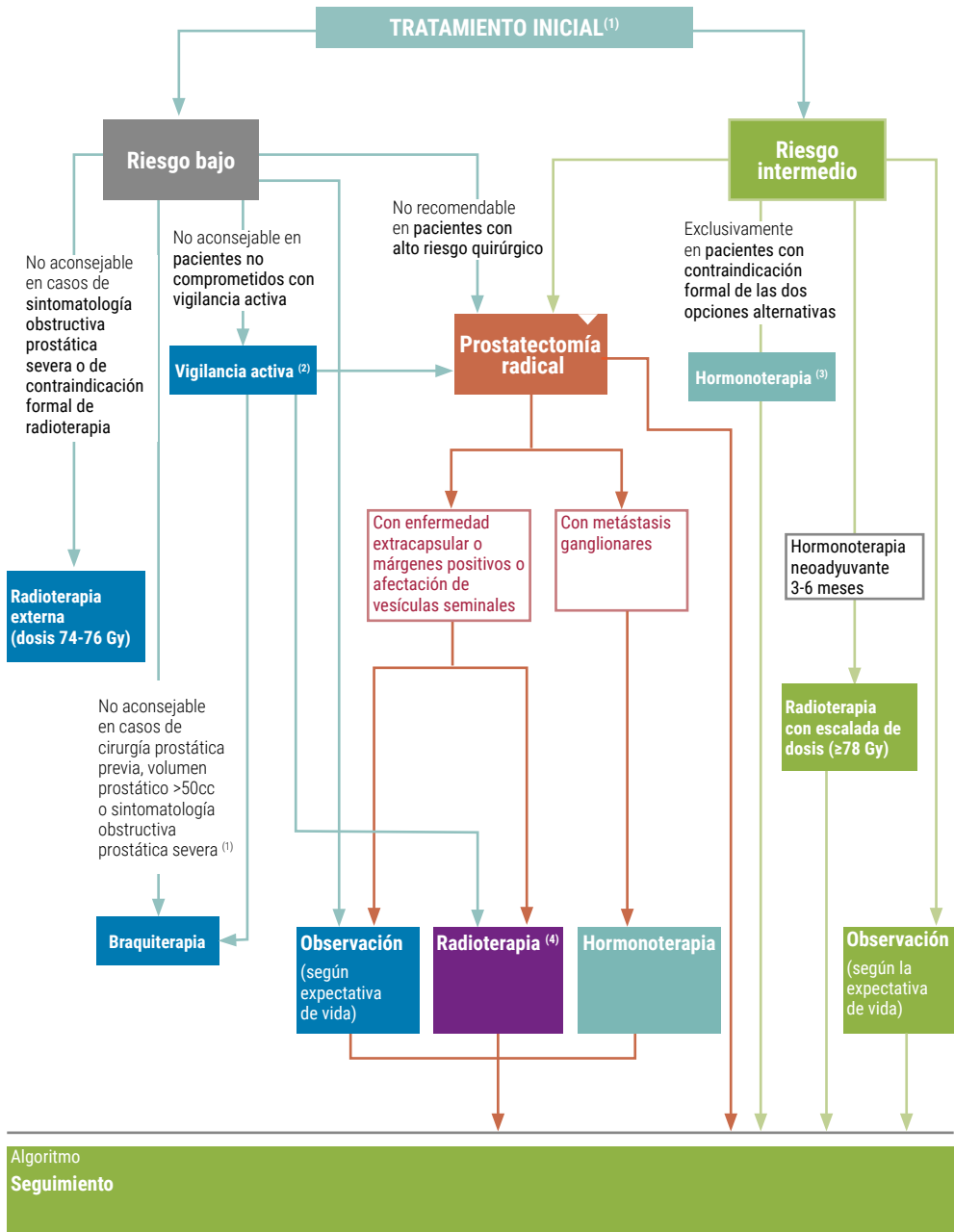
Tras más de 12 años de experiencia con la historia clínica electrónica integrada, en el Servicio Galego de Saúde la solución no pasa por crear registros adicionales dentro de la historia clínica para el seguimiento de los procesos, sino porque los datos se recojan de forma automática en el mejor de los casos (resultados analíticos, peso, edad, sexo, etc.) o que solo se escriban una vez (los antecedentes o la medicación activa) y que sean los sistemas de información,

**FIGURA 3.5. REPRESENTACIÓN DEL SUBPROCESO 1. PRIMERA ATENCIÓN EN CONSULTA HASTA DERIVACIÓN A CONSULTA DE REFERENCIA, PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP DEL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE**



Fuente: SERGAS, 2011.

**FIGURA 3.6. REPRESENTACIÓN DEL ALGORITMO NÚMERO 1 DE TRATAMIENTO DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP, SERVICIO GALEGO DE SAÚDE**



1. Valorar riesgo-beneficio y expectativa de vida en cualquier tratamiento activo
2. Gleason ≤6, ≤2 cilindros positivos y afectación del cilindro menor del 50%, PSA≤10 y ≤T2a
3. Análogos de LHRH u orquiectomía
4. Radioterapia en pacientes con hallazgos histopatológicos locales adversos

Fuente: SERGAS, 2013.

los que sin interacción del profesional, vayan a donde está el dato y lo extraigan de forma automática. En este sentido, la irrupción de herramientas de minería de datos y procesos, o incluso de big-data, está favoreciendo esta extracción automática, directamente desde la historia clínica electrónica. Cuando estas opciones no están disponibles, la auditoría puede ser una alternativa, aunque cada vez es más difícil el seguimiento. En todo caso, el número de indicadores debe ser reducido, pues un número elevado hace más difícil su seguimiento (además de la ya comentada extracción) y por tanto, la consecución de los objetivos del proceso. La tabla 3.3. muestra parte de los establecidos en el proceso asistencial integrado para cáncer de próstata del Servicio Galego de Saúde. Los indicadores pueden ayudar asimismo en hacer sostenible el propio proceso, permitiendo la evaluación de resultados en salud, que facilitan, a su vez, el establecimiento y seguimiento de procedimientos de riesgo compartido en procedimientos diagnósticos y especialmente de tratamiento, en el ámbito de los fármacos.

**TABLA 3.3. PARTE DE LOS INDICADORES DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO PARA EL CaP DEL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE**

INDICADOR	TIPO	FÓRMULA	ESTÁNDAR	FUENTE DE INFORMACIÓN	FRECUENCIA	COMENTARIO
Demora del informe histopatológico	Proceso	Fecha solicitud- fecha realización del informe. Estudio/informes histopatológicos realizados del cáncer de próstata	<5 días	EOS	Trimestral	Datos automatizables a través de EOS, para contrarrestar la auditoría
Mortalidad hospitalaria en el día de la operación	Resultado	Número de pacientes con motivo del ingreso cáncer de próstata e intervenidos por cáncer de próstata y alta exitus hasta el mismo día x 100/ número total de pacientes intervenidos por cáncer de próstata en el periodo	<5 %	CMBD o Servicio de Urología	Semestral	CMBD o auditoría del servicio. Tan solo se mide la mortalidad hospitalaria
Toxicidad severa de la radioterapia	Resultado	Número de pacientes con toxicidad grado IV x 100/ total de pacientes tratados con radioterapia	<10%	IANUS	Anual	Auditoría de historias clínicas
Toxicidad de la quimioterapia	Resultado	Número de pacientes con toxicidad grado IV x 100/ total de pacientes tratados con quimioterapia	<10%	IANUS	Anual	Auditoría de historias clínicas

EOS: programa informático de anatomía patológica, CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos, IANUS: historia clínica electrónica en el Servicio Galego de Saúde.

Fuente: SERGAS, 2011.

Los procesos asistenciales integrados describen de forma ordenada y secuencial las actuaciones de cada uno de los profesionales que intervienen en ellos, ya sean de atención primaria o de atención hospitalaria, de un centro o de varios integrados, incorporan guías de práctica clínica y planes de cuidados, introducen criterios de calidad y definen los indicadores para monitorizar los cambios. Como soporte para las actividades de mejora continua recomendadas en ellos, se han adaptado los sistemas de información para ir conformando uno integrado, haciendo énfasis en la medición de los indicadores para la evaluación de las normas de calidad y para determinar resultados en salud, que pueden ayudar incluso en la financiación de fármacos a través de procedimientos de riesgo compartido.

### 3.9. CONCLUSIONES

El uso de los procesos asistenciales integrados posibilita y fuerza el diseño del circuito asistencial de acuerdo con los recursos y el entorno, estableciendo procedimientos normalizados de decisión, de **coordinación asistencial entre niveles y servicios**, de información, de actuación y de transferencia de datos entre todos los participantes, **facilitando la eficiencia, la efectividad, la calidad y la satisfacción de profesionales y pacientes**.

A través de los procesos asistenciales integrados, **se dispone de herramientas para identificar a los destinatarios de los procesos**, conocer sus expectativas, definir las actuaciones y responsabilidades de cada uno, definir la información correspondiente a cada etapa y también el nivel de calidad correspondiente, **establecer los mecanismos de coordinación entre atención primaria y atención hospitalaria**, entre las categorías profesionales, y entre los servicios y unidades funcionales implicados. También en su diseño deben **identificarse y eliminarse las actuaciones innecesarias y que no aportan valor al proceso**. Del mismo modo es posible establecer mecanismos para conocer con detalle el consumo de recursos y definir un grupo de indicadores, lo más automatizados posible, que permitan verificar el grado de cumplimiento del proceso y en caso contrario, aportar información para la adecuación del mismo.

**Los procesos asistenciales integrados**, por su naturaleza, trascienden a la organización de un único centro o estructura sanitaria, pues se **debe de contemplar el uso coordinado de todos los recursos**. Así, en el sistema nacional de salud, deben estar coordinados y liderados a nivel autonómico, debiendo en cada estructura sanitaria, contextualizarse para garantizar su cumplimiento.

Los procesos asistenciales integrados pueden y deben aplicarse a distintos problemas de salud, siendo el cáncer uno de los ámbitos donde ha generado mejores resultados de coordinación y satisfacción de pacientes y profesionales. En el caso del cáncer de próstata, donde la magnitud del problema, la innovación constante y la concurrencia de distintas especialidades y profesionales, sugiere **mantener un esfuerzo permanente de coordinación y revisión de resultados, que son**, como queda dicho, una de sus características fundamentales. **La experiencia desarrollada en Galicia en este ámbito ha sido francamente satisfactoria**, cambiando culturas de funcionamiento tradicional especialmente entre atención primaria y hospitalaria y mejorando la coordinación entre servicios de atención hospitalaria, estableciendo la vía rápida para esta patología, el comité de tumores, o estableciendo indicadores de proceso objetivos.



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Black, N. (1992). Research, audit, and education, *BMJ : British Medical Journal*. 304(6828), 698–700.

BOE. (2017). Real Decreto 105/2017 del 28 de septiembre, por el que se regula el sistema de garantía de tiempos máximos de acceso a las prestaciones sanitarias públicas. *DOG Núm 214*, viernes 10 de noviembre 2017, pág. 51782.

Instituto Nacional de Estadística (INE). (2017). Defunciones según la causa de muerte en el año 2016, disponible en: [http://www.ine.es/prensa/edcm\\_2016.pdf](http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf)

Junta de Andalucía. (2009). Consejería de Salud. Guía de diseño y mejora continua de procesos asistenciales integrados, 2º Edición, disponible en: [https://www.repositoriosalud.es/xmlui/bitstream/handle/10668/2735/GuiaDisenoMejoraPAL\\_2ed\\_2009.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://www.repositoriosalud.es/xmlui/bitstream/handle/10668/2735/GuiaDisenoMejoraPAL_2ed_2009.pdf?sequence=5&isAllowed=y)

Mira, J.J., Beltrán, J., Aranz J.M. (2003) La gestión por procesos asistenciales integrados. *Neurología*. 18(Supl 4), 48-56.

Phelps, C.E. (1993). The methodologic foundations of studies of the appropriateness in health care, *N Engl J Med*. 329, 1241-1245.

SEOM. (2007). Primer Estudio Sociológico sobre la Percepción del Cáncer en España, disponible en: <https://www.seom.org/es/notas-prensa/1389-primer-estudio-sociologico-sobre-la-percepcion-del-cancer-en-espana>

SERGAS. (2011). Proceso Asistencial integrado del cáncer de próstata, disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/636/Proceso%20asistencial%20integrado%20de%20cancro%20de%20pr%C3%B3stata.pdf>

SERGAS. (2013). Itinerario asistencial integrado para el cáncer de próstata, disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Itinerario-asistencial-integrado-para-o-cancro-de-pr%C3%B3stata>



CAPÍTULO

---

RESULTADOS  
EN SALUD  
DE LOS  
PACIENTES  
CON CÁNCER  
DE PRÓSTATA

---

Bleric Alcalá Revilla  
y Néboa Zozaya González

## 4.1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento del cáncer, incluyendo el de próstata, han contribuido sustancialmente al incremento de la supervivencia y calidad de vida de millones de personas a nivel global.

El cáncer de próstata destaca como uno de los tumores frecuentes con mayores tasas de supervivencia, con una tasa de Supervivencia Global (SG), a 5 años, de alrededor del 99% (en todas las etapas) (ASCO, 2018a). Así, en la gran mayoría de los casos, el cáncer de próstata es un tumor de lento crecimiento, que por lo general, es padecido por hombres mayores de 65 años que no mueren como consecuencia de esta enfermedad (NIH/NIC, 2018).

El principal objetivo de este capítulo es ofrecer una visión general sobre los resultados en salud y calidad de vida de los pacientes con CaP. Para ello, en primer lugar, repasamos qué se entiende por resultados en salud y calidad de vida en el ámbito oncológico, y más específicamente, en el cáncer de próstata, y detallamos cuales son los instrumentos de medición -tanto generales como específicos- más utilizados. Posteriormente, a partir de una revisión de la literatura publicada, repasamos cuáles son los principales resultados en salud en el CaP, analizando separadamente los resultados clínicos de los asociados al impacto en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) de los pacientes, tratando de determinar qué factores son los que más inciden en la misma. Finalmente, en las conclusiones ofrecemos algunas orientaciones, basadas en los resultados obtenidos.

## 4.2. ¿QUÉ SE ENTIENDE POR RESULTADOS EN SALUD Y CÓMO MEDIRLOS?

La definición más ambiciosa de salud es la propuesta en la década de los 40 por la OMS: “salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social y no meramente la ausencia de enfermedad” (OMS, 1946). Por su parte, desde la óptica de la epidemiología, las definiciones de estado de salud se centran en aspectos medibles, siendo los indicadores de salud más utilizados la mortalidad (tasas de mortalidad general, infantil, específica y esperanza de vida), la morbilidad (indicadores que intentan estimar el riesgo de enfermedad, cuantificar su magnitud e impacto) y la discapacidad (consecuencias persistentes de la enfermedad, como lo son las deficiencias, discapacidades y minusvalías) (Hanson, 2000).

Por otro lado, aunque con el mismo objetivo (la salud y bienestar de la sociedad en su totalidad), se encuentran las mediciones del estado de salud en medicina clínica, que están orientadas a las peculiaridades de la enfermedad y su curso en el individuo, evaluando los efectos del tratamiento, así como su adecuación a las necesidades del paciente (López, 2000).

La medición clínica de los resultados en salud se realiza a través de variables cuantificables y sustentadas en ensayos clínicos controlados o estudios observacionales, pudiendo tomar la forma de una variable clínica final (*endpoint*), una variable intermedia o subrogada o una variables compuesta o combinada (SEFH, 2012).

Es notable, que las mediciones de la eficacia clínica real suelen reflejar resultados que son importantes para los pacientes, como los síntomas, la morbilidad o la mortalidad. No obstante, la posibilidad de medir el bienestar como resultado, ha aumentado cada vez más, a través de la obtención de resultados percibidos o reportados por los pacientes (PRO). Actualmente existen muchos instrumentos de medición de los PRO, algunos de carácter genérico (como la escala SF-36 o el EuroQol (EQ-5D) (Cunillera et al., 2010; Ware y Sherbourne, 1992) y otros específicos para su aplicación a patologías o poblaciones determinadas.

## 4.3. INDICADORES DE RESULTADOS EN SALUD

### 4.3.1. Medición de los beneficios clínicos y la CVRS en oncología

En la actualidad, la supervivencia global se considera el resultado clínico objetivo de mayor calidad en oncología. Es el criterio de valoración más confiable de los ensayos clínicos y se usa

para demostrar un beneficio clínico directo de la intervención. Se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa y se evalúa comúnmente en la población con intención de tratar, siendo una variable precisa, libre de sesgo y fácil de medir (FDA, 2007).

No obstante, dado el elevado periodo de observación requerido para obtenerla, en los últimos años, cada vez son más los medicamentos oncológicos que han sido aprobados en base a datos de variables finales distintas a la SG. La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) o la tasa de respuesta objetiva, han obtenido resultados clínicamente relevantes y significativos para los pacientes y los oncólogos, y han pasado a ser aceptables para una aprobación acelerada, o incluso regular, de estos medicamentos (Blumenthal et al., 2017). La Tabla 4.1 ofrece un panorama global de las variables clínicas comúnmente utilizadas en oncología, especificando algunas de sus ventajas y limitaciones.

**TABLA 4.1. VARIABLES DE MEDICIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS MÁS UTILIZADAS EN ONCOLOGÍA**

VARIABLE	TIPO DE APROBACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Supervivencia global (SG)	Regular	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Demuestra el beneficio clínico directo de la intervención</li> <li>▶ Preciso y de fácil medición</li> <li>▶ Está libre de sesgos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Podría suponer estudios más largos</li> <li>▶ Podría ser afectado por terapias combinadas y secuencial</li> <li>▶ Incluye muertes por otras causas</li> </ul>
Variables finales sintomáticas (PRO)	Regular	Perspectiva del paciente directa sobre ventajas clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Realizar el estudio ciego suele ser complicado</li> <li>▶ Los datos recabados suelen estar incompletos</li> <li>▶ Se desconoce la importancia clínica de pequeños cambios</li> <li>▶ Análisis múltiples</li> </ul>
SLP o tiempo de progresión	Variable subrogada para la aprobación acelerada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Menor tamaño muestral y seguimiento que en SG</li> <li>▶ Aplicable a la medición de enfermedades estables</li> <li>▶ No está afectado por terapias combinadas o subsecuentes</li> <li>▶ Basado en evaluaciones objetivas y cuantitativas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Resultados estadísticamente no significativos en algunos parámetros</li> <li>▶ Sujeto a sesgo, particularmente en estudios abiertos</li> <li>▶ Las definiciones varían entre estudios</li> <li>▶ Frecuentes mediciones radiológicas u otras mediciones</li> <li>▶ Requiere mediciones específicas a lo largo del tratamiento</li> </ul>
Supervivencia libre de enfermedad (supervivencia libre de recurrencia)	Variable subrogada para la aprobación acelerada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Menor tamaño muestral y seguimiento en comparación con la SG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Resultados estadísticamente no significativos en alguno parámetros</li> <li>▶ Sujeto a sesgo, particularmente en estudios abiertos</li> <li>▶ Las definiciones varían entre estudios</li> </ul>
Tasa de respuesta objetiva	Variable subrogada para la aprobación acelerada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pueden ser evaluados en estudios de un solo brazo</li> <li>▶ Evaluaciones más tempranas en comparación con los estudios de supervivencia</li> <li>▶ Efectos atribuidos a medicamentos no a la historia natural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ No hay una medición directa de beneficios</li> <li>▶ No hay una medición comprensible sobre el efecto del medicamento</li> <li>▶ Sólo un subconjunto de pacientes con beneficios</li> </ul>
Tasa de remisión/ respuesta completa	Variable subrogada para la aprobación acelerada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pueden ser evaluados en estudios de un solo brazo</li> <li>▶ Las respuestas duraderas pueden suponer beneficios clínicos</li> <li>▶ Evaluaciones más tempranas en comparación con los estudios de supervivencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ No hay una medición directa de beneficios</li> <li>▶ No hay una medición comprensible sobre el efecto del medicamento</li> <li>▶ Pequeño subconjunto de pacientes con beneficios</li> </ul>

PRO: resultados reportados/percibidos por los pacientes. SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

Fuente: FDA, 2007.

Como ya hemos mencionado, más allá de las variables de eficacia clínica, durante las últimas décadas ha aumentado el interés por medir e incorporar en los resultados en salud el impacto que puede tener el tratamiento en la calidad de vida de los pacientes. La perspectiva del paciente sobre los cambios en su propia CVRS, y específicamente en los PRO, con frecuencia, se considera un determinante importante del valor del tratamiento del cáncer (Beer et al., 2017).

A menudo, cuando se comparan con otras variables clínicas “objetivas”, los PRO resultan favorables en términos de fiabilidad y validez. A este respecto, tanto la FDA como la EMA aceptan estas variables subjetivas como variables adicionales en base a las cuales autorizar la comercialización de un nuevo medicamento oncológico. Con ello, no se pretende que los PRO sean sustitutos de otras variables clínicas finales, sino más bien que agreguen un valor adicional a los resultados biomédicos (Ellis et al., 2014; Osoba, 2011).

Así, en oncología se han ido incorporando distintas escalas de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, la mayor parte de ellas con información autoreportada. Durante los años 80, se desarrollaron una serie de escalas multidimensionales específicas para el cáncer, entre las que destacan la escala QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993) y la escala FACT-G de 34 ítems (Cella et al., 1993). Posteriormente, se persiguió una mayor especificidad mediante el uso de módulos adicionales en función del órgano primario afectado por el tumor (por ejemplo, mama, colon, esófago, próstata o pulmones).

Actualmente, las escalas de CVRS más relevantes evalúan al menos tres dimensiones: la física, la psicológica y la social. Algunas de las más utilizadas son el *Quality of Life Questionnaire Core 30* (QLQ-30) (Gotay et al., 2008) y la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy Scale* (FACT) (Bruner et al., 2007), pero hay otras muchas, como el índice de Karnofsky (KPS), la escala *Zubrod* (ECOG) (Oken et al., 1982), el *Quality of Life Index* (QLI), el *Rotterdam Symptom Check List* (RSCL) o el *Edmonton Functional Assessment Tool* (EFAT) (Bergman y Laviana, 2014; Martín-Ortiz et al., 2005), entre otras.

#### **4.3.2. Indicadores de resultados en salud más utilizados en cáncer de próstata**

Al igual que ocurre en otros tipos de cáncer, en el de próstata la variable final de mayor validez es la supervivencia global. Sin embargo, obtener resultados clínicamente relevantes en estos términos puede llegar a suponer hasta más de una década, además del hecho de que muchos de los pacientes que lo padecen nunca mueren de esta enfermedad, incluso si presentan recaídas (Ray et al., 2009). Por ello, en los últimos años ha aumentado el uso de algunas variables subrogadas como variables finales para la evaluación de la eficacia e impacto en la calidad de vida de los pacientes que padecen esta patología (EMA, 2015; ICECaP Working Group, 2015).

A continuación, detallamos las variables clínicas más utilizadas en la medición de resultados en el cáncer de próstata (Tabla 4.2).

**TABLA 4.2. VARIABLES DE MEDICIÓN DE RESULTADOS MÁS UTILIZADAS EN CaP**

TRATAMIENTO/DIAGNÓSTICO	VARIABLES PRIMARIAS
Estudios preventivos	Supervivencia libre de enfermedad
	Tasa de cáncer de próstata diagnosticado en un momento predefinido
Tratamiento mínimamente invasivo (estudios confirmatorios)	Tiempo necesario para la terapia radical
	Proporción de pacientes que necesitan dicha terapia en un momento predefinido en el tiempo
	PRO y la preservación de la función genitourinaria se deben informar como variables secundarias
Terapia neoadyuvante y adyuvante	Supervivencia libre de progresión*
Terapia para enfermedades localizadas de alto riesgo y enfermedad localmente avanzada	Supervivencia libre de metástasis
	Tiempo a metástasis
	SLP (incluida la progresión local)
	PRO y función genitourinaria
Terapia para enfermedad metastásica (no hormonal y resistente a la castración)	Supervivencia global
	Supervivencia libre de progresión
	Tiempo de progresión sintomática

\* La definición de supervivencia libre de progresión generalmente se basa en PSA, y difiere entre los grupos de radioterapia y cirugía. PRO: resultados reportados/percibidos por los pacientes. SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

**Fuente:** elaboración propia a partir de EMA, 2015 e ICECaP Working Group, 2015.

Es importante señalar que muchos de los estudios que han medido resultados clínicos de los tratamientos para el CaP, incluyen variables primarias como mortalidad global (o por cualquier causa -*overall mortality*-) en vez de supervivencia global, o mortalidad específica de la enfermedad (*disease-specific mortality* -DSM-) en lugar de la supervivencia libre de enfermedad (*disease-free survival* -DFS-) (Bill-Axelsson et al., 2014; Denham et al., 2011; Widmark et al., 2009; Wilt et al., 2012).

Por otro lado, existen numerosos instrumentos de evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata, y son varios los trabajos de estandarización en la evaluación de los resultados en salud centrados en el paciente, dentro de las que destacan las realizadas por la Asociación Europea de Urología (Martin et al., 2015; Morgans et al., 2015).

Algunos de los instrumentos utilizados para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata son genéricos, como el Cuestionario de la Salud General SF-36 (o su versión reducida SF-12) o el EuroQoL EQ-5D, y permiten a su vez la comparación con valores poblacionales. Otros muchos son instrumentos específicos en cáncer de próstata, algunos de los cuales han sido diseñados para pacientes en estadios avanzados (como el EORTC-QLQ-PR 25 o el FACT-P), mientras que otros están enfocados en medir el impacto de los tratamientos del

cáncer de próstata localizado (como el cuestionario EPIC). Los instrumentos multidimensionales más utilizados, y sus características, se resumen en la tabla 4.3.

**TABLA 4.3. INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS DE MEDICIÓN DE RESULTADOS EN CVRS MÁS UTILIZADOS EN CaP**

CUESTIONARIOS	DOMINIOS
FACT-G (Evaluación funcional de la terapia general contra el cáncer)	Bienestar físico, social/ familiar, emocional y funcional.
FACT-P (Evaluación funcional de la terapia de cáncer de próstata)	12 ítems específicos del cáncer para evaluar los síntomas relacionados con la incontinencia urinaria y otras características de la enfermedad. Se obtiene una puntuación que va de 0 (peor) a 48 (mejor salud). ▶ Puede combinarse con FACT-G o informarse por separado.
EORTC QLQ-C30 (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC))	5 escalas funcionales (física, rol, cognitiva, emocional y social); 3 escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas/vómitos); estado de salud global / escala de calidad de vida; y una serie de ítems individuales que evalúan los síntomas adicionales comúnmente reportados por pacientes con cáncer (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea) y el impacto financiero percibido de la enfermedad.
EORTC QLQ-PR 25	Síntomas urinarios, intestinales y relacionados con el tratamiento, así como la actividad sexual y la función sexual.
EPIC (Índice de cáncer de próstata)	Específicamente diseñado para medir el impacto de los tratamientos del cáncer de próstata localizado. Contiene 50 ítems divididos en cuatro dominios: urinario, intestinal, sexual y hormonal, para cada dominio se obtienen puntuaciones con un rango de 0 a 100 (de peor a mejor calidad de vida).
EPIC-26	Dominios urinarios, intestinales, sexuales y hormonales.
UCLA PCI (Índice de cáncer de próstata UCLA)	Dominios urinarios, intestinales y sexuales.
PCQoI: (Instrumento de Calidad de Vida-Cáncer de Próstata)	Dominios urinarios, sexuales e intestinales, complementado por una escala que evalúa la ansiedad.
Instrumento de estudio de los resultado del cáncer de próstata	Dominios urinarios, sexuales y sexuales.

**Fuente:** elaboración propia a partir de Mottet et al., 2016 y Schmidt et al., 2014.

Adicionalmente, otros cuestionarios específicos para el CaP, ampliamente utilizados en la medición y análisis de los síntomas que impactan la calidad de vida de los pacientes, son el cuestionario de Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) y el Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF).

El uso de instrumentos genéricos de calidad de vida debería complementarse con instrumentos específicos de la enfermedad, en particular en el abordaje terapéutico del cáncer de próstata temprano (Krahn et al., 2007). Asimismo, el uso de cuestionarios fuera de sus países de origen exige una adaptación cultural seguida de un depurado análisis psicométrico para validar la nueva versión lingüística (Wild et al., 2005). En este sentido, a menudo se desarrollan instrumentos autóctonos, que podrían explorar de forma más cercana las distintas dimensiones que afectan la calidad de vida del paciente. En el caso de España, en 2009 se desarrolló el CAVIPRES-30 (Cuestionario Español de Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata),

el cual cuenta con 5 dimensiones: aspectos psicológicos (ítems 1-8), esperanza y futuro (ítems 9-12), apoyo social y pareja (ítems 13-18), vida sexual (ítems 19-24), e información y comunicación (ítems 25-30) (Gómez et al., 2009).

#### 4.4. PRINCIPALES RESULTADOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

##### 4.4.1. Supervivencia

La supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata está relacionada con diversos factores, como la extensión y el grado histológico del tumor, así como la edad (Gráfico 4.1), la esperanza de vida y el estado de salud del paciente (comorbilidades) (NIH, NCI, 2018). Aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer de próstata desarrollarán una enfermedad avanzada (Cassinello et al., 2018).

Cuando el cáncer se limita a la glándula prostática, el pronóstico de supervivencia a largo plazo es elevado. En el caso de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, aun cuando por lo general no se curan, suelen presentar una tasa de supervivencia a 5 años muy buena (Tabla 4.4). Si el cáncer de próstata se ha diseminado hasta los órganos distantes, la mediana de supervivencia es por lo general de 1 a 3 años y la mayoría de estos pacientes probablemente fallecerán a causa de esta enfermedad, aunque en este grupo de pacientes se pueden observar cursos clínicos lentos que duran muchos años (NIH/NCI, 2018).

**TABLA 4.4. TASAS RELATIVAS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CaP**

TODAS LAS ETAPAS			POR ETAPA* (A 5 AÑOS)		
5 años 99%	10 años 98%	15 años 95%	Local ≈ 100%	Regional ≈ 100%	Distante 28%

\* **Etapa local:** no hay señal de que el cáncer se haya propagado fuera de la próstata. **Etapa regional:** El cáncer se ha propagado desde la próstata a áreas subyacentes (estadios T3b y T4a). **Etapa distante:** El cáncer se ha diseminado (incluye estadio T4b y los cánceres N1 y M1).

**Fuente:** elaboración propia a partir de ASCO, 2018a.

En pacientes con CaP no metastásico tratados con intención curativa, la supervivencia específica del CaP depende del tiempo tras la progresión metastásica, en lugar del tiempo desde el diagnóstico hasta la metástasis. El sitio de la primera metástasis también es un factor de pronóstico independiente que incide en el tiempo de supervivencia específica (Pascale et al., 2017).

Una vez que el cáncer de próstata se ha vuelto avanzado, se implementa la terapia de privación androgénica (TDA), cuyos resultados son altamente efectivos, provocando una respuesta en la mayoría de los casos. Sin embargo, prácticamente todos los pacientes con CaP desarrollan tarde o temprano resistencia, lo que resulta en la transición a un fenotipo resistente a la castración (cáncer de próstata resistente a la castración –CPRC-), que afecta al 10-20% de los pacientes con cáncer de próstata en 5 años (Kirby et al., 2011) y la muerte del 50% de los pacientes en 3 años (Nussbaum et al., 2016). Una vez en esta condición, los pacientes son candidatos a recibir tratamiento sistémico, como los fármacos hormonales, quimioterapia o agentes dirigidos al hueso (SEOM, 2017). Algunos estudios resaltan el mal pronóstico de los pacientes con resistencia a la castración, mostrando una supervivencia entre 9 y 13 meses en aquellos que han desarrollado metástasis (CPRCm) (Kirby et al., 2011).

En cuanto al grado histológico, la clasificación más empleada es la de Gleason (puntuación de 2 a 10), que describe la posibilidad de que el tumor se disemine o extienda. Cuanto más baja es la puntuación, menor la probabilidad de diseminación del tumor. Entre los pacientes no trata-

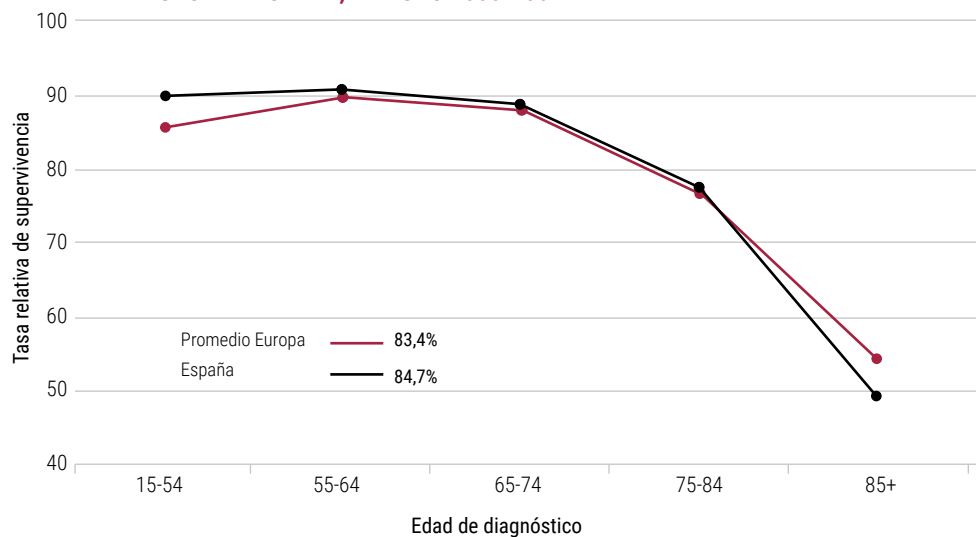


dos con cáncer de próstata localizado, los de baja puntuación de Gleason (2-4) tienen muy bajo riesgo de morir de su cáncer en los próximos 15 años (4-7%), independientemente de la edad del paciente en el momento del diagnóstico. Sin embargo, los que tienen un tumor indiferenciado con Gleason 8-10, tienen una alta probabilidad de morir de su cáncer frente a otras causas, aunque el diagnóstico se produzca en edades avanzadas (SEOM, 2017).

Por otra parte, existen factores adicionales que podrían impactar negativamente en el pronóstico de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata, como fumar o pertenecer a un nivel socio-económico bajo (Xiao et al., 2015).

De acuerdo con las últimas cifras disponibles de EUROCAN-5, la supervivencia media a 5 años estandarizada por edad en Europa para el período 2000-2007 fue de 83,4% [IC95%: 83,1-83,6], siendo el de próstata uno de los tipos de cáncer con mayor incremento en supervivencia a 5 años, respecto al período 1999-2001 (73,4% [IC95% 72,9-73,9]). En el caso de España, la supervivencia a 5 años estandarizada por edad (2000-2007) fue del 84,7% [IC95%: 83,8-85,6] (Gráfico 4.1) (Angelis et al., 2014). Por otra parte, el estudio internacional CONCORD-2, que compara la supervivencia en diversos tipos de cáncer a nivel global, refleja una supervivencia a 5 años estandarizada por edad en España del 73,7% [IC95%: 72,3-75,0] para el período 1995-1999 y del 87,1% [IC95%: 86,3 - 87,9] para el período 2005-2009, reflejando un incremento del 18% (o 13,4 puntos porcentuales) en la tasa relativa de supervivencia en un período de 14 años (Allemani et al., 2015).

**GRÁFICO 4.1. TASA RELATIVA DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CaP, EUROPA Y ESPAÑA, PERÍODO 2000-2007**



**Fuente:** elaboración propia a partir de Angelis et al., 2014 y European Commission, 2018.

En la mayoría de países europeos, la supervivencia a 5 años fue de aproximadamente el 80-90% (en España, el 84,7%) en todas las edades, siendo las tasas más elevadas las asociadas a pacientes diagnosticados en el rango de edad entre 55-64 años y las más bajas las de pacientes de 85 años o más. El Reino Unido es uno de los países que presenta una supervivencia más baja en pacientes con más de 85 años (41,59% frente a 54,19% de media en Europa). En otros países, como Estados Unidos, la supervivencia media a 5 años estandarizada por edad para el

período 2005-2009 alcanzó el 97,2%, en Canadá el 91,4%, Australia el 88,5% y Japón el 86%, por mencionar algunos países.

Cuando se compara con otros tipos de tumores, el de próstata evidencia un pronóstico favorable. En Europa, el CaP fue el cuarto (de 46 tipos de cáncer) con mejor supervivencia a 5 años, después del cáncer testicular (88,6%), el de labio (88,1%) y el de tiroides (86,5%) (Angelis et al., 2014).

#### **4.4.2. Resultados clínicos en los tratamientos del cáncer de próstata**

El cáncer de próstata por lo general se puede curar cuando está localizado y, con frecuencia, responde al tratamiento cuando está diseminado. La tasa de crecimiento tumoral oscila entre muy lento a moderadamente rápido y, algunos pacientes tienen una supervivencia prolongada incluso después de la metástasis hasta sitios distantes, como los huesos (NIH/NIC, 2018).

En los pacientes con CaP localizado, para recomendar un tratamiento curativo (como la cirugía o la radioterapia), habitualmente se usa como umbral una esperanza de vida de al menos 10 años, ya que aquellos con una esperanza de vida inferior a esta cifra tienen más probabilidades de morir a causa de otras enfermedades (Krahn et al., 2002; Mottet et al., 2017). En general, los pacientes jóvenes son sometidos a cirugía y en los de edad avanzada se recomienda radioterapia u observación. Los pacientes con cáncer localizado de bajo riesgo de progresión tienen un 80-85% de probabilidad de permanecer libres de enfermedad a los 15 años tras la cirugía (SEOM, 2017).

Algunos estudios señalan que la recurrencia bioquímica se desarrolla en aproximadamente el 10% de los pacientes con CaP de bajo riesgo, en hasta el 60% en pacientes de alto riesgo después de la radioterapia (Beyer, 2003; Khuntia et al., 2004; Kuban et al., 2003; Kupelian et al., 2005) y en el 20-30% de los pacientes después de la prostatectomía radical (Han et al., 2003; Rosenbaum et al., 2004; Simmons et al., 2007), a pesar del uso de TDA. Los pacientes que experimentan una recurrencia local después de la cirugía reciben radioterapia pero, a pesar de la terapia, el cáncer eventualmente empeora en hasta el 50% de los hombres (ASCO, 2018b).

Por otra parte, debido a la historia natural heterogénea del CaP recurrente, la supervivencia de estos pacientes puede variar ampliamente y, a menudo, excede una década. Con terapias hormonales (de deprivación androgénica) puede lograrse una reducción importante en la tasa de recurrencia o muerte por cáncer de próstata después de opciones de tratamiento como la cirugía o radiación (Kyriakopoulos y Antonarakis, 2017).

En el material anexo al libro recopilamos los principales ensayos clínicos en el tratamiento del cáncer de próstata localizado, localmente avanzado y metastásico, basados en las recomendaciones realizadas por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Asociación Europea de Urología (EAU). A continuación, comentamos algunos de los principales resultados.

Basados en la evidencia disponible, podría decirse que la efectividad de la radioterapia y la prostatectomía es similar, por lo que para tomar una decisión de tratamiento deben evaluarse los efectos secundarios. Un ensayo clínico reciente no encontró diferencias significativas en la supervivencia a 10 años entre el tratamiento con radioterapia, cirugía y la vigilancia activa, aunque esta última se asoció con un mayor riesgo de empeoramiento del cáncer y metástasis (Hamdy et al., 2016). En contraposición, el estudio SPCG-4 observó que los pacientes con prostatectomía radical mejoraban la supervivencia específica en comparación con los pacientes

en vigilancia activa. Adicionalmente al beneficio de supervivencia, la cirugía redujo el riesgo de metástasis (Bill-Axelson et al., 2014).

Aproximadamente un 15-20% de los pacientes con cáncer de póstata se presentan en el momento del diagnóstico en fase avanzada (SEOM, 2017). En el caso de España, un estudio observacional realizado en 25 hospitales a nivel nacional, señaló que en el momento del diagnóstico, en torno al 90% de los pacientes con CaP están en estadio localizado, el 6,3% en localmente avanzado y el 3,7% en estadio avanzado (Cózar et al., 2012). La radioterapia y la terapia hormonal son el tratamiento recomendado en el CaP en estadio III, debido a que se demostró que esta combinación prolonga la vida más que la radioterapia sola (Denham et al., 2011; Hanks et al., 2003). Según un ensayo clínico reciente, agregar terapia de deprivación androgénica a la radioterapia, ayuda a vivir más tiempo a los hombres que experimentan una recurrencia local después de la cirugía (Shipley et al., 2017).

En el cáncer de próstata avanzado (estadio IV), la terapia hormonal es el tratamiento recomendado. La cirugía y la radioterapia pueden ayudar a disminuir los síntomas causados por el tumor. La enfermedad resistente a la castración puede desarrollarse durante la terapia hormonal. Esta es una condición en la que el cáncer que está combatiéndose con hormonas comienza a ser resistente a este tipo de tratamiento. Los pacientes que presentan resistencia a los tratamientos de castración, deberían continuar con la deprivación androgénica. Estos pacientes son candidatos a recibir tratamiento hormonal adicional, que incluye los antiandrógenos (como la enzalutamida<sup>20</sup>, que ha resultado más eficaz que la bicalutamida<sup>13,14</sup>) (SEOM, 2017), los corticosteroides, los estrógenos y los inhibidores de la CYP17 (bloqueadores de una enzima fundamental en la formación de andrógenos).

Desde 2010, se ha producido un cambio fundamental en el panorama del tratamiento CPRCm con la llegada de la inmunoterapia (sipuleucel-T<sup>22</sup> (sip-T<sup>22</sup>)), agentes dirigidos a la señalización androgénica (acetato de abiraterona<sup>15</sup> y enzalutamida<sup>20</sup>) y un radiofármaco dirigido a los huesos (radio-223<sup>21</sup> dicloruro), que extiende la supervivencia cuando se utiliza antes o después de la quimioterapia con docetaxel<sup>16-19</sup> (de Bono et al., 2010).

Son importantes los hallazgos encontrados en el incremento de la supervivencia global en este tipo de pacientes (todos aumentaron respecto al grupo control). Una muestra de ello podemos observarla en los resultados clínicos entre los pacientes con CPRCm no visceral que recibieron inmunoterapia con sip-T<sup>22</sup>, en donde la mediana de la supervivencia global fue de 25,8 versus 21,7 meses en el grupo placebo (Kantoff et al., 2010). Asimismo, en pacientes con CPRCm que recibieron terapia con acetato de abiraterona<sup>15</sup> y prednisona<sup>24</sup> antes y después de la quimioterapia, reflejaron resultados en SG de 34,7 frente a 30,3 del grupo control antes de quimioterapia y de 14,8 frente a 10,9 meses después de la quimioterapia (de Bono et al., 2011; Ryan et al., 2015). En los pacientes que recibieron enzalutamida<sup>20</sup> se observaron resultados en la SG de 32,4 frente a 30,2 meses antes de quimioterapia y 18,4 frente a 13,6 meses posterior a la quimioterapia (Beer et al., 2014; Scher et al., 2012) y los pacientes que recibieron dicloruro de radio-223<sup>21</sup> tuvieron una SG de 14,4 vs 11,3 meses antes de quimioterapia y de 16,1 vs. 11,5 meses después de la quimioterapia (Hoskin et al., 2014). Se descubrió que la terapia citotóxica adicional con cabazitaxel<sup>27</sup> prolonga la SG (15,1 frente a 12,7 meses) en los hombres cuyo CPRCm había progresado después del tratamiento con docetaxel<sup>16-19</sup>, en comparación con el estándar paliativo anterior de mitoxantrona<sup>23</sup> (de Bono et al., 2010).

En resumen, la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata depende en gran medida de la extensión y grado histológico del tumor, así como de la edad del paciente. Los hallazgos encontrados en los ensayos clínicos pueden ayudar a los profesionales sanitarios a definir mejor los riesgos y beneficios de los distintos tratamientos disponibles. Sin embargo, para valorar

el beneficio clínico global de las terapias, se debe abordar también su sintomatología, así como los resultados percibidos por los pacientes, que repercuten en su calidad de vida, los cuales analizaremos a continuación.

#### **4.5. LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA**

Los avances en oncología han permitido que muchos pacientes con cáncer de próstata vivan más tiempo. Sin embargo, los objetivos no se limitan a mejorar los resultados clínicos, sino que abarcan también los aspectos físicos, emocionales y sociales del paciente. Así, junto al manejo terapéutico, en los estudios también se evalúan y consideran componentes de bienestar global y calidad de vida específica relacionada con la enfermedad y el tratamiento.

##### **4.5.1. Impacto general de la enfermedad en el paciente**

Como ya hemos comentado, por lo general el cáncer de próstata progresa lentamente, de modo que muchos pacientes pueden vivir durante décadas sin síntomas y sin requerir tratamiento. Sin embargo, la enfermedad puede impactar profundamente en la calidad de vida de quienes la padecen, causando problemas físicos, como disfunción sexual, incontinencia urinaria y/o trastornos intestinales por extensión del cáncer o como efecto secundario de los tratamientos (quirúrgico, radioterápico u hormonal), además de afectaciones psicológicas, como ansiedad y depresión (Gómez et al., 2009; Downing et al., 2016).

Por otra parte, los pacientes que padecen cáncer de próstata, al igual que en otros tipos de tumores, sufren enfermedades crónicas adicionales. Entre las más comunes, se encuentran la artritis, enfermedades cardíacas, diabetes, asma y osteoporosis (Bourke et al., 2015), lo que incide directamente en el pronóstico de supervivencia de estos pacientes.

Los hombres con cáncer de próstata con frecuencia tienen dificultades que van más allá de sus necesidades en atención médica, tales como necesidades emocionales, sociales, financieras y familiares, que a su vez afectan a su calidad de vida. Asimismo, estas circunstancias tienen un efecto directo en aquellas personas que acompañan al paciente y que se responsabilizan de su cuidado. Por todo ello, para la toma de decisiones, resulta clave la identificación y comprensión de cada una de las consecuencias de la enfermedad y de los tratamientos. El paciente debe conocer toda la información necesaria por parte de los profesionales sanitarios, para que le ayude a comprender cómo la enfermedad y el tratamiento pueden interferir tanto en su calidad de vida como en la de sus familiares.

##### **4.5.2. Efectos secundarios de los tratamientos del CaP**

Existe un rango muy amplio de efectos secundarios de los tratamientos del CaP, atribuibles a los períodos en los que se evalúa la toxicidad, a las diferencias en edad o función antes del tratamiento, así como al tipo de tratamiento aplicado. Según estudios publicados y la práctica clínica, el patrón que se observa de forma más consistente en el manejo de CaP localizado indica que la cirugía (prostatectomía) es la opción terapéutica con mayor riesgo de impotencia e incontinencia urinaria; la radioterapia externa es la que presenta un mayor riesgo de problemas intestinales; y la braquiterapia la que tiene un mayor riesgo de síntomas urinarios de irritación y obstrucción (MSSSI, 2007). En el manejo del CaP avanzado y metastásico, las terapias hormonales, a pesar de los beneficios clínicos demostrados, están asociadas a una serie de efectos secundarios, entre los que destacan un aumento del riesgo cardiovascular y de osteoporosis, disfunción sexual, fatiga y anemia (Bourke et al., 2015). En el caso de la quimioterapia, el efecto secundario más importante es el descenso en el recuento de glóbulos blancos, causante de una mayor susceptibilidad a las infecciones (SEOM, 2017).

Como hemos mencionado anteriormente, la evaluación del impacto de los tratamientos en el CaP va mucho más allá de los efectos secundarios que pueden ocasionar en el paciente, e incluye una consideración de la salud y bienestar global. Y quién mejor que el propio paciente para evaluar el impacto de los tratamientos en su calidad de vida. De ahí, la creciente importancia de capturar la perspectiva de los pacientes sobre cómo el cáncer de próstata afecta a su vida cotidiana. Al menos una quinta parte de los ensayos clínicos en CaP evalúan los PRO (Efficace et al., 2014), lo que permite a los decisores sanitarios y a los médicos, poder realizar una evaluación crítica de los resultados obtenidos y tomar las decisiones más acertadas de acuerdo a las condiciones, beneficios clínicos, necesidades y preferencias de cada paciente.

A pesar de que muchos estudios demuestran que el paciente oncológico prefiere cualquier tratamiento a la sensación de que “no se hace nada” o que acepta tratamientos muy agresivos aún con bajas expectativas de beneficios, cada vez más se empieza a disponer de resultados que apuntan a una elección por parte del paciente más orientada a su calidad de vida. Por ejemplo, en un estudio con pacientes con CaP localizado (adecuadamente informados), el 75% elegía ciclos de radioterapia a dosis inferiores, apostando por una mejora en su calidad de vida (van Tol-Geerdink et al., 2006).

#### **4.5.3. Resultados reportados/percibidos por los pacientes, en función del tratamiento y el estadio**

A continuación, ofrecemos algunas pinceladas de hallazgos encontrados en estudios de medición de los PRO en el tratamiento del CaP localizado y avanzado/metastásico, así como en la fase paliativa de la enfermedad.

##### **4.5.3.1. PRO en el tratamiento del CaP localizado**

En el tratamiento del cáncer de próstata localizado, tanto la cirugía como la radioterapia han obtenido resultados muy positivos en el control a largo plazo del tumor y supervivencia del paciente. Sin embargo, ambos tratamientos están asociados a importantes efectos secundarios, concretamente incontinencia urinaria e impotencia sexual, que merman sustancialmente la calidad de vida de los pacientes (Banerji et al., 2017). Por ello, son numerosos los estudios realizados para medir la CVRS a corto y largo plazo de los pacientes con CaP localizado.

Entre los estudios enfocados a la medición de los **resultados en el corto/medio plazo**, podemos citar varios ejemplos destacados. Según un estudio estadounidense que evaluó la CVRS en hombres con enfermedad localizada, desde el pretratamiento hasta los 24 meses, la función sexual era un problema para el 43% de los pacientes sometidos a cirugía, el 37% de los tratados con radioterapia externa y el 30% de los que recibieron radioterapia interna (o braquiterapia). Los problemas urinarios fueron reportados por el 7% de los pacientes quirúrgicos, el 11% del grupo con radioterapia y el 16% del grupo con braquiterapia (Sanda et al., 2009). En esta misma línea apuntan los resultados de un estudio realizado en Australia, según el cual los hombres en todos los grupos de tratamiento localizado tenían una función sexual peor que la población de control a 1, 2 y 3 años. Asimismo, todos los grupos de tratamiento informaron una mayor “molestia” urinaria (Smith et al., 2009).

Por otro lado, según un estudio realizado en 5 países europeos (Alemania, Francia, España, Italia y Suecia), en 672 pacientes, el CaP puede tener un impacto sustancial en la CVRS en pacientes con bajo/moderado riesgo de progresión, en el primer año de tratamiento. En base al cuestionario QLQ-C30, el estado global de salud disminuyó significativamente en el mes 3. Las dimensiones de función física, función social, roles y fatiga, mostraron un deterioro significativo a los 3 y 12 meses (Selli et al., 2014).

Otro estudio reciente, realizado en Australia en 1.643 pacientes tratados con observación vigilada, prostatectomía radical y radioterapia externa en combinación con hormonas, encontró que, tras 6 y 12 meses del tratamiento, los resultados informados por los pacientes en patrones de gravedad, recuperación y disminución de la función urinaria, intestinal y sexual difirieron entre los tres grupos. De los tres tratamientos, la prostatectomía tuvo el mayor efecto negativo sobre la función sexual y la continencia urinaria, y aunque hubo cierta recuperación, estos resultados se mantuvieron peores en el grupo de prostatectomía que en los otros grupos a lo largo del ensayo (Donovan et al., 2016). De igual forma, en un estudio realizado en 907 pacientes del Reino Unido, los resultados a los 4 años de tratamiento mostraron incontinencia urinaria persistente para el tratamiento con cirugía y más síntomas urinarios obstructivos para los pacientes que recibieron radioterapia. Con el uso de radioterapia moderna, el deterioro de la función intestinal se observó con menos frecuencia. La función sexual se vio fuertemente afectada en todos los grupos, pero fue significativamente menor para el grupo de pacientes que recibieron radioterapia (Zelefsky et al., 2016).

En el caso de España, un estudio prospectivo de seguimiento realizado con 771 pacientes tratados con prostatectomía, radioterapia externa y braquiterapia evidenció que a los 3 años de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de tratamiento, medidos a través de dos cuestionarios genéricos (SF-36 y FACT). Sin embargo, destacan los efectos secundarios de la prostatectomía radical retropúbica sobre la función sexual que persisten hasta los 3 años, medidos con los cuestionarios específicos IPSS, IIEF y EPIC. Los resultados observados en EPIC sexual en el grupo de prostatectomía fueron de media 33,2 vs. 42,9 y 47,1 en radioterapia externa ( $p=0,013$ ) y braquiterapia ( $p<0,001$ ), respectivamente (MSSSI, 2007).

Otro estudio realizado recientemente en España con el objetivo de comprobar las diferencias en calidad de vida e información de pacientes con cáncer de próstata según el tratamiento y grupo de riesgo ( $n=176$ ), observó que la calidad de vida estaba más deteriorada en las escalas física, de rol, social y sexual en el grupo de riesgo avanzado y los tratados con hormonoterapia. Igualmente, observaron que la prostatectomía era la que producía más problemas urinarios, y los tratamientos combinados mayor sintomatología hormonal. Los tratados con radioterapia consideraban la información más útil y se sentían más informados sobre la enfermedad, pruebas médicas y tratamientos que los que recibían tratamiento hormonal y estaban más satisfechos que los intervenidos con prostatectomía (Oraá-Taberner et al., 2017).

Por otra parte, también merece la pena comentar los resultados obtenidos en una revisión sistemática, donde la calidad de vida a corto plazo reportada por los pacientes con CaP en estadios tempranos con observación vigilada resultó en niveles buenos y no se evidenció un impacto negativo a nivel psicológico. Sin embargo, los autores manifiestan que, para poder ser concluyentes, se requiere un seguimiento a largo plazo de los resultados (Bellardita et al., 2015).

En cuanto a los **resultados a largo plazo en el CaP localizado**, cabe destacar una revisión sistemática que se llevó a cabo recientemente, la cual revela que, a pesar del creciente número de publicaciones que estudian la CVRS y los síntomas específicos de la enfermedad, sólo se dispone de un número limitado de publicaciones centradas en los supervivientes a largo plazo. Esta revisión expone la heterogeneidad de los estudios en términos del momento del diagnóstico, grupos de intervención e instrumentos de medición utilizados, lo que dificulta la comparación de los resultados de las distintas alternativas terapéuticas (Adam et al., 2018).

Entre los estudios publicados, podemos mencionar el caso de un estudio observacional realizado en Inglaterra, a través de una encuesta a 1.250 hombres con CaP, realizada entre 1 y 5 años después del diagnóstico. Según este trabajo, el 38,5% de los encuestados reportaron algún grado de fuga urinaria, el 12,9% reportaron dificultad para controlar las funciones intestinales y el 58,4% informaron que no podían tener una erección. La fuga urinaria se asoció de manera

significativa con las puntuaciones más bajas de CVRS, mientras que la disfunción eréctil, aunque común, no tuvo un impacto significativo en la CVRS (Glaser et al., 2013).

Asimismo, un estudio realizado en Irlanda evaluó resultados en supervivientes al CaP localizado tras entre 2 y 18 años del diagnóstico, medidos a través del QLQ-C30 y el QLA-PR25, en función del tratamiento aplicado. Aunque la CVRS de los pacientes tratados con las distintas opciones no fue estadísticamente diferente, sí hubo diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en síntomas generales (fatiga, dolor, disnea, pérdida de apetito, constipado, diarrea y dificultades financieras) y específicos (sexuales, urinarios, intestinales). La fatiga y el insomnio resultaron elevados en todos los grupos de tratamiento (Drummond et al., 2015).

También cabe destacar un estudio realizado en el Reino Unido a partir de una cohorte de 82.429 pacientes con CaP tratados aleatoriamente con prostatectomía, radioterapia u observación activa, tras 10 años de seguimiento. Los resultados apuntan a que los pacientes a quienes se les había retirado la próstata mediante cirugía eran los que presentaban más problemas residuales, como impotencia e incontinencia (Hamdy et al., 2016).

Finalmente, en España, se realizó un estudio observacional en 704 pacientes con CaP localizado y riesgo bajo/moderado de progresión, con un seguimiento a 5 años, utilizando el cuestionario EPIC. El impacto en la CVRS de la braquiterapia se limitó al dominio urinario, mostrando un cambio en la puntuación a los cinco años de -12 (IC 95%: -15; -9) y en la incontinencia de -5,3 (IC 95%: -7,5; -3,1). En comparación con la braquiterapia, la prostatectomía radical obtuvo un resultado 3,3 puntos mejor en el ámbito irritativo-obstrutivo, pero 17,1 puntos peor en incontinencia. Se observó deterioro sexual en los grupos con prostatectomía radical (-19,1) y radioterapia externa (-7,5) (Ferrer et al., 2013).

#### **4.5.3.2. PRO en el tratamiento del CaP localmente avanzado/metastásico**

Pese al creciente interés en conocer la perspectiva del paciente, los estudios publicados que evalúan el impacto de los tratamientos en la calidad de vida de los pacientes con CaP localmente avanzado son escasos, pero apuntan a que mejoran la CVRS. Podemos resaltar los siguientes trabajos.

Un estudio observacional realizado en España, en una cohorte de 601 pacientes con CaP localmente avanzado o metastásico, utilizando los cuestionarios PROSQoLI, EuroQoL-5D-5L y HADS (para medir la ansiedad/depresión), se observó que la sintomatología urinaria fue la más frecuente, disminuyendo significativamente al cabo de un año ( $p < 0,05$ ). Los problemas urinarios y el cansancio, fueron las dimensiones más afectadas y el dolor/malestar la dimensión presente en más pacientes (65,3%), mientras que la presencia de ansiedad/depresión fue baja. La astenia y el dolor fueron dos de los factores más relacionados con una peor calidad de vida (López-Calderero et al., 2017).

Por su parte, según otro estudio observacional realizado en 280 pacientes con CaP refractario a hormonas (en Australia, Canadá, Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y EEUU), basado en los resultados de los cuestionarios EORTC QLQ C30, FACT-P y el índice EQ-5D, observó que los resultados fueron más bajos en las visitas de 3, 6 y 9 meses ( $p < 0,05$ ). Los datos reflejan que los pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas experimentan un deterioro rápido y significativo en la CVRS. Los dominios que no alcanzaron significación estadística fueron el funcionamiento cognitivo, el insomnio, la diarrea y las dificultades financieras (Sullivan et al., 2007).

Continuando con el CPRC, cuyas opciones de tratamiento han evolucionado considerablemente durante la última década (con los agentes no citotóxicos, acetato de abiraterona<sup>15</sup> más prednisona<sup>24</sup>, enzalutamida<sup>20</sup>, dicloruro de radio-223<sup>21</sup> y sip-T<sup>22</sup>), además de los beneficios clínicos en super-

vivencia y control de la enfermedad, hay evidencia acerca de la mejoría que producen en CVRS y en términos de dolor. Sin embargo, todavía se carece de comparaciones directas entre tratamientos.

A este respecto, según una revisión de literatura de ensayos clínicos con 50 o más pacientes publicada en 2016, los pacientes tratados con abiraterona más prednisona<sup>24</sup>, con enzalutamida<sup>20</sup>, con radio-223<sup>21</sup> y con sip-T<sup>22</sup> reflejaron una variedad de niveles de mejora en la calidad de vida respecto a sus respectivos comparadores, mientras que en otros tratamientos (mitoxantrona<sup>23</sup>, fosfato de estramustina<sup>33</sup> y docetaxel<sup>16-19</sup> y cabazitaxel<sup>27</sup>) no se observaron resultados clínicamente relevantes en CVRS o el manejo del dolor (Nussbaum et al., 2016). El tratamiento hormonal oral, como la abiraterona<sup>15</sup> en combinación con prednisona<sup>24</sup> o la enzalutamida<sup>20</sup>, ofrecen una media de retraso en el deterioro de la CRVS (FACT-P puntuación global) de 4 y 6 meses respectivamente, frente a sus comparadores. La media en el retraso en la intensificación del dolor (BPI-SF) fue de 8 y 6 meses, para abiraterona<sup>15</sup> y enzalutamida<sup>20</sup> respectivamente. A parte de los retrasos en los síntomas relacionados con la progresión de la enfermedad, se observó que estos dos agentes se asocian a un retraso en la aplicación de quimioterapia, atrasando así las toxicidades que implica esta alternativa. Para los pacientes con síntomas óseos producidos por la condición metastásica, el radio-223<sup>21</sup> resultó beneficioso en la mejora de la CVRS (Nussbaum et al., 2016).

#### 4.5.3.3. PRO en la fase paliativa

El objetivo prioritario del tratamiento paliativo es mantener la calidad de vida y la sensación de bienestar. En pacientes oncológicos en fase paliativa, los aspectos más relacionados con la calidad de vida son la fatiga y el dolor, seguidos de la ansiedad, el estado de ánimo y el miedo (Fernández et al., 2006).

El CaP avanzado frecuentemente ocasiona metástasis ósea, lo cual tiene un impacto importante en la CVRS de los pacientes, pudiendo ocasionar dolor, compresión de la médula espinal, fracturas patológicas e hipercalcemia (Weinfurt et al., 2005). Asimismo, la edad es un factor determinante, ya que los pacientes de mayor edad tienden a sufrir osteoporosis y, por consiguiente, fracturas, un riesgo que aumenta con la deprivación androgénica. La experiencia clínica sugiere un efecto potencialmente significativo de eventos esqueléticos (ERE) en la CVRS. Los ERE pueden afectar el bienestar físico general de los pacientes y a la capacidad de realizar las funciones básicas de la vida diaria. Sin embargo, el grado en que los ERE afectan a otros dominios de CVRS está menos claro (Weinfurt et al., 2005).

Los bisfosfonatos<sup>28</sup> pueden ayudar a aliviar el dolor de huesos causado por las metástasis óseas. Además, ayudan a fortalecer los huesos en los pacientes que reciben terapia hormonal y son eficaces en la prevención de complicaciones esqueléticas (dolor, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal y necesidad de cirugía o radioterapia sobre el hueso), en pacientes con CaP resistente a castración con metástasis óseas. En este grupo de medicamentos, denosumab<sup>29,30</sup> mostró que puede retrasar los eventos asociados al daño en los huesos debido a las metástasis, mejor que el ácido zoledrónico<sup>28</sup>, si bien algunos de sus efectos secundarios podrían presentarse con mayor frecuencia (SEOM, 2017).

Finalmente, existen medicamentos contra el dolor o analgésicos (desde la aspirina hasta los opiodes) que, en combinación con los tratamientos específicos del tumor (hormonoterapia y quimioterapia), mejoran los síntomas asociados a la enfermedad (SEOM, 2017).

#### 4.5.4. Aspectos psicológicos que impactan en la calidad de vida del paciente con CaP

El diagnóstico del cáncer de próstata produce importantes problemas psicosociales que afectan al bienestar físico y psicológico del paciente y su familia. Los pacientes experimentan una



serie de eventos estresantes que les suponen un riesgo potencial de desajuste emocional. Así, el diagnóstico de la enfermedad puede producir miedo, ansiedad o ira, que pueden acabar produciendo trastornos depresivos y/o de ansiedad (Downing et al., 2016; Korfage et al., 2006; Sharp et al., 2015; Watts et al., 2014).

Distintos estudios han analizado la perspectiva psicológica del cáncer de próstata. Por ejemplo, según un meta-análisis realizado en el Reino Unido (n=4.494), el 17% de los hombres en proceso diagnóstico estaban deprimidos (el 15% durante el tratamiento y el 18% en la fase post-tratamiento). Por su parte, el 27%, 15% y 18% de los hombres antes, durante y después del tratamiento tenían ansiedad (Watts et al., 2014). Asimismo, según otro estudio, en pacientes con castración médica o quirúrgica existe hasta un 26% de riesgo de incidencia de enfermedad psiquiátrica (depresión, demencia, ansiedad, insomnio, psicosis) (Bourke et al., 2015).

En este tipo de tumores, las poblaciones especialmente vulnerables son las personas jóvenes, casadas y aquellas cuya enfermedad está avanzada. En este sentido, los menores de 65 años presentan mayor ansiedad y mayores dificultades y necesidades relacionadas con la sexualidad. Los pacientes en estadios avanzados presentan una mayor depresión y comorbilidad, además de tener más problemas sexuales producidos por la enfermedad y los tratamientos hormonales (Taberner et al., 2013).

A este respecto, en España, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) realizó un estudio para identificar las necesidades y expectativas de los pacientes con CaP, incluyendo la perspectiva de familiares y cuidadores. Encontraron que las necesidades de apoyo psicosocial aparecen más a menudo cuando el paciente sufre un cambio en su rol a nivel familiar y laboral, afectando además a su actividad social. Tanto la enfermedad como los tratamientos impactan en la condición física y producen consecuencias emocionales. Los síntomas recuerdan la condición de "paciente" pero también lo hacen las secuelas. Además, se detectaron más y mayores necesidades insatisfechas en pacientes mayores que carecen de sistemas de apoyo familiar y social (solos, sin hijos cerca) y tienen menos oportunidades de resiliencia. En presencia de una pareja, el paciente se puede sentir más respaldado en el manejo de la carga emocional, pero también genera mayores inquietudes con respecto a las secuelas que afectan a la sexualidad (GEPAC, 2017).

A nivel internacional, destaca el estudio LAPCD (*The life after prostate cancer diagnosis*) realizado en el Reino Unido a una población de aproximadamente 70.000 pacientes con CaP (entre 18 y 42 meses tras el diagnóstico). Los resultados sugieren que las áreas de mayor necesidad son los problemas psicológicos y los problemas relacionados con la sexualidad y el manejo de los síntomas urinarios persistentes. Las necesidades no satisfechas se relacionan con cambios en los sentimientos y las relaciones sexuales, las preocupaciones sobre otras personas importantes y los temores de una recurrencia (Downing et al., 2016).

#### 4.6. CONCLUSIONES

**Padecer cáncer de próstata tiene importantes consecuencias físicas, psicosociales y sociales.** El diagnóstico de la enfermedad suele ser un duro golpe emocional para el paciente y su familia. Aunque los pacientes pueden vivir durante décadas sin síntomas, la enfermedad y su tratamiento pueden ocasionar problemas físicos, como disfunción sexual, incontinencia urinaria o trastornos digestivos, además de trastornos de depresión y ansiedad.

**El de próstata es uno de los tumores con mayor tasa de supervivencia. Aproximadamente un 85% de los pacientes que sufren un cáncer de próstata en España sobreviven más de 5 años.** Este pronóstico ha mejorado considerablemente en la última década, gracias a la generalización del uso del test del PSA y la mejora en los tratamientos. Sin embargo, el pronóstico

clínico, así como la elección de las alternativas terapéuticas, dependerá de la extensión y grado histológico del tumor, así como de la esperanza de vida y el estado de salud del paciente.

**Cuando el cáncer de próstata está localizado, y los pacientes presentan una esperanza de vida de al menos 10 años, por lo general se puede curar, presentando una mayor probabilidad de morir a causa de otras enfermedades.** En estos casos, tanto la cirugía (prostatectomía) como la radioterapia externa han obtenido resultados muy positivos en el control del tumor a largo plazo. Sin embargo, presentan efectos secundarios importantes. La cirugía es la opción terapéutica con mayor riesgo de impotencia e incontinencia urinaria, consecuencias que merman sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, especialmente si son menores de 65 años. La radioterapia externa es la opción con mayor riesgo de problemas intestinales y la braquiterapia tiene un riesgo mayor de sufrir síntomas urinarios de irritación y obstrucción.

Por su parte, **cuando el CaP se encuentra en una fase avanzada, lo que ocurre en el 15-20% de los casos diagnosticados, existen distintas opciones de tratamiento. La radioterapia y la terapia hormonal son el tratamiento generalmente recomendado en el estadio III, mientras que en el estadio IV predomina la terapia hormonal.** El tratamiento activo con agentes no citotóxicos, acetato de abiraterona<sup>15</sup> más prednisona<sup>24</sup>, enzalutamida<sup>20</sup>, dicloruro de radio-223<sup>21</sup> y sip-T<sup>22</sup>, además de mejoras en términos de supervivencia y control de la enfermedad, se asocia con una mejora de la CVRS de los pacientes. Sin embargo, también están asociados a eventos adversos, como un aumento del riesgo cardiovascular y de osteoporosis, disfunción sexual, fatiga y anemia.

En general, ha habido un interés creciente por introducir la perspectiva del paciente en las decisiones, y cada vez son más los estudios que buscan identificar y medir los PRO en función del estadio del tumor y el tipo de tratamiento aplicado. **Independientemente de la fase de la enfermedad, la CVRS de los pacientes resulta un elemento muy importante a la hora de decantarse por uno u otro tratamiento.**

**Así, a la hora de elaborar intervenciones dirigidas a los pacientes con cáncer de próstata, más allá de atender exclusivamente a los beneficios clínicos, debe tenerse en cuenta el impacto que se producirá sobre la salud y bienestar del paciente a corto y largo plazo.** En la **toma de decisiones compartidas**, el paciente debe ser informado de manera precisa sobre los beneficios y riesgos de cada opción, así como de los efectos adversos y posibles secuelas a lo largo de todo el proceso de la enfermedad, **considerando sus preferencias en la toma de decisiones.**

**Agradecimientos:** los autores de este capítulo agradecen a Jhon G. Galindo su colaboración en la realización del anexo que contiene el resumen de ensayos clínicos en el tratamiento del CaP.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., and de Haes, J.C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 85, 365–376.

Adam, S., Feller, A., Rohrmann, S., and Arndt, V. (2018). Health-related quality of life among long-term ( $\geq 5$  years) prostate cancer survivors by primary intervention: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes* 16, 22.

Allemani, C., Weir, H.K., Carreira, H., Harewood, R., Spika, D., Wang, X.-S., Bannon, F., Ahn, J.V., Johnson, C.J., Bonaventure, A., et al. (2015). Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet* 385, 977–1010.

Angelis, R.D., Sant, M., Coleman, M.P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., Trama, A., Visser, O., Brenner, H., Ardanaz, E., et al. (2014). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCA-RE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology* 15, 23–34.

ASCO (2018a). Etapas del cáncer de próstata. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-agnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>

ASCO (2018b). Advances in Cancer Treatment. Disponible en: <https://www.asco.org/research-progress/reports-studies/clinical-cancer-advances-2018/advances-cancer-treatment>

Banerji, J.S., Hurwitz, L.M., Cullen, J., Wolff, E.M., Levie, K.E., Rosner, I.L., Brand, T.C., L'Esperance, J.O., Sterbis, J.R., and Porter, C.R. (2017). A prospective study of health-related quality-of-life outcomes for patients with low-risk prostate cancer managed by active surveillance or radiation therapy. *Urol. Oncol.* 35, 234–242.

Beer, T.M., Armstrong, A.J., Rathkopf, D.E., Loriot, Y., Sternberg, C.N., Higano, C.S., Iversen, P., Bhattacharya, S., Carles, J., Chowdhury, S., et al. (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 371, 424–433.

Beer, T.M., Miller, K., Tombal, B., Cella, D., Phung, D., Holmstrom, S., Ivanescu, C., Skaltsa, K., and Naidoo, S. (2017). The association between health-related quality-of-life scores and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: Exploratory analyses of AFFIRM and PREVAIL studies. *European Journal of Cancer* 87, 21–29.

Bellardita, L., Valdagni, R., van den Bergh, R., Randsdorp, H., Repetto, C., Venderbos, L.D.F., Lane, J.A., and Korfage, I.J. (2015). How Does Active Surveillance for Prostate Cancer Affect Quality of Life? A Systematic Review. *European Urology* 67, 637–645.

Bergman, J., y Laviana, A. (2014). Quality-of-life assessment tools for men with prostate cancer. *Nature Reviews. Urology*; London 11, 352–359.

Beyer, D.C. (2003). Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 13, 158–165.

Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Rider, J.R., Taari, K., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S.-O., Spångberg, A., et al. (2014). Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 370, 932–942.

Blumenthal, G.M., Kluetz, P.G., Schneider, J., Goldberg, K.B., McKee, A.E., and Pazdur, R. (2017). Oncology Drug Approvals: Evaluating Endpoints and Evidence in an Era of Breakthrough Therapies. *Oncologist* 22, 762–767.

de Bono, J.S., Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J.-P., Kocak, I., Gravis, G., Bodrogi, I., Mackenzie, M.J., Shen, L., et al. (2010). Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376, 1147–1154.

---

de Bono, J.S., Logothetis, C.J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K.N., Jones, R.J., Goodman, O.B., Saad, F., et al. (2011). Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 364, 1995–2005. Bourke, L., Boorjian, S.A., Briganti, A., Klotz, L., Mucci, L., Resnick, M.J., Rosario, D.J., Skolarus, T.A., and Penson, D.F. (2015). Survivorship and improving quality of life in men with prostate cancer. *Eur. Urol.* 68, 374–383.

---

Bruner, D.W., Bryan, C.J., Aaronson, N., Blackmore, C.C., Brundage, M., Cella, D., Ganz, P.A., Gotay, C., Hinds, P.S., Kornblith, A.B., et al. (2007). Issues and Challenges With Integrating Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials Supported by the National Cancer Institute–Sponsored Clinical Trials Networks. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 5051–5057.

---

Campà, J., Mar-Barrutia, G., Extramiana, J., Arróspide, A., and Mar, J. (2016). Advanced prostate cancer survival in Spain according to the Gleason score, age and stage. *Actas Urol Esp* 40, 499–506.

---

Cassinello, J., Arranz, J.Á., Piulats, J.M., Sánchez, A., Pérez-Valderrama, B., Mellado, B., Climent, M.Á., Olmos, D., Carles, J., and Lázaro, M. (2018). SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol* 20, 57–68.

---

Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S.B., Winicour, P., Brannon, J., et al. (1993). The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 11, 570–579.

---

Cózar, J.M., Miñana, B., Gómez-Veiga, F., Rodríguez-Antolín, A., Villavicencio, H., Cantalapiedra, A., and Pedrosa, E. (2012). Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU International* 110, E701–E706.

---

Cunillera, O., Tresserras, R., Rajmil, L., Vilagut, G., Brugulat, P., Herdman, M., Mompart, A., Medina, A., Pardo, Y., Alonso, J., et al. (2010). Discriminative capacity of the EQ-5D, SF-6D, and SF-12 as measures of health status in population health survey. *Qual Life Res* 19, 853–864.

---

Denham, J.W., Steigler, A., Lamb, D.S., Joseph, D., Turner, S., Matthews, J., Atkinson, C., North, J., Christie, D., Spry, N.A., et al. (2011). Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 12, 451–459.

---

Donovan, J.L., Hamdy, F.C., Lane, J.A., Mason, M., Metcalfe, C., Walsh, E., Blazeby, J.M., Peters, T.J., Holding, P., Bonnington, S., et al. (2016). Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 375, 1425–1437.

---

Downing, A., Wright, P., Wagland, R., Watson, E., Kearney, T., Mottram, R., Allen, M., Cairnduff, V., McSorley, O., Butcher, H., et al. (2016). Life after prostate cancer diagnosis: protocol for a UK-wide patient-reported outcomes study. *BMJ Open* 6.

---

Drummond, F.J., Kinnear, H., O’Leary, E., Donnelly, Gavin, A., and Sharp, L. (2015). Long-term health-related quality of life of prostate cancer survivors varies by primary treatment. Results from the PiCTure (Prostate Cancer Treatment, your experience) study. *Journal of Cancer Survivorship* 9, 361–372.

---

Efficace, F., Feuerstein, M., Fayers, P., Cafaro, V., Eastham, J., Pusic, A., and Blazeby, J. (2014). Patient-reported Outcomes in Randomised Controlled Trials of Prostate Cancer: Methodological Quality and Impact on Clinical Decision Making. *European Urology* 66, 416–427.

---

Ellis, L.M., Bernstein, D.S., Voest, E.E., Berlin, J.D., Sargent, D., Cortazar, P., Garrett-Mayer, E., Herbst, R.S., Lilienbaum, R.C., Sima, C., et al. (2014). American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *JCO* 32, 1277–1280.

---

EMA (2005). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medical products.

---

EMA (2015). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.

---

European Commission (2018). European Cancer Information System. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

---

ESMO (2017). Cancer of the Prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO.

---

FDA (2007). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Biotechnology Law Report 26, 375–386.

Fernández, C., Padierna, C., Amigo, I., Pérez, M., Gracia, J.M., Fernández, R., and Peláez, I. (2006). Calidad de vida informada por pacientes oncológicos paliativos: Relaciones con el informe médico y estado emocional. *Index de Enfermería* 15, 30–34.

Ferrer, M., Guedea, F., Suárez, J.F., de Paula, B., Macías, V., Mariño, A., Hervás, A., Herruzo, I., Ortiz, M.J., Ponce de León, J., et al. (2013). Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5 year follow-up. *Radiotherapy and Oncology* 108, 306–313.

GEPAC (2017). Estudio cancer de próstata GEPAC 2017. Disponible en: [http://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/ESTUDIO\\_PR%93C3%93STATA\\_GEPAC\\_2017.pdf](http://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/ESTUDIO_PR%93C3%93STATA_GEPAC_2017.pdf)

Glaser, A.W., Fraser, L.K., Corner, J., Feltbower, R., Morris, E.J.A., Hartwell, G., and Richards, M. (2013). Patient-reported outcomes of cancer survivors in England 1-5 years after diagnosis: a cross-sectional survey. *BMJ Open*; London 3.

Gómez F., Olmo, C., M, J., Günthner, S., Puyol Pallas, M., Silmi Moyano, Á., Baró Ramos, E., and Rebollo, F.J. (2009). Desarrollo y validación del primer cuestionario español de calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata, basado en la percepción del paciente. *Actas Urológicas Españolas* 33, 623–634.

Gotay, Kawamoto, Bottomley, and Efficace (2008). The Prognostic Significance of Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials.

Hamdy, F.C., Donovan, J.L., Lane, J.A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T.J., Turner, E.L., Martin, R.M., et al. (2016). 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 375, 1415–1424.

Han, M., Partin, A.W., Zahurak, M., Piantadosi, S., Epstein, J.I., and Walsh, P.C. (2003). Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 169, 517–523.

Hanks, G.E., Pajak, T.F., Porter, A., Grignon, D., Brereton, H., Venkatesan, V., Horwitz, E.M., Lawton, C., Rosenthal, S.A., Sandler, H.M., et al. (2003). Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J. Clin. Oncol.* 21, 3972–3978.

Hanson K. (2000). La medición del estado de la salud (Pan American Health Org).

Hoskin, P., Sartor, O., O'Sullivan, J.M., Johannessen, D.C., Helle, S.I., Logue, J., Bottomley, D., Nilsson, S., Vogelzang, N.J., Fang, F., et al. (2014). Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 15, 1397–1406.

ICECaP Working Group (2015). The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). *J Natl Cancer Inst* 107.

Kantoff, P.W., Higano, C.S., Shore, N.D., Berger, E.R., Small, E.J., Penson, D.F., Redfern, C.H., Ferrari, A.C., Dreicer, R., Sims, R.B., et al. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 411–422.

Khuntia, D., Reddy, C.A., Mahadevan, A., Klein, E.A., and Kupelian, P.A. (2004). Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era: what should we expect? *Cancer* 100, 1283–1292.

Kirby, M., Hirst, C., and Crawford, E.D. (2011). Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International Journal of Clinical Practice* 65, 1180–1192.

Korfage, I.J., Essink-Bot, M.-L., Janssens, A.C.J.W., Schröder, F.H., and Koning, H.J. de (2006). Anxiety and depression after prostate cancer diagnosis and treatment: 5-year follow-up. *British Journal of Cancer* 94, 1093–1098.

Krahn, M., Bremner, K., Tomlinson, G., Ritvo, P., Irvine, J., Naglie, G., and Bremner, K.E. (2007). Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. *Quality of Life Research* 16, 509–522.

- Krahn, M.D., Bremner, K.E., Asaria, J., Alibhai, S.M.H., Nam, R., Tomlinson, G., Jewett, M.A.S., Warde, P., and Naglie, G. (2002). The ten-year rule revisited: accuracy of clinicians' estimates of life expectancy in patients with localized prostate cancer. *Urology* 60, 258–263.
- Kuban, D.A., Thames, H.D., Levy, L.B., Horwitz, E.M., Kupelian, P.A., Martinez, A.A., Michalski, J.M., Pisansky, T.M., Sandler, H.M., Shipley, W.U., et al. (2003). Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 915–928.
- Kupelian, P.A., Thakkar, V.V., Khuntia, D., Reddy, C.A., Klein, E.A., and Mahadevan, A. (2005). Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 1463–1468.
- Kyriakopoulos, C.E., y Antonarakis, E.S. (2017). Surrogate end points in early prostate cancer clinical states: ready for implementation? *Ann Transl Med* 5.
- López S. (2000). Salud pública y medicina curativa: objetos de estudio y fronteras disciplinarias. *Salud Pública de México* 42, 88–89.
- López-Calderero, I., Lavalle, L.L.-F., González, E.R., Maisonobe, P., Yuste, E.H., and Jordán, M.S. (2017). Impacto del cáncer de próstata localmente avanzado/metastásico en la calidad de vida. *Actas urológicas españolas: Órgano oficial de difusión de la Asociación Española de Urología* 41, 368–375.
- Martin, N.E., Massey, L., Stowell, C., Bangma, C., Briganti, A., Bill-Axelsson, A., Blute, M., Catto, J., Chen, R.C., D'Amico, A.V., et al. (2015). Defining a Standard Set of Patient-centered Outcomes for Men with Localized Prostate Cancer. *European Urology* 67, 460–467.
- Martín-Ortiz, J.D., Pérez, M.J.S., and Sierra, J.C. (2005). EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER: UNA REVISIÓN. *Revista Colombiana de Psicología* 12.
- Morgans, A.K., van Bommel, A.C.M., Stowell, C., Abraham, J.L., Basch, E., Bekelman, J.E., Berry, D.L., Bossi, A., Davis, I.D., de Reijke, T.M., et al. (2015). Development of a Standardized Set of Patient-centered Outcomes for Advanced Prostate Cancer: An International Effort for a Unified Approach. *European Urology* 68, 891–898.
- Mottet, N., Bellmunt, J., Briers, E., Bolla, M., Cornford, P., De Santis, M., Henry, A., Joniau, S., Lam, T., and Mason, M.D. (2016). EAU-ESTRO-SIOG. Guidelines on prostate cancer.
- Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M.G., De Santis, M., Fossati, N., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S., et al. (2017). EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* 71, 618–629.
- MSSSI (2007). Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado.
- NIH/NIC (2018). Tratamiento del cáncer de próstata (National Institutes of Health, National Cancer Institute).
- Nussbaum, N., George, D.J., Abernethy, A.P., Dolan, C.M., Oestreich, N., Flanders, S., and Dorff, T.B. (2016). Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 19, 111–121.
- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., and Carbone, P.P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 5, 649. OMS (1946). WHO | Constitution of WHO: principles.
- OMS (1946). WHO | Constitution of WHO: principles. Disponible en: <http://www.who.int/about/mission/en/>
- Oraá-Tabernero, Cruzado, Ossola, Martínez, Sánchez-Fuertes, and Martínez-Castellanos (2017). Efectos del tipo de tratamiento y grupo de riesgo en la calidad de vida y la información en pacientes con cáncer de próstata.
- Osoba, D. (2011). Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Ther Adv Med Oncol* 3, 57–71.
- Pascale, M., Azinwi, C.N., Marongiu, B., Pesce, G., Stoffel, F., and Roggero, E. (2017). The outcome of prostate cancer patients treated with curative intent strongly depends on survival after metastatic progression. *BMC Cancer* 17.

Ray, M.E., Bae, K., Hussain, M.H.A., Hanks, G.E., Shipley, W.U., and Sandler, H.M. (2009). Potential Surrogate Endpoints for Prostate Cancer Survival: Analysis of a Phase III Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 101, 228–236.

Rosenbaum, E., Partin, A., and Eisenberger, M.A. (2004). Biochemical Relapse After Primary Treatment for Prostate Cancer: Studies on Natural History and Therapeutic Considerations. *J Natl Compr Canc Netw* 2, 249–256.

Ryan, C.J., Smith, M.R., Fizazi, K., Saad, F., Mulders, P.F.A., Sternberg, C.N., Miller, K., Logothetis, C.J., Shore, N.D., Small, E.J., et al. (2015). Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 16, 152–160.

Sanda, M.G., Dunn, R.L., Michalski, J., Sandler, H.M., Northouse, L., Hembroff, L., Lin, X., Greenfield, T.K., Litwin, M.S., Saigal, C.S., et al. (2009). Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors.

Scher, H.I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M.-E., Sternberg, C.N., Miller, K., de Wit, R., Mulders, P., Chi, K.N., Shore, N.D., et al. (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 367, 1187–1197.

Schmidt, S., Garin, O., Pardo, Y., Valderas, J.M., Alonso, J., Rebollo, P., Rajmil, L., Garcia-Forero, C., and Ferrer, M. (2014). Assessing quality of life in patients with prostate cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments. *Qual Life Res* 23, 2169–2181.

SEFH (2012). Variables utilizadas en los ensayos. Programa MADRE versión 4.0 [http://gruposedtrabajo.sefh.es/genesis/genesis/informebasebeta/\\_informe\\_base.html](http://gruposedtrabajo.sefh.es/genesis/genesis/informebasebeta/_informe_base.html)

Selli, C., Bjartell, A., Burgos, J., Somerville, M., Palacios, J.-M., Benjamin, L., Black, L., and Castro, R. (2014). Burden of Illness in Prostate Cancer Patients with a Low-to-Moderate Risk of Progression: A One-Year, Pan-European Observational Study.

SEOM (2017). Cáncer de próstata [acceso 12 abril 2018]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?showall=&start=0>

Sharp, O'Leary, Kinnear, Gavin, and Drummond (2015). Cancer-related symptoms predict psychological well-being among prostate cancer survivors: results from the PiCTure study.

Shipley, W.U., Seiferheld, W., Lukka, H.R., Major, P.P., Heney, N.M., Grignon, D.J., Sartor, O., Patel, M.P., Bahary, J.-P., Zietman, A.L., et al. (2017). Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 376, 417–428.

Simmons, M.N., Stephenson, A.J., and Klein, E.A. (2007). Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur. Urol.* 51, 1175–1184.

Smith, D.P., King, M.T., Egger, S., Berry, M.P., Stricker, P.D., Cozzi, P., Ward, J., O'Connell, D.L., and Armstrong, B.K. (2009). Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 339, b4817.

Sullivan, P., Mulani, P., Fishman, M., Sleep, D., Sullivan, P.W., and Mulani, P.M. (2007). Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual. Life Res.* 16, 571–575.

Taberner, N.O., Fuentes, M.S., Lentati, G.O., Vélez, E., Cevals, F.J., and del Pino, N. (2013). Eficacia De Las Intervenciones Psicológicas En Hombres Con Cáncer De Próstata. *Psicooncología*; Madrid 10, 339–351.

van Tol-Geerdink, J.J., Stalmeier, P.F.M., van Lin, E.N.J.T., Schimmel, E.C., Huizenga, H., van Daal, W.A.J., and Leer, J.-W. (2006). Do Patients With Localized Prostate Cancer Treatment Really Want More Aggressive Treatment? *Journal of Clinical Oncology* 24, 4581–4586.

Ware, y Sherbourne (1992). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care* 30, 473–483.

Watts, S., Leydon, G., Birch, B., Prescott, P., Lai, L., Eardley, S., and Lewith, G. (2014). Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*; London 4.

Weinfurt, K.P., Li, Y., Castel, L.D., Saad, F., Timbie, J.W., Glendenning, G.A., and Schulman, K.A. (2005). The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 16, 579–584.

---

Widmark, A., Klepp, O., Solberg, A., Damber, J.-E., Angelsen, A., Fransson, P., Lund, J.-Å., Tasdemir, I., Hoyer, M., Wiklund, F., et al. (2009). Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *The Lancet* 373, 301–308.

---

Wild, D., Grove, A., Martin, M., Eremenco, S., McElroy, S., Verjee-Lorenz, A., and Erikson, P. (2005). Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value in Health* 8, 94–104.

---

Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., Gingrich, J.R., Wei, J.T., Gilhooly, P., Grob, B.M., et al. (2012). Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 367, 203–213.

---

Xiao, H., Tan, F., Adunlin, G., Ali, A.A., Goovaerts, P., Gwede, C., and Huang, Y. (2015). Factors Associated with Overall Survival Prostate Cancer in Florida: A Multilevel Analysis. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 26, 266–277.

---

Zelevsky, M.J., Poon, B.Y., Eastham, J., Vickers, A., Pei, X., and Scardino, P.T. (2016). Longitudinal assessment of quality of life after surgery, conformal brachytherapy, and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 118, 85–91.

---







CAPÍTULO

---

**IMPACTO  
LABORAL EN  
LOS PACIENTES  
CON CÁNCER  
DE PRÓSTATA**

---

Luz María Peña Longobardo  
y Juan Oliva Moreno

## 5.1. INTRODUCCIÓN

En los capítulos anteriores se ha tratado sobre los efectos que el cáncer de próstata ocasiona sobre la salud de los individuos que lo padecen. Concretamente, diversos estudios apuntan que dicha patología tumoral no solo afecta negativamente al estado de salud, sino que la calidad de vida y bienestar de las personas afectadas también se ven seriamente perjudicadas. De este modo, las consecuencias que esta enfermedad origina, pueden llegar a apreciarse en la elevada utilización de determinados recursos sanitarios, factor desencadenante de una elevada carga económica asociada a costes de diagnóstico, tratamiento, atención médica y comorbilidades, entre otras. No obstante, esta patología tumoral no solo conlleva una elevada carga económica en términos de recursos sanitarios, sino que los individuos pueden llegar a asumir otras cargas en su entorno social/familiar y en su ámbito profesional. Así, según datos publicados en la encuesta europea de salud y envejecimiento para el año 2015 (*Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe-SHARE*), el 46% de las personas con algún tipo de cáncer consideran que su estado de salud limita la realización de sus tareas profesionales. Para el caso de los pacientes con cáncer de próstata, más del 34% consideran que su enfermedad perjudica seriamente su vida laboral.

Con todo ello, esta patología tumoral, tanto en términos de incidencia como en términos de problemas y efectos sobre la salud y calidad de vida que provoca, ha pasado a considerarse como un problema de salud pública en todo el mundo. Así, para cuantificar el verdadero impacto económico que el cáncer de próstata supone para la sociedad, no solo han de considerarse los recursos estrictamente sanitarios, sino que se ha de tratar de revelar su impacto sobre el ámbito laboral.

El principal objetivo de este capítulo es analizar la influencia que ocasiona la presencia del cáncer de próstata sobre la vida laboral de las personas que lo padecen. Se analizará, por una parte, el impacto laboral que ocasionan estos problemas de salud a través de la identificación del tiempo de trabajo perdido o de problemas ocasionados en ese ámbito. En segundo lugar, se identificarán las valoraciones económicas realizadas en varios estudios sobre las pérdidas laborales asociadas a este tumor. Asimismo, de manera complementaria, revisaremos otros trabajos que, aplicando diversas técnicas económicas, han tratado de revelar el impacto sobre el bienestar que ocasiona el cáncer de próstata, bien ampliando la esfera del impacto social más allá del paciente y tomando en cuenta el papel de las personas cuidadoras, bien introduciendo técnicas de análisis que permitan aproximarnos a la valoración social de la puesta en marcha de programas que reduzcan el riesgo de padecer esta enfermedad.

## 5.2. CONCEPTOS DE COSTE INDIRECTO Y PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD LABORAL

En la literatura tradicional de evaluación económica de intervenciones sanitarias y en el ámbito de los estudios de coste de la enfermedad era habitual la utilización del término "coste indirecto" para referirse a las pérdidas laborales ocasionadas por una enfermedad, lesión o problema de salud. Sin embargo, esta era una concepción limitada del término. En sentido estricto, los costes indirectos podían referirse a la alteración del tiempo empleado por una persona en la esfera del trabajo remunerado, el trabajo no remunerado (o doméstico) y el ocio. En realidad, tanto la alteración del uso habitual del tiempo de trabajo doméstico (trabajo no remunerado) y su productividad, así como la del tiempo de ocio (y su capacidad de disfrute) son elementos susceptibles de ser estimados como pérdidas sociales puesto que se refieren a recursos sociales modificados a consecuencia de un problema de salud que influyen en el bienestar de las personas y de la comunidad. No obstante, la valoración del tiempo de trabajo no remunerado y del tiempo de ocio es infrecuente en la literatura científica, debido a la falta de bases de datos adecuadas para su estimación. Este es el motivo principal por el que, en ocasiones, se ha identificado la parte (pérdidas laborales) por el todo

(coste indirecto). Por esta razón, en los años recientes los investigadores de este campo van tendiendo a sustituir el término de coste indirecto por el empleo preciso del término que refiere al recurso social valorado. En este capítulo nos referiremos estrictamente al concepto de pérdida laboral.

Las pérdidas laborales son consecuencia de alteraciones en el tiempo que dedica un individuo a realizar una tarea laboral remunerada o alteraciones en su capacidad productiva, bien de manera temporal, bien de manera permanente, a consecuencia de una enfermedad o lesión. Las actividades que desempeñamos las personas en el medio laboral se traducen en la creación de bienes y servicios para nuestro uso y disfrute personal o comunitario en sociedad. Por tanto, el tiempo de trabajo y su calidad, son recursos valiosos desde la perspectiva social, de ahí que su pérdida o alteración a consecuencia de muertes prematuras, incapacidades laborales temporales o permanentes, situaciones de "presentismo" o de jubilaciones o retiros prematuros forzados por problemas de salud, deban ser consideradas y valoradas adecuadamente.

Existen dos métodos empleados habitualmente en la valoración de las pérdidas laborales ocasionadas por enfermedades y problemas de salud. El más empleado en la literatura científica es el enfoque del capital humano. Este método está basado en las teorías económicas clásicas (Grossman 1972; Grossman, 2000), las cuales consideran que una medida razonable de la productividad laboral de una persona es la remuneración que recibe a cambio de su trabajo. De este modo, la manera de estimar una pérdida laboral es cuantificar la corriente de rentas salariales que se dejan de percibir si se abandona en un momento dado el mercado de trabajo por causa de un problema de salud hasta su retorno (si es un abandono temporal) o hasta su edad teórica de retiro (si es permanente). El segundo método empleado es el denominado enfoque de los costes de fricción (Koopmanschap y van Ineveld, 1992). Dicho enfoque considera que el único coste laboral que debería tenerse en consideración es aquel en el que se incurriría por reemplazar la ausencia (temporal o definitiva) del trabajador afectado por un problema de salud. En el caso de ausencias de corta duración, también ha de considerarse que la productividad potencialmente perdida podría recuperarse, en parte o totalmente, una vez se reincorpore la persona afectada a su puesto de trabajo o si la empresa o la entidad reorganizara la labor del resto de trabajadores. En el caso de ausencias largas o permanentes del puesto de trabajo puede haber una sustitución de un trabajador por otro. Dicha sustitución sería más factible en sociedades con tasas de desempleo elevadas. En este caso, los costes se reducirían a un período de fricción y se debería valorar como pérdida de producción aquella derivada de la búsqueda y formación de una persona desempleada que sustituyera al trabajador enfermo. Como puede intuirse, ambos métodos parten de asunciones muy distintas y ello se traduce en importantes diferencias en la estimación de resultados (Liljas, 1998; Oliva et al., 2015). No obstante, conviene señalar que la mayoría de los trabajos aplicados a la revelación del impacto económico de una enfermedad que incorporan la dimensión laboral, suelen decantarse por el método del capital humano (el lector podrá comprobar esta afirmación en el apartado 5.3.2). Sin embargo, la discusión sobre la idoneidad en la aplicación de una técnica frente a otra está lejos de resolverse en la literatura científica (Liljas, 1998; Zhang et al., 2011; Nyman, 2012).

En el caso de las pérdidas laborales ocasionadas por algunas enfermedades, como en el caso del cáncer, se ha de añadir la complicación adicional de que los problemas laborales pueden no traducirse en una baja laboral o en una ausencia prolongada del puesto de trabajo, pero sí en cortas ausencias o en una productividad reducida a lo largo de una jornada laboral estándar. Esta última situación, conocida como "presentismo" (por contraposición al término absentismo) es más compleja de analizar, así como de alcanzar la estimación monetaria correspondiente a la alteración que supone la presencia del tumor en una persona que desempeña una actividad laboral. Asimismo, la presencia del cáncer de próstata puede adelantar el momento del retiro o jubilación de la persona que padece esta enfermedad. De nuevo, puede ser com-

plicado determinar si la enfermedad es la causante del retiro prematuro o si la decisión ya estaba tomada por parte del individuo y el diagnóstico de la enfermedad únicamente actúa de elemento catalizador o precipitante. En cualquier caso, estos ejemplos revelan la complejidad del empeño.

A continuación, se revisará la literatura científica existente sobre el tema, previniendo al lector de que las estimaciones realizadas en la mayoría de los trabajos son conservadoras, permitiendo aproximarnos al impacto laboral y social que ocasiona el cáncer de próstata, pero con la premisa de que no podemos pretender que la información contenida en los mismos sea más que esto: una aproximación, imperfecta y que no refleja sino una parte del impacto social de esta enfermedad.

### **5.3. PÉRDIDAS LABORALES Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

El impacto laboral del cáncer, en general, y más particularmente del cáncer de próstata ha sido analizado con menor frecuencia que otras enfermedades, aunque su presencia es creciente en el tiempo. En esta revisión, cabe mencionar dos tipos de trabajos diferenciados. Los primeros trabajos tratan de analizar el impacto laboral que ocasionan estos problemas de salud a través de la identificación del tiempo de trabajo perdido o de problemas ocasionados en el ámbito laboral causados o asociados a la enfermedad (epígrafe 5.3.1). Un segundo tipo de trabajos tratan de cuantificar monetariamente las pérdidas laborales asociadas a este problema (epígrafe 5.3.2).

#### **5.3.1. Impacto laboral asociado al cáncer de próstata**

Como se ha ido mencionando a lo largo del capítulo, existe una considerable literatura reciente sobre el impacto que ocasiona el cáncer en la vida laboral de las personas que lo padecen. Más concretamente, los supervivientes de cáncer tienen un mayor riesgo de estar desempleados (en comparación con la población general), menor probabilidad de volver a ser empleados en caso de perder su empleo y acceden a una situación de jubilación anticipada con mayor frecuencia (Tabla 5.1). De hecho, más de la cuarta parte de la población con cáncer pierde su puesto de trabajo inmediatamente después del diagnóstico y, de aquellos que consiguen mantener su puesto, gran parte de ellos experimentan cambios temporales en los horarios de trabajo, así como en los salarios (especialmente en determinados tipos de cáncer) (Mehnert, 2011).

El tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico resulta ser un factor clave en el impacto laboral de la enfermedad. Así, es precisamente en los 6 meses siguientes a la fecha de su diagnóstico cuando se produce un efecto negativo más marcado sobre la vida laboral (Bradley et al., 2007), mientras que entre los 12 y 18 meses se producen la mayoría de los retornos al trabajo. No obstante, existe una amplia literatura sobre cuáles son los factores determinantes que afectan a la situación laboral de este colectivo. Así, a modo de ejemplo, utilizando una muestra de pacientes con cáncer en Inglaterra, Amir et al., (2007), identificaron que alrededor del 20% de los individuos con diagnóstico de cáncer no consiguen volver a su puesto de trabajo. Además, sostienen que las variables que ayudan a explicar y predecir el retorno al trabajo para pacientes diagnosticados con cáncer son, por un lado, no haber sido sometido a tratamiento con cirugía y, por otro, la duración de la baja por enfermedad. Además, señalan que la duración media de baja por enfermedad en los hombres por motivo de cáncer, en general, es mayor en comparación con las mujeres.

Un elemento a subrayar en relación con la situación laboral de las personas que padecen cáncer es que las mejoras producidas en los tratamientos tienen mayor impacto sobre el número de horas de trabajo perdidas que sobre la probabilidad de tener o no empleo según Farlye et al., (2008). Además, estos autores estiman el impacto que ocasiona sobre la vida laboral una se-

gunda patología tumoral señalando que los supervivientes de cáncer que son posteriormente diagnosticados con otro tumor diferente tienen, en términos medios, entre 7 y 14 horas laborales de absentismo a la semana, mientras que los supervivientes de cáncer que no se les diagnostica nuevamente un segundo tumor tienen una reducción de entre 2 y 3 horas semanales.

Pasando al caso concreto del cáncer de próstata, el impacto que tiene dicho tumor sobre el mercado de trabajo no pasa inadvertido. Aun no siendo muy numerosa la literatura acumulada en este campo, las conclusiones son coincidentes en el sentido de que los hombres afectados por dicha enfermedad ven gravemente resentida su vida laboral. Así, los principales factores que causan ese empeoramiento son las dificultades, tanto físicas como cognitivas, que el tumor de próstata ocasiona. Oberst et al., (2010), analizan este tipo de dificultades a las que los pacientes con cáncer de próstata han de enfrentarse en sus puestos de trabajo después del diagnóstico, a los 12 y a los 18 meses tras el diagnóstico. De este modo, de los 267 pacientes con cáncer de próstata identificados en el estudio, el 29% sufrió dificultades físicas para el desarrollo de su actividad laboral durante los 12 meses posteriores a la fecha del diagnóstico (17% a los 18 meses del diagnóstico). Algo inferior fue el porcentaje de individuos con impedimentos de tipo cognitivo tales como pérdida de concentración y atención en el trabajo, pérdida en la habilidad para el análisis de datos, así como destreza en el aprendizaje en el ámbito laboral: un 12% de los diagnosticados durante los siguientes 12 meses (7% a los 18 meses del diagnóstico).

Con todo, el factor determinante sobre el impacto laboral en pacientes con cáncer de próstata es el estadio en el que se encuentra la enfermedad. Así, de un total de 611 personas que habían sido diagnosticadas de esta enfermedad en los 6 meses previos al estudio, el 21% estaba empleado, el 27% en el caso de aquellos que habían sido diagnosticados en los últimos 6-18 meses, el 19% entre los que se encontraban en remisión y tan solo el 10,5% entre los que se encontraban en estado metastásico (Torvinen et al., 2016). Del mismo modo, los autores estiman en 8,2 días la media de absentismo laboral como consecuencia de la enfermedad si los individuos habían sido diagnosticados en los últimos 6 meses, 5,4 días si habían sido diagnosticados en los últimos 6-18 meses, 4 días si se encontraban en fase de remisión y 12,5 días si padecían metástasis.

Otro de los factores determinantes con efecto sobre la vida laboral de este colectivo es el tipo de tratamiento que reciben una vez diagnosticado el tumor. Así, Bradley et al., (2006) examinan las diferencias en días laborales perdidos entre pacientes con cáncer de próstata con tratamiento de radioterapia y pacientes con la misma enfermedad, pero tratados quirúrgicamente. Los principales resultados que obtienen los autores es que, en términos medios, los hombres con cáncer de próstata pierden 27 días laborales al año. Además, los autores sostienen que el tipo de tratamiento recibido condiciona los días de absentismo laboral. Así, aquellos individuos sometidos a intervención quirúrgica sin tratamiento de radioterapia tuvieron un promedio de 33 días anuales de absentismo laboral, mientras que aquellos con intervención quirúrgica y con tratamiento de radioterapia tuvieron en términos medios 40 días anuales de absentismo laboral. En cambio, los individuos sin intervención quirúrgica y con tratamiento de radioterapia, tuvieron 9,5 días anuales de absentismo.

Estos resultados son congruentes con las conclusiones obtenidas previamente por Bradley et al., (2005b), donde combinando diferentes fuentes de información de individuos con cáncer de próstata en Estados Unidos y utilizando un horizonte temporal de un año, analizan las tasas de participación laboral de este colectivo y la población general, además de las horas trabajadas a la semana y el salario/hora en ambos grupos. Los autores concluyen que, a los 6 meses del diagnóstico, el 66,3% de los individuos diagnosticados seguían empleados, mientras que a los 12 meses del diagnóstico esta cifra subía al 75,1%. Estos datos sobre participación laboral se alejan del estándar en la población sin la enfermedad, ya que ésta

se situaba en torno al 85%. Del mismo modo, las diferencias también son notables cuando se comparan las horas de trabajo semanales en ambos grupos. Así, durante los 6 primeros meses desde la fecha de diagnóstico, la media de horas semanales trabajadas fue de 42,3 (44,2 a los 12 meses del diagnóstico), mientras que para el caso de la población general se situaba en torno a 45 horas/semana. En definitiva, la principal conclusión a la que llegan los autores es, que pasados los primeros 12 meses del diagnóstico, la situación laboral de las personas con cáncer de próstata tiende a normalizarse y a converger con la situación laboral de personas sin dicha enfermedad. No obstante, conviene señalar que la mayor parte de los individuos con cáncer de próstata que continúan trabajando son aquellos cuyo estado de salud es mejor, hecho que puede influir en la escasa diferencia (en cuanto número de horas laborales) con la población general.

Más allá de la descripción sobre la situación laboral de ambos grupos de población (personas con cáncer de próstata vs población general), resulta bastante relevante analizar las diferencias en participación laboral de estos dos colectivos. Así, un estudio prospectivo, longitudinal a 12 meses compuesto por 267 hombres con esta enfermedad y con edades comprendidas entre los 60 y 65 años de edad, analizó las diferencias del mercado de trabajo entre personas con cáncer de próstata y la población general, esto es, sin dicha enfermedad en Estados Unidos (Bradley et al., 2005a). Para ello, se emplearon técnicas de emparejamiento para determinar las diferencias en la participación laboral de ambos grupos. Los principales resultados apuntaron a que los individuos con cáncer de próstata tenían diez puntos porcentuales menos de probabilidad de tener empleo durante los seis primeros meses de recibir tratamiento en comparación con los hombres sin esta enfermedad. Sin embargo, pasados doce meses desde el diagnóstico de la enfermedad, no existían diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de estar empleado entre hombres con y sin cáncer de próstata. Aún sin haber diferencias pasados los primeros 12 meses desde el diagnóstico, el 26% de los pacientes con la enfermedad reconocía sufrir problemas, tanto físicos como cognitivos, para el desarrollo de su actividad laboral.

En un análisis similar llevado a cabo por Yabroff et al., (2004), utilizando la Encuesta Nacional de Salud de Estados Unidos (*National Health Survey*), se analizan las diferencias en los días laborales perdidos entre la población con cáncer de próstata y la población general. Para ello, empleando técnicas de emparejamiento, analizan los datos de 1.823 personas con cáncer de próstata y 5.469 individuos sin dicha enfermedad. Los principales resultados que obtienen es que existen diferencias estadísticamente significativas en los días laborales perdidos entre ambos grupos, siendo 28,8 días/año entre los individuos con este tipo de cáncer frente a 23,6 días/año en la población general.

Finalmente, con un meta-análisis intercontinental, utilizando numerosos estudios procedentes de Estados Unidos, Europa y algunos países asiáticos de Boer et al., (2009), estiman que la tasa de paro en individuos con cáncer de próstata era del 39,4% en comparación con el 27,1% de la población sin dicha enfermedad.

**TABLA 5.1. PROBLEMAS EN EL ÁMBITO LABORAL ASOCIADOS AL CÁNCER Y AL CaP**

PRIMER AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	PAÍS	TAMAÑO MUESTRA	ENFERMEDAD	PÉRDIDA DE EMPLEO	AUSENCIA EN EL PUESTO DE TRABAJO DEBIDO A LA ENFERMEDAD	VIDA LABORAL PERJUDICADA POR LA ENFERMEDAD
Mehnert, 2011	Varios	Revisión sistemática (64 estudios)	Cáncer	Entre 26% y 53% en los 72 meses posteriores al diagnóstico	No reportado	50% reduce su horario laboral 13% jubilación anticipada
Bradley, 2007	EEUU	294	Cáncer	33,7% a los 6 meses del diagnóstico 25% a los 12 meses del diagnóstico	42,3 horas de trabajo a los 6 meses 44,2 horas de trabajo a los 12 meses 45 horas de trabajo a los 18 meses 33,4 \$/h a los 6 meses 31,4\$/h a los 12 meses 33,7\$/h a los 18 meses	No reportado
Amir, 2007	Inglaterra	267	Cáncer	No reportado	El 12,7% de los hombres y el 10,3% de las mujeres no vuelven a su puesto de trabajo 4,4% está menos de 6 meses en ausencia 4,4% entre 6-12 meses en ausencia 38,1% está más de 12 meses en ausencia	No reportado
Farlye, 2008	EEUU	4.407 (504 individuos con cáncer y 3.903 población general)	Cáncer	No reportado	3-5 horas/semana de trabajo menos que la población general 7-14 horas/semana de absentismo laboral	No reportado
Oberst et al. 2010	EEUU	267	Cáncer de próstata	No reportado	No reportado	29% no tenía fuerza física para trabajar a los 12 meses 17% no tenía fuerza física para trabajar a los 18 meses 12% padecía deterioro cognitivo a los 12 meses 7% padecía deterioro cognitivo a los 18 meses

Continúa en la página siguiente



Viene de la página anterior

PRIMER AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	PAÍS	TAMAÑO MUESTRA	ENFERMEDAD	PÉRDIDA DE EMPLEO	AUSENCIA EN EL PUESTO DE TRABAJO DEBIDO A LA ENFERMEDAD	VIDA LABORAL PERJUDICADA POR LA ENFERMEDAD
Torvinen, 2016	Finlandia	611	Cáncer de próstata	21,3% empleados a los 6 meses del diagnóstico 27% empleados a los 6-18 meses del diagnóstico 59% empleados en estado de remisión 10,5% empleados en estado metastásico	8,2 días de absentismo laboral a los 6 meses del diagnóstico 5,4 días de absentismo laboral entre los 6-18 meses del diagnóstico 4 días de absentismos laboral en estado de remisión 12,5 días de absentismo laboral si están en estado metastásico	No reportado
Bradley, 2006	EEUU	196	Cáncer de próstata	No reportado	33 días de absentismo laboral con cirugía y sin radioterapia 40 días de absentismo laboral con cirugía y radioterapia 9,5 días de absentismo laboral sin cirugía y con radioterapia	No reportado
Bradley, 2005b	EEUU	267	Cáncer de próstata	33,7% desempleados a los 6 meses desde el diagnóstico 25% desempleados a los 12 meses desde el diagnóstico	42,3 h/semana de trabajo a los 6 meses desde el diagnóstico 44,2 h/semana de trabajo a los 12 meses desde el diagnóstico	No reportado
Bradley, 2005a	EEUU	267	Cáncer de próstata	10 puntos porcentuales menos de probabilidad de estar empleado	No reportado	26% tiene problemas cognitivos y físicos en su ámbito laboral
Yabroff, 2004	EEUU	1.823	Cáncer de próstata	59% desempleado	5,2 días/año de absentismo más en pacientes con cáncer de próstata en comparación con población general	18% no puede desarrollar las tareas laborales 27,4% se encuentra limitado para desempeñar su actividad laboral
de Boer et al. 2009	EEUU, Europa y algunos países asiáticos	Meta-análisis	Cáncer de próstata	39% desempleados vs 27% de la población general	No reportado	No reportado

**Fuente:** elaboración propia a partir de los estudios especificados en la tabla.

### 5.3.2. Pérdidas de productividad laboral asociadas al cáncer de próstata

Como se ha descrito en el epígrafe anterior, la presencia del cáncer conlleva un importante deterioro laboral de las personas que lo padecen, el cual se puede traducir en fuertes pérdidas de productividad laboral. Es por ello que algunos trabajos han tratado de cuantificar la magnitud de las mismas.

Un estudio llevado a cabo en el contexto europeo, y empleando diversas fuentes con datos agregados de los diferentes países de la UE, estima una pérdida de productividad laboral asociada a la enfermedad de cáncer (todos los tumores) que ascendería a 51.996 millones de euros en el conjunto de la UE, de los cuales 42.565 millones corresponden a los fallecimientos prematuros acaecidos (es decir, un 82% del total de pérdida laboral), mientras que 9.431 millones corresponderían a las pérdidas asociadas a incapacidad (temporal o permanente) (Luengo-Fernandez et al., 2013). De este trabajo se pueden extraer las pérdidas laborales asociadas al cáncer en España. Así, los autores calculan un total de 3.320 millones de euros de pérdidas laborales en el caso de nuestro país, donde el 85% del mismo corresponde a las pérdidas causadas por los fallecimientos prematuros. Por su parte, también centrado en España, (Peña-Longobardo et al., 2016), estiman las pérdidas laborales ocasionadas por el cáncer en España para el año 2009 en 4.395,4 millones de euros, de los cuales, 2.422,5 corresponden a pérdidas ocasionadas por fallecimientos prematuros, 530,3 a incapacidad temporal y 1.442,6 a incapacidad permanente. Estas pérdidas suponen que los tumores son la cuarta causa de pérdidas laborales, con un 10,3% del total, solo superadas por las enfermedades osteomusculares, las causas externas y ligeramente por debajo de los trastornos mentales y del comportamiento, siendo la primera causa de pérdidas laborales por fallecimiento prematuro, con un 30,0% del total.

No obstante, aun siendo menos frecuente la literatura existente que se centra en el caso del cáncer de próstata, sí existen algunos trabajos que han estimado el impacto laboral que supone esta enfermedad. Comenzando por España, Antoñanzas et al., (2006), combinan diversas fuentes de datos del Instituto Nacional de Estadística y el Instituto Nacional de Seguridad Social, para estimar las pérdidas laborales asociadas al cáncer de próstata en España. Así, los autores concluyen que las pérdidas de productividad laboral asociadas a esta enfermedad suponen alrededor del 26% del coste total de la enfermedad, siendo responsable de un total de 32 millones de euros (año de referencia, 2003). De esos 32 millones, 5,3 millones corresponden a las pérdidas laborales asociadas a la incapacidad temporal, 11,2 millones a las pérdidas laborales asociadas por incapacidad permanente, y los restantes 15,5 millones corresponden a las pérdidas asociadas a las muertes prematuras.

En el ámbito europeo, utilizando un registro de datos agregados Luengo-Fernandez et al., (2013), estiman que el cáncer de próstata es responsable del 2% del total de pérdidas laborales causadas por todos los tipos de cáncer en su conjunto, alcanzando un total de 730 millones de euros para el conjunto de la EU (año 2009). Por su parte, utilizando varios registros nacionales, Hanly et al., (2012), sostienen que el cáncer de próstata se encuentra entre los 10 tipos de cáncer con mayor impacto en el mercado laboral. Más concretamente, muestran que los individuos con cáncer de próstata en Irlanda tuvieron, en términos medios, 13,9 semanas de absentismo laboral en el año 2008. Del mismo modo, redujeron, en términos medios, 24,1 horas su jornada laboral semanal como consecuencia de la incapacidad que provoca dicha enfermedad. Todo ello se tradujo en unas pérdidas de productividad laboral medias estimadas que oscilaron entre 8.205€ y 109.157€ por persona a lo largo de su ciclo de vida laboral (enfoque de incidencia). El rango estimado depende principalmente de la técnica utilizada, método de los costes de fricción y del capital humano, respectivamente. Sobre el total de dicha pérdida, el 81% (para el método del capital humano) y el 96% (para el método de los costes de fricción) corresponden a incapacidad permanente o temporal. Adi-

cionalmente, con datos sobre el mismo país, pero empleando una actualización de los mismos, se estima que el cáncer de próstata supone el 12,4% del total de muertes ocasionadas por cáncer en Irlanda (esto es, 530 muertes al año), y el 1,9% del total de Años Potenciales de Vida Laboral Perdidos (APVLP) en cáncer, es decir, 207 APVLP. Todo ello se traduce en unas pérdidas laborales asociadas a los fallecimientos prematuros de 5,9 millones de euros anuales, lo que supondría el 1,8% del coste que suponen todos los tipos de cáncer en su conjunto (Hanly et al., 2014).

Un elemento a destacar es que, aun siendo ya importantes las pérdidas laborales asociadas a esta patología tumoral, las proyecciones llevadas a cabo concluyen que el coste laboral de esta enfermedad continuará creciendo con el paso del tiempo. Así, utilizando el registro nacional de cáncer en Irlanda, y aplicando proyecciones futuras de población, incidencia de cáncer de próstata, esperanza de vida, salarios y la participación laboral, Pearce et al., (2016) estiman los fallecimientos y pérdidas laborales que el cáncer de próstata causará en Irlanda por fallecimientos prematuros en el periodo comprendido entre 2001 y 2030. Así, proyectan un total de 17.012 fallecimientos prematuros entre 2011 y 2030. Ello se traducirá en unas pérdidas laborales de 318 millones de euros, lo que correspondería a un total de 18.667€ por muerte producida. Del mismo modo, Kitazawa et al., (2015), utilizando datos poblacionales en Japón, proyectan que las pérdidas laborales ocasionadas por el cáncer de próstata crecerán considerablemente en los próximos años. Concretamente, estos autores estiman que el coste asociado a la mortalidad prematura de la enfermedad asciende a 70.000 millones de yenes en el año 2011, pero que para el 2020, estas cifras alcanzarán los 104.900 millones de yenes. Por su parte, las pérdidas asociadas a la incapacidad se estiman en 10.700 millones de yenes (2011), con una predicción de 19.400 millones de yenes para 2020.

Al igual que ocurría con los problemas asociados en el ámbito laboral, uno de los principales elementos que influyen sobre la pérdida estimada por esta enfermedad es el estadio en el que se encuentra el paciente. En su estudio, Torvinen et al., (2016) utilizan una muestra de 611 pacientes con cáncer de próstata en Finlandia, para estimar una pérdida de productividad laboral de 1.866€ por paciente si el diagnóstico se ha producido en los últimos 6 meses, 898€ si el diagnóstico se ha producido entre los 6 y 18 meses anteriores, 786€ si el paciente se encuentra en estado de remisión y 4.278€ si se ha producido metástasis. Del total de pérdidas estimadas, 107€ corresponderían a las pérdidas asociadas a las ausencias causadas por la enfermedad si el diagnóstico se había producido en los últimos 6 meses, 171€ si el diagnóstico se ha producido entre los 6 y 18 meses anteriores y 834€ si el paciente está en situación de metástasis. Sin embargo, la partida con más peso es la pérdida correspondiente a la jubilación anticipada. Casi el 95% de la pérdida laboral asociada al cáncer de próstata corresponde a la pérdida generada por jubilación anticipada. Más concretamente, 1.759€ si el diagnóstico se produjo dentro de los 6 meses previos, 727€ si se produjo entre los 6 y 18 meses previos, 786€ si el paciente se encuentra en remisión y 3.443€ si tiene metástasis.

Una vez planteada la panorámica de las pérdidas laborales que supone el cáncer de próstata, un aspecto relevante sería profundizar en el análisis comparativo respecto a la población general. De este modo, utilizando datos de 1.170 individuos con cáncer de próstata durante los años 2008 y 2012 en Estados Unidos, Zheng et al., (2015) analizan las diferencias de las pérdidas de productividad laboral entre pacientes con cáncer de próstata y población general, controlando por características tales como la edad, raza, sexo, nivel de educación, estado civil, localización geográfica, estado de salud y cobertura médica. Así, los individuos con cáncer de próstata presentaron, en términos medios, una tasa de desempleo 13,6 puntos porcentuales mayor, 7,2 días más de absentismo laboral y 4,5 días encamados más en comparación con la población sin dicha enfermedad. Ello se traduce en unas pérdidas laborales de este colectivo que corresponderían a un 30% del coste total de la enfermedad. Así,

los individuos con dicha enfermedad tienen en términos medios 674 dólares más de pérdida laboral en comparación con aquellos sin ella.

Finalmente, otro factor relevante son las pérdidas laborales asociadas a los pacientes con cáncer de próstata y a sus parejas (Rizzo et al., 2016). Así, utilizando datos procedentes de registros oficiales en Estados Unidos, se estima que la productividad laboral total perdida asociada a esta enfermedad se situaría en torno a los 8.400 millones de dólares, de los cuales 3.000 millones corresponderían a las pérdidas laborales asociadas a la pareja de la persona enferma. Más concretamente, los individuos cuya pareja padece cáncer de próstata experimentan una pérdida laboral total equivalente a 4.013 dólares (por individuo).

#### 5.4. OTROS COSTES SOCIALES

Además de las pérdidas de productividad laboral asociada al cáncer de próstata, existen otros costes en el ámbito social que, en determinados problemas de salud como es el caso de esta enfermedad, pueden llegar a suponer un importante impacto sobre las personas que lo padecen.

Una forma de estimar el valor social de la puesta en marcha de programas que reduzcan el riesgo de padecer esta enfermedad es a través de la aplicación de métodos de valoración contingente. Estas son técnicas de revelación y valoración de preferencias empleadas en el ámbito del análisis coste-beneficio. Básicamente, se trataría de estimar la disposición a pagar por la introducción de un programa o intervención que suponga una mejora potencial o real en la salud o el bienestar de la persona o, alternativamente, la disposición a ser compensado en caso de retirada de un programa o intervención similar, mediante la observación de las decisiones de las personas en situaciones reales o, cuando ello no es posible, mediante la simulación de un mercado hipotético aplicando técnicas de encuesta. En este sentido, Timothy et al., (2009), emplearon dichas técnicas para valorar monetariamente la Disposición a Pagar (DAP) de los pacientes con cáncer por un nuevo tratamiento de prevención de dicha enfermedad. De este modo, utilizando la encuesta de salud americana "*Health and Retirement Study*", realizada sobre 12.654 individuos, se presenta un escenario creíble para las personas encuestadas, de tal manera que revelen su DAP por la implementación de un tratamiento que influya sobre su salud. Concretamente, el escenario planteado es el siguiente: "Supongamos que se ha descubierto un medicamento que garantiza que alguien nunca desarrollará cáncer, y que el tratamiento es 100% efectivo siempre y cuando se tome una píldora cada mes por el resto de su vida. Supongamos además que no hay efectos secundarios. ¿Estaría dispuesto y podría pagar directamente 100\$ al mes por tal píldora, o la misma cantidad en primas de seguros más elevadas para cubrirlo?". Los resultados obtenidos muestran que para alrededor del 72% de los pacientes, su DAP a pagar por un tratamiento de prevención de la enfermedad es de al menos 100 dólares americanos mensuales, mientras que en torno al 10% superaba los 1.000 dólares/mes. En términos generales, la mediana de la disposición a pagar por este colectivo fue de 161 dólares/mes o lo que es lo mismo, 1.933 dólares anuales. Por su parte, los principales factores que afectaron a la disposición a pagar fueron la edad (a mayor edad, menor es la DAP), el nivel de ingresos y la probabilidad de padecer la enfermedad. En cambio, ni el sexo, la raza o el estado civil parecen tener un efecto sobre la disposición a pagar.

Otro componente social es el coste que suponen los cuidados recibidos por la familia de la persona enferma (cuidado informal). En este sentido, en un ámbito europeo y utilizando registros de datos agregados, Luengo-Fernandez et al., (2013), estiman que el coste asociado a los cuidados informales en cáncer es de 23.216 millones de euros (1.581 millones en el caso de España). Sin embargo, este coste puede variar significativamente dependiendo del estado de la enfermedad. Así, el coste asociado al cuidado prestado por la familia en pacientes

con cáncer en cuidados paliativos (final de la vida) asciende a 15.897 dólares durante los 4 meses que en términos medios duran dichos cuidados paliativos (Yu et al., 2015). Además, otro factor que se debe tener en cuenta es el gasto privado de bolsillo que dicho colectivo tiene que hacer frente durante el periodo final. En este sentido, este gasto se estimó que se situaba en torno a los 2.018 dólares.

Por otra parte, el impacto que los cuidados no profesionales pueden llegar a tener sobre la sociedad, no solo tiene repercusión económica, sino que puede suponer un importante impacto sobre la salud y bienestar de las personas cuidadoras. Así, Passik y Kirsh (2005) estiman que el 28% de las personas que cuidan a sus parejas con cáncer tenían muy pocas responsabilidades en el ámbito laboral, el 32% había tenido que reducir su horario laboral para poder prestar dichos cuidados y el 32% sentía que su vida laboral se había visto resentida. Además, las parejas cuidadoras habían perdido, en términos medios, 2,7 días laborales como consecuencia de los cuidados prestados, junto con 1,3 días de absentismo debido a problemas de salud y 1,8 días por motivos vacacionales. Los autores también señalan que los cónyuges con una mayor carga de cuidados experimentan una mayor fatiga personal y una menor actividad social.

Concretando para el caso del cáncer de próstata, también existe cierta literatura sobre otros costes sociales asociados a dicho tumor. En este sentido, un estudio americano basado en 896 personas cuidadoras de pacientes con cáncer de próstata, empleando el método del coste de oportunidad, estima el impacto económico de los cuidados recibidos por este colectivo. Así, el número medio de horas diarias de cuidado prestado a personas con cáncer es de 8,3 (13,7 meses), mientras que los individuos con cáncer de próstata reciben en torno a 9,1 horas al día de cuidado y 12,5 meses. Ello conlleva un coste medio asociado a dichos cuidados durante los dos años siguientes al diagnóstico de 44.885 dólares (Yabroff y Kim, 2009). Más conservadoras son las cifras presentadas por Li et al., (2013), donde analizan el coste de los cuidados a personas con cáncer de próstata utilizando información de 240 individuos y 193 cuidadores, con un seguimiento de 12 meses. Recopilando información sobre la situación laboral y horas de cuidado, los autores estiman, en términos medios, un total de 276,2 horas/año de cuidado recibido, de los cuales 134,1 h/año estaban asociadas a horas de trabajo renunciadas por la familia, 65,9 h/año a cuidado familiar y 76,2 h/año a tiempo dedicado a labores del hogar. Ello conlleva un coste medio de cuidados que oscila entre los 6.063 dólares (empleando el salario mediano de una empleada a tiempo completo) y los 2.530 dólares anuales (empleando el salario mediano de una empleada a tiempo parcial). Entre los factores que influyen sobre el número de horas de cuidado, se encuentra el nivel de estudios (a más educación, menos horas de cuidado prestado) y el nivel de ingresos (a más ingresos, menos horas de cuidado prestadas). Las diferencias encontradas en los resultados de ambos estudios se pueden deber fundamentalmente al horizonte temporal aplicado en cada estudio (24 meses en el primero frente a 12 meses en el segundo) y al número de horas de cuidado recibidas, además de los diferentes registros (nacionales vs centros clínicos) utilizados.

Al igual que ocurría con la pérdida laboral, el coste asociado a los cuidados varía significativamente dependiendo del estadio de la enfermedad. Así, el número medio de horas de cuidado recibido por los pacientes con cáncer de próstata diagnosticado en los 6 meses anteriores fue de 1,2h/ semanales, 0,5 h/semanales si el tumor había sido diagnosticado en los últimos 6-18 meses, 1,1 h/semanales si se encontraba en estado de remisión y 6,5 h/semanales si padecían metástasis. Esto conllevaba un coste asociado de 589€, 242€, 540€ y 3.180€, respectivamente (Torvinen et al, 2016). De manera similar, otro estudio realizado en Inglaterra y Gales, con información procedente de la literatura y empleando técnicas de simulación de Monte Carlo, estimaba el coste asociado a los cuidados de personas con diferentes tipos de cáncer que se encontraban al final de la vida (Round et al., 2015). En este sentido, el cáncer de próstata encabezaba la lista de tumores con unos costes de cuidados más elevados, alcanzando las 14.859 libras esterlinas por persona. Este montante incluía el coste de los cuidados sanitarios (6.687

libras), servicios sociales (2.728 libras), asociaciones de ayuda a pacientes (482 libras) y cuidados familiares (4.814 libras), entre otros. En términos globales, el coste asociado a los cuidados informales ascendía a 46,69 millones de libras esterlinas, muy por encima del coste asociado a otros tipos de cáncer como puede ser el de colon y similar al producido por el cáncer de mama.

Un último componente social que cabe considerar es la valoración monetaria del impacto sobre la salud que tiene el cáncer de próstata. En este sentido, un estudio sueco, con una muestra de 1.156 individuos y empleando diversos instrumentos para medir la calidad de vida relacionada con la salud y el dolor de los individuos, estimó el valor económico de la pérdida de bienestar causado por el dolor y el sufrimiento que experimentaban los individuos con cáncer de próstata. Para medir la calidad de vida los autores emplearon el EQ-5D mientras que para medir el dolor utilizaron la escala "Brief Pain Inventory Form". Este último es un instrumento que mide la intensidad del dolor y el impacto que el dolor tiene sobre las actividades diarias de los individuos. La escala de calificaciones va desde 0 (sin dolor) a 10 (dolor muy intenso). Los autores del trabajo señalan que el tratamiento óptimo que reduciría el dolor y malestar de los individuos de este colectivo añadiría 0,85 Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) a cada individuo con cáncer de próstata, estimando el valor económico de la pérdida de bienestar debido al dolor y sufrimiento por cáncer de próstata en 86 millones de euros por año (Karin et al., 2004).

## 5.5. CONCLUSIONES

La revisión de los trabajos que analizan el impacto laboral asociado al cáncer de próstata permite discernir varios elementos de interés. En primer lugar, cabe señalar que la **literatura sobre este tipo de cáncer, posiblemente por la elevada edad media de las personas que lo padecen, es menos abundante que para otras enfermedades, incluyendo otros tipos de cáncer.**

No obstante, de los trabajos realizados, sí se puede afirmar que **el cáncer de próstata produce limitaciones importantes en un porcentaje elevado de pacientes, impidiendo, parcial o completamente, el desarrollo normal de la actividad laboral.** De esta manera, esta enfermedad ocasiona un considerable impacto en el ámbito del trabajo en las personas que se encuentran en el mercado laboral. Los trabajos revisados han identificado **importantes consecuencias tanto en términos de una menor probabilidad de tener empleo** y, por ende, mayor probabilidad de estar en paro o mayores tasas de jubilación anticipada, **como en términos de días de baja y absentismo laboral.** A esto hay que añadir los problemas sociales y familiares que dicha patología puede llegar a ocasionar. En este sentido, los estudios que comparan la situación de las personas que padecen cáncer de próstata respecto a los varones de la población general son de especial interés.

La cuantía del impacto, tanto medida en términos de probabilidad de tener empleo como de días de trabajo perdidos, varían de manera muy importante en función del grado de evolución del cáncer, pero también en función del país y del año analizado. Por otra parte, parece que **pasados los primeros 12 meses desde el diagnóstico, la situación laboral de los supervivientes tiende a normalizarse y a converger con la situación laboral de personas sin dicha enfermedad.**

Los trabajos que han tratado de cuantificar el coste laboral en cifras monetarias no son numerosos y cabe el mismo comentario realizado en el párrafo anterior sobre la heterogeneidad de las cifras estimadas. Es importante mencionar que, **en el ámbito europeo, se ha estimado que el cáncer de próstata es responsable del 2% del total de pérdidas laborales causadas por todos los tipos de cáncer en su conjunto.** Asimismo, los trabajos que han realizado proyecciones a futuro coinciden en señalar que **el impacto laboral de esta enfermedad será creciente en años venideros, teniendo en cuenta su mayor incidencia prevista.**

Por último, cabe mencionar otra línea de trabajos que está comenzando a interesarse por otros costes sociales asociados a esta enfermedad. En primer lugar, aplicando métodos de valoración contingente, algunos estudios han demostrado la elevada valoración que presenta la sociedad por reducir o evitar el riesgo a desarrollar un tumor. Adicionalmente, existen otros aspectos que sin duda influyen en el impacto social de dicha patología, pero que escapan al objeto de este capítulo o cuyo análisis aún está por explorar en la literatura. A modo de ejemplo, un ámbito fundamental en la esfera del bienestar social y calidad de vida que requeriría una mayor atención es la sobrecarga y los problemas (tanto en el ámbito social, profesional o de salud) que deben asumir los cuidadores informales (generalmente, las familias) de personas con cáncer de próstata. Por ello, aquellos trabajos que han tratado de revelar el impacto sobre la salud y el bienestar de las personas cuidadoras empiezan a ofrecer resultados que apuntan a que este coste social no es en absoluto desdeñable.

Por tanto, cabe concluir que el cáncer de próstata no solo ocasiona un importante impacto laboral en los varones que lo padecen, sino que estudios futuros ahondarán en nuestro conocimiento sobre diferentes dimensiones de este impacto, tanto el puramente laboral como el de otros aspectos sociales, proporcionándonos una comprensión más rica, y complementando a otros indicadores sobre mortalidad, morbilidad o calidad de vida relacionada con la salud, sobre el verdadero impacto social de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amir, Z., Moran T., Walsh L., Iddenden R., Luker K. (2007). Return to paid work after cancer: a British experience. *J Cancer Surviv.* 1, 129-36.
- Antoñanzas, F.J., Oliva, J., Velasco, M., Zozaya, N., Lorente, M.R., López-Bastida J. (2006). Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuadernos económicos de ICE*, 72 281-309
- de Boer, A.G., Taskila, T., Ojajärvi, A. van Dijk, F.J., Verbeek, J.H. (2009). Cancer Survivors and Unemployment. A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA.* 301, 753-762.
- Bradley, C.J., Neumark, D., Luo, Z., Bednarek, H., Schenk, M. (2005a). Employment outcomes of men treated for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 97, 958-65.
- Bradley, C.J., Neumark, D., Oberst, K., Luo, Z., Brennan, S., Schenk, M. (2005b). Combining registry, primary and secondary data sources to identify the impact of cancer on labor market outcomes. *Med Decis Making.* 25, 534-47.
- Bradley CJ, Neumark D, Luo Z, (2007). Schenk M. Employment and cancer: findings from a longitudinal study of breast and prostate cancersurvivors. *Cancer Invest.* 25(1), 47-54.
- Bradley, C.J., Oberst, K., Schenk, M. (2006). Absenteeism from work: the experience of employed breast and prostate cancer patients in the months following diagnosis. *Psychooncology.* 15, 739-47.
- Short, P.F., Vasey, J.J., Moran, J.R. (2008). Long-Term Effects of Cancer Survivorship on the Employment of Older Workers. *Health Services Research.* 43, 193-210.
- Grossman, M. (2000) The Human Capital Model of the Demand for Health. In AJ. Culyer and JP Newhouse (eds.) *Handbook of Health Economics.* North-Holland.
- Grossman M. (1972). On the concept of health capital and the demand for health. *Journal of Political Economy.* 80, 223-255.
- Hanly, P., Timmons, A., Walsh, P.M., Sharp, L. (2012). Breast and Prostate Cancer Productivity Costs: A Comparison of the Human Capital Approach and the Friction Cost Approach. *Value in Health.* 15, 429 – 436

- 
- Hanly, P.A., Sharp L. (2014). The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality: an economic measure of the cancer burden. *BMC Cancer*. 14, 224.
- 
- Timothey, H., Luce, B.R., Page, M.J., Pokrzywinski, R. (2009). Willingness to Pay for Cancer Prevention. *Pharmacoeconomics*. 27, 299–312
- 
- Oberst, K., Bradley, C.J., Gardiner, J.C., Schenk, M., Given, C.W. (2010). Work task disability in employed breast and prostate cancer patients. *J Cancer Surviv*. 4, 322-30.
- 
- Sennfält, K., Carlsson, P., Sandblom, G., Eberhard, V. (2004) The estimated economic value of the welfare loss due to prostate cancer pain in a defined population. *Acta Oncologica*; 43, 290-296.
- 
- Kitazawa, T., Matsumoto, K., Fujita, S., Seto, K., Hanaoka, S., Hasegawa, T. (2015). Cost of illness of the prostate cancer in Japan—a time-trend analysis and future projections. *BMC Health Serv Res*. 5, 15-453.
- 
- Koopmanschap, M.A., van Ineveld, B.M. (1992). Towards a new approach for estimating indirect costs of disease. *Soc Sci Med*, 34, 1005-1010.
- 
- Li, C., Zeliadt, S.B., Hall, I.J., et al. (2013). Burden among partner caregivers of patients diagnosed with localized prostate cancer within 1 year after diagnosis: an economic perspective. *Support Care Cancer*, 21, 3461–3469
- 
- Liljas B. (1998). How to calculate indirect costs in economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 13, 1-7
- 
- Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., Sullivan, R. (2013). Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology*, 14, 1165-1174
- 
- Mehnert, A. (2011). Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*, 77, 109-30
- 
- Nyman, J. (2012). Productivity costs revisited: toward a new US policy. *Health Econ*, 21, 1387–1401.
- 
- Oliva, J., Brosa, M., Espín, J., Figueras, M., Trapero, M. & Value-Grupo I. (2015). Cuestiones controvertidas en evaluación económica (I): perspectiva y costes de intervenciones sanitarias. *Rev Esp Salud Pública*. 89, 5-14.
- 
- Passik, S.D.1, Kirsh, K.L. (2005). A pilot examination of the impact of cancer patients' fatigue on their spousal caregivers. *Palliat Support Care*. 3, 273-9.
- 
- Pearce, A., Bradley, C., Hanly, P., O'Neill, C. et al. (2016). Projecting productivity losses for cancer-related mortality 2011 – 2030. *BMC Cancer*. 804
- 
- Peña-Longobardo, L., Aranda-Reneo, I., Oliva, J., Valls J. (2016). Evaluación de las pérdidas laborales provocadas enfermedades y lesiones en España en el año 2009. *Revista de Evaluación de Programas y Políticas Públicas*, 6, 66-85.
- 
- Rizzo, J.A., Zyczynski, T., Chen, J., Mallow, P.J., Trudel, G., Penrod, J. (2016). Lost Labor Productivity Costs of Prostate Cancer to Patients and Their Spouses: Evidence From US National Survey Data. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 58, 351–358
- 
- Round, J., Jones, L., Morris, S. (2015). Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat Med*. 2015 29, 899-907.
- 
- Torvinen, S., Färkkilä, N., Roine, R.P., Sintonen, H., Saarto, T., Taari, K. (2016). Costs in different states of prostate cancer. *Acta Oncol*. 55, 30-7.
- 
- Yabroff, K.R., Lawrence, W.F., Clauser, S., Davis, W.W., Brown, M.L. (2004). Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample. *J Natl Cancer Inst*. 96 1322-30.
- 
- Yabroff, K. R. and Kim, Y. (2009), Time costs associated with informal caregiving for cancer survivors. *Cancer*, 115: 4362–4373.
-



Yu, M., Guerriere, D.N., Coyte, P.C. (2015). Societal costs of home and hospital end-of-life care for palliative care patients in Ontario, Canada. *Health Soc Care Community*. 23, 605-18.

---

Zhang, W., Bansback, N., Anis, A.H. (2011). Measuring and valuing productivity loss due to poor health: a critical review. *Soc Sci Med*, 72, 185–192.

---

Zheng, Z., Yabroff, K.R., Guy, G.P. Jr., Han, X, Li, C., Banegas, M.P., Ekwueme, D.U., Jemal, A. (2015). Annual Medical Expenditure and Productivity Loss Among Colorectal, Female Breast, and Prostate Cancer Survivors in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 24, 108.

---



CAPÍTULO

---

**CARGA  
ECONÓMICA  
DEL CÁNCER  
DE PRÓSTATA**

---

Javier Mar Medina  
y Josep Campà Bortolo

## 6.1. INTRODUCCIÓN. CARGA DE LA ENFERMEDAD DEL CaP AVANZADO

La clasificación de las enfermedades por su importancia social es una tarea clave en la formulación de políticas de salud (Koopmanschap, 1998). La necesidad de establecer prioridades a la hora de destinar los recursos sanitarios obliga a medir la carga que implican las diferentes enfermedades (Drummond, 2005). Aunque existen diferentes maneras en que se puede medir la relevancia de la enfermedad, para la definición de políticas de salud se aplica un enfoque global (Gouda and Powles, 2011). Esto implica que junto a los indicadores epidemiológicos basados en la carga en pérdida de salud como el enfoque adoptado en el *"Global burden of disease study"*, (Murray y Lopez, 2017) se requiere disponer de indicadores específicos sobre sus consecuencias económicas (Molinier et al., 2008). Para cuantificar la carga económica se utilizan los estudios de coste de la enfermedad, que miden el coste de los recursos requeridos por la sociedad para atender en todos sus términos una enfermedad específica (Molinier et al., 2008; Onukwughu et al., 2016). Están diseñados para evaluar no solo los costes atribuibles al tratamiento de una enfermedad en particular, sino también los costes globales reales relacionados con la enfermedad (Jo, 2014). Los expertos recomiendan que sean llevados a cabo de acuerdo con una metodología clara y ampliamente aceptada (Ament y Evers, 1993).

Los estudios de coste de la enfermedad clasifican éstos en tres categorías en función del recurso incluido en su cálculo: directos, indirectos e intangibles. Por un lado están los costes directos que, según su origen, pueden ser sanitarios y no sanitarios. Los primeros cuantifican en unidades monetarias el uso de los recursos empleados por el sistema sanitario en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tanto en la atención primaria como en la hospitalaria (Mar et al., 2017). Los costes directos no sanitarios miden el coste de las actividades que no están directamente relacionadas con el manejo clínico de la enfermedad pero que el paciente necesita tanto para poder recibir la asistencia sanitaria o como consecuencia de la pérdida de autonomía derivada de la enfermedad. En este grupo se incluye, por ejemplo, el transporte a los hospitales o centros de salud y la ayuda que recibe el paciente para realizar las actividades de la vida diaria bien por parte de cuidadores profesionales (costes de cuidados formales) (Oliva-Moreno et al., 2017) o de sus familiares (costes de cuidados informales) (Soto-Gordoa et al., 2014). Otro tipo de costes son los indirectos que se deben a la pérdida de productividad como consecuencia de la enfermedad que incluyen el tiempo perdido por el absentismo debido a las bajas laborales temporales o permanentes, la mortalidad prematura y la jubilación temprana (Drummond, 2005). Finalmente están los costes intangibles debidos al dolor y al sufrimiento que son los más difíciles de cuantificar y que suelen excluirse de las evaluaciones económicas (Andrade et al., 2017).

El CaP es una enfermedad con un impacto poblacional en salud relevante, ya que es el segundo tumor más frecuente en los hombres en el mundo industrializado y una de las principales causa de muerte por cáncer en la población masculina (Heidenreich et al., 2014; Sanyal et al., 2016). Sin embargo, su manejo clínico ha estado sujeto a debate debido a su heterogeneidad clínica, ya que casi el 40% de los casos tienen un riesgo bajo de progresión y, por lo tanto, un riesgo de sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento importante (Nguyen et al., 2011).

A pesar de la baja progresión en un parte de los casos, la incidencia es tan alta que el número de casos avanzados de CaP metastásico genera un impacto tanto en pérdida de salud como en carga económica. Una vez alcanzado este estadio, el CaP tiene una alta mortalidad aunque la supervivencia es variable dependiendo de la agresividad tumoral medida en la escala de Gleason (Campà et al., 2016). Sin embargo, su tratamiento fue relativamente homogéneo hasta 2014 debido a que las opciones terapéuticas eran limitadas. Estas consistían fundamentalmente en la terapia de deprivación androgénica (TDA) mediante castración quirúrgica o química y terapia antiandrogénica (Heidenreich et al., 2014). Aunque la mayoría de los pacientes muestran inicialmente una respuesta positiva a la TDA (Heinlein y Chang, 2004), aproximadamente el 10-20%

desarrollan un CaP resistente a la castración (CPRCm) en 5 años (Kirby et al., 2011). La aparición de los nuevos tratamientos antiandrogénicos como la abiraterona<sup>15</sup> y la enzalutamida<sup>20</sup> abrió un nuevo escenario en el tratamiento del CPRCm (Sanyal et al., 2016). Sin embargo, su alto coste ha hecho que las autoridades sanitarias españolas requieran mecanismos de control en su prescripción. Aunque fueron aprobados en España en 2014 estuvieron disponibles a partir de 2015. A partir de este momento se abrió un nuevo escenario por la mejora en el pronóstico de los pacientes con estadio avanzado. Así lo reconocen Sanyal et al. 2016, cuando describen las opciones de tratamiento del CPRCm que incluyen orquiectomía, TDA, antiandrógenos (bicalutamida<sup>13,14</sup>, abiraterona<sup>15</sup> y enzalutamida<sup>20</sup>) y quimioterapia (Sanyal et al., 2016).

En el proceso de toma de decisiones acerca del CPRCm, además del conocimiento sobre el cambio en la supervivencia y calidad de vida basado en los ensayos clínicos (Heidenreich et al., 2014), se requiere tener en cuenta su impacto económico (Dragomir et al., 2014; Drummond, 2005), lo que supone conocer el consumo de recursos asociado al CPRCm antes y después del acceso al mercado de los nuevos tratamientos (Drummond, 2005; Oxford University, 1996). A diferencia de la literatura internacional (Crawford y Rove, 2012; Dragomir et al., 2014; Grover et al., 2000; Nguyen et al., 2011; Stokes et al., 2011; Vogel et al., 2011) faltan estudios de costes de CPRCm basados en datos empíricos españoles (Hart et al., 2014). Sin embargo cuando se ha estimado su coste en otros países, como Canadá, el coste de los medicamentos para manejar el CPRCm se estimó que iba de 193,6 millones a 416,3 millones de euros (Crawford y Rove, 2012).

En los últimos años hemos vivido un cambio en el enfoque clínico del CaP avanzado que ha afectado especialmente a la etapa de CPRCm. Para informar las decisiones acerca de los nuevos tratamientos es preciso conocer tanto el coste como el modelo de atención estándar y el coste que implican los nuevos tratamientos. Por ello, el objetivo de este capítulo es describir la carga económica del CaP avanzado con ambos enfoques. Para documentar el primer escenario se presentarán los resultados de un estudio propio y para el segundo analizaremos la literatura.

## 6.2. REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LOS COSTES DEL CaP

Se realizó una revisión sistemática de literatura en la base de datos Medline de los artículos publicados desde 2000 hasta 2018 y revisados por pares que trataban de los costes del CaP en general. Para hacerla más amplia no se limitó la búsqueda al CaP avanzado. Se excluyeron los resúmenes de congresos, los estudios coste-efectividad o coste-utilidad, los estudios de costes de tratamientos específicos o pruebas diagnósticas concretas y del CaP localizado. Los estudios de coste-efectividad fueron excluidos porque estiman el coste incremental, y no el coste absoluto de los tratamientos. Los resultados de la búsqueda permitieron localizar estudios potencialmente relevantes, de los que se revisaron el título y resumen para seleccionar los artículos a revisar a texto completo. Se llevaron a cabo dos búsquedas en PubMed. La primera incluyó las palabras clave "costes" y "CaP" (*prostate cancer[Title] AND (costs[Title] OR cost[Title])*) y seleccionó 319 artículos desde enero de 2000. Al añadir el termino *Spain* para reducir las referencias a aquellos artículos que se refiriesen al ámbito español, el número de artículos se redujo a 10 (*prostate cancer[Title] AND (costs[Title] OR cost[Title]) AND "Spain"[All Fields]*).

### 6.2.1. Estudios españoles de coste del CaP avanzado

Se revisaron los resúmenes de los diez estudios recogidos por la búsqueda de datos españoles. Se desecharon siete por no contener un estudio de costes del CaP avanzado, ya que en dos casos eran solamente resúmenes de congresos y en otro caso analizaban los costes de terapias para el dolor, pruebas diagnósticas, el cribado o tratamientos para el CaP localizado. Además, se encontró una revisión de la literatura de los costes del CaP en España (Andrade et al., 2017). Este último artículo comenta los mismos dos artículos con costes del CaP avanzado identificados en nuestra revisión (Fourcade et al., 2010; Hart et al., 2014).

Hart et al. exploraron los costes a largo plazo del manejo de CaP avanzado desde la perspectiva del proveedor de servicios de salud en España, utilizando un enfoque de modelización de la incidencia (Hart et al., 2014). Estimaron que el coste de por vida de manejar el CaP avanzado (basado en una supervivencia promedio de 8,4 años) fue de 19.961 euros por paciente; extrapolando los datos usando el número proyectado de casos incidentes para 2012, estimaron que el coste total sería de 61 millones de euros para ese año. Sin embargo, una de las limitaciones del estudio fue la falta de datos españoles empíricos y la necesidad de hacer inferencias a partir de estudios internacionales. El estudio de Fourcade et al., es el único trabajo que aporta el coste del CaP por estadio en España (Fourcade et al., 2010). Sin embargo, sus datos de uso de recursos se limitan a un estudio del año 2000 que recoge únicamente el tipo de tratamiento (abstención, cirugía, radioterapia, hormonoterapia y braquiterapia) tanto para el CaP localizado como avanzado en el primer año después del diagnóstico (Herranz et al., 2003). La revisión de la literatura internacional de Sanyal et al., contiene como única referencia española el estudio de Fourcade et al., (Sanyal et al., 2013), según el cual el coste del tratamiento del CaP en el primer año después del diagnóstico es de 115 millones de euros en España, de 117 en el Reino Unido, de 244 en Alemania, de 385 en Francia y de 202 en Italia.

La conclusión que se deriva de la revisión es que el manejo clínico del CaP se asocia con una importante carga económica. Sin embargo, el coste de tratar pacientes con CaP avanzado en España no está bien establecido (Fourcade et al., 2010; Hart et al., 2014; Andrade et al., 2017) y comprender el impacto económico a nivel local, regional o nacional es importante ya que facilitaría una planificación de recursos más efectiva. Se asume que los costes del tratamiento del CaP dependen de la agresividad tumoral (medida en la escala de Gleason) y la etapa de la enfermedad, pero no se detalla ni se conocen más costes que los directos sanitarios. Se requieren datos a largo plazo en el mundo real para capturar el coste del tratamiento de pacientes con CaP avanzado en España en la nueva etapa caracterizada por nuevas alternativas terapéuticas y que incluyan otros tipos de costes como los directos no sanitarios o los indirectos.

### 6.2.2. Estudios internacionales de coste del CaP avanzado

En la búsqueda general se encontraron 319 artículos, de los cuales se seleccionaron 26 tras revisar el título y el resumen (Tabla 6.1). Entre ellos, destaca la revisión sistemática a nivel internacional que llevaron a cabo Sanyal et al., de los costes directos del manejo clínico inicial del CaP (Sanyal et al., 2013). Después del cribado de resultado de la búsqueda, se analizaron 15 artículos, de los cuales 13 recogían datos americanos y dos europeos. En este trabajo se destaca la gran heterogeneidad metodológica encontrada entre los estudios, que determina una gran diferencia en los resultados. Así, la prostatectomía radical puede costar desde 528 hasta 38.189 euros (Sanyal et al., 2013). La mayoría de estudios no incluye los costes de las complicaciones del tratamiento. Muchos carecen de la desagregación de los componentes del coste y del coste por estadio del CaP. Este estudio de revisión reconoce la dificultad de comparar los resultados y concluye resaltando la necesidad de estandarizar los métodos de los estudios de coste de la enfermedad. Uno de los estudios europeos es de Fourcade et al. previamente comentado, que incluye datos españoles (Fourcade et al., 2010).

**TABLA 6.1. DISTRIBUCIÓN DE LOS ARTÍCULOS IDENTIFICADOS EN LA BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE CARGA ECONÓMICA DEL CaP**

ARTÍCULOS SELECCIONADOS	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Coste de la enfermedad	15
Costes indirectos	4
Costes eventos esqueléticos	7
<b>Total</b>	<b>26</b>

*Continúa en la página siguiente*

Viene de la página anterior

ARTÍCULOS NO SELECCIONADOS	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Tratamiento específico	91
Cribado	17
Estudio coste-efectividad	69
Coste de la enfermedad	0
Costes indirectos	0
Costes eventos esqueléticos	0
Tests diagnósticos	20
Cáncer localizado	19
Resúmenes de congresos	21
Otros	56
<b>Total</b>	<b>293</b>

**Fuente:** elaboración propia.

Con posterioridad al trabajo de Sanyal et al. se han publicado estudios en diferentes países como Italia en 2017 (Restelli et al., 2017), Australia en 2018 (Cronin et al., 2017; Gordon et al., 2018), Holanda en 2017 (Ter Heine et al., 2017), Japón en 2015 (Kitazawa et al., 2015), Finlandia en 2016 (Torvinen et al., 2016), Canada en 2016 y 2017 (Krahn et al., 2016; Sanyal et al., 2016) y Estados Unidos en 2017 (Li et al., 2017). En la tabla 6.2. se muestran sus características metodológicas. En general, estos trabajos recogen los costes de los nuevos tratamientos incorporados para la etapa de resistencia a la castración.

En un análisis de costes poblacionales de todos los cánceres en Europa en 2008, se evaluaron de forma específica los de mama, colorrectal, pulmón y próstata (Luengo-Fernandez et al., 2013). Incluyeron los costes directos, indirectos e informales. El coste total del cáncer en la Unión Europea fue de 126.000 millones de euros, de los que 51.000 millones de euros (40%) fueron costes directos sanitarios. En el conjunto de la UE, los costes de la atención médica a todos los cánceres fueron equivalentes a 102 euros por ciudadano, pero variaron sustancialmente, oscilando entre 16 por persona en Bulgaria y 184 por persona en Luxemburgo. Las pérdidas de productividad debido a la muerte prematura costaron 42.000 millones de euros, la pérdida de días laborables fue de 9.430 millones y la atención informal supuso 23.200 millones de euros. El cáncer de próstata supuso el 7% (8.430 mil millones de euros) del total y fue la cuarta localización que generó más carga después de la de pulmón, mama y colorrectal.

**TABLA 6.2. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INTERNACIONALES POSTERIORES A 2014**

REFERENCIA	PAÍS	TAMAÑO MUESTRA	DISEÑO	FUENTES	COSTES INCLUIDOS	RESULTADOS
Restelli et al., 2017	Italia		Prevalencia	Literatura	Directos	212 millones €; 0,2% presupuesto sanitario global
Gordon et al., 2018	Australia		Modelos	Literatura	Directos	219 millones € en 2016
Gordon et al., 2018	Australia		Modelos	Literatura	Directos	35.100 € por paciente
Cronin et al., 2017	Australia	1.873	Prevalencia	Registros	Directos	35.828 € por paciente metastásico
Ter Heine et al., 2017	Holanda	136	Prevalencia	Serie clínica	Directos	17.931 € por paciente metastásico
Kitazawa et al., 2015	Japón		Top-down		Directos	3.000 millones €
Torvinen et al., 2016	Finlandia	611	Prevalencia	Registros	Directos Indirectos Informales	En estadio metastásico. 7.423 € directos, 4.277 € indirectos y 3.180 € informales

Continúa en la página siguiente

Viene de la página anterior

Krahn et al., 2016	Canadá	21.818	Prevalencia	Registros	Directos	61.515 € por 10 años
Li et al., 2017	Estados Unidos	7.482	Prevalencia	Registros	Directos	10.750 € en el mes de la metástasis

**Fuente:** elaboración propia.

Se localizaron también cuatro artículos sobre costes indirectos (Hanly et al., 2012; Jayadevappa et al., 2010; de Oliveira et al., 2014; Rizzo et al., 2016). Los trabajos se refieren al CaP en general e incluyen en el cálculo la pérdida de productividad de los cónyuges. Sus hallazgos muestran que los costes de productividad laboral perdidos aumentan significativamente, en comparación con aquellos individuos sin CaP y sus cónyuges. Las comparaciones entre ellos son difíciles porque las muestras de pacientes y la metodología son muy diferentes. En el estudio del cáncer en general en Europa, los costes indirectos suponen aproximadamente el 50% del coste total si se incluyen los costes por pérdida de productividad debido a la muerte prematura (Luengo-Fernandez et al., 2013).

### 6.3. LA CARGA ECONÓMICA DEL MODELO DE ATENCIÓN CLÍNICA AL CaP AVANZADO EN ESPAÑA. UN ESTUDIO DE CASO

#### 6.3.1. Pacientes y Métodos

Los autores de este capítulo llevaron a cabo en 2015 un estudio sobre supervivencia y costes del CaP avanzado del cual solamente se publicó el apartado de supervivencia. Se ha considerado que los resultados de costes de esa muestra de pacientes aportan datos relevantes del coste en la práctica clínica en el sistema sanitario público anterior a los nuevos tratamientos para el CaP metastásico resistente a la castración (CPRCm) y que su inclusión en este libro enriquece el mismo, al incorporar datos inéditos.

Se utilizó un diseño de estudio observacional, retrospectivo, para analizar una muestra de pacientes a partir de los registros de las bases de datos administrativas y clínicas. De la lista de pacientes con diagnóstico de CaP avanzado (estadio N1 o M1) incluido en el Registro de Cáncer del Hospital Universitario Araba entre los años 2006-2010 se tomó una muestra aleatoria de 160 pacientes que se siguieron hasta el 31 de diciembre de 2012. En cada paciente se registraron variables clínicas como el tipo de cáncer (metastásico o localmente avanzado), la escala de Gleason al diagnóstico, la edad, la fecha de diagnóstico, la fecha del último contacto con el sistema de salud, el estado vital al último contacto (vivo o muerto) y el consumo de recursos.

El análisis se realizó desde la perspectiva del sistema público de salud, por lo que solamente se incluyeron los costes directos sanitarios (Drummond, 2005). El consumo de recursos fue registrado desde el diagnóstico de CaP hasta la muerte o el último contacto con el sistema de salud en términos de consultas, hospitalizaciones, hospitalización a domicilio, visitas a urgencias, terapia antiandrogénica, terapia de prevención de fracturas, quimioterapia, evaluaciones de respuesta a la quimioterapia y la radioterapia.

Todos los costes unitarios se ajustaron al año 2012. El coste de los ingresos hospitalarios se calculó utilizando el sistema de contabilidad analítica del Servicio Vasco de Salud y el sistema GRD. Los costes unitarios para consultas externas (116 euros primera y 58 euros sucesiva), visitas a urgencias (144 euros), hospitalización a domicilio (1.270 euros por episodio) y hospital de día se obtuvieron del mismo sistema contable. Los costes de farmacia se recogieron de la Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios de Farmacia como el Precio de Venta de Laboratorio (PVL) de cada fármaco el 1 de enero de 2012. Asumimos que el tratamiento antiandrogénico (1.129 euros por año) se mantuvo hasta la muerte. Por otra parte, para

calcular el coste total de la sesión de quimioterapia (786 euros) y de ácido zoledrónico<sup>28</sup> (363 euros) se añadieron a los costes farmacéuticos los costes del hospital de día y de la consulta de control oncológico previa de la administración. La dosis se calculó para un peso de 70 kg y un área de superficie corporal de 1,8 m<sup>2</sup>.

Un informe del Departamento de Radioterapia y del sistema de contabilidad del Hospital Universitario Araba proporcionó el coste unitario de la sesión de radioterapia (227 euros) en base a la actividad, las inversiones y el personal en 2011. La amortización de los equipos se ajustó a 10 años y las instalaciones hasta 30 años. El coste unitario de la sesión incluyó el coste de la terapia de radiación externa, las consultas médicas y el apoyo físico de la radiación.

Los casos de CaP fueron clasificados de acuerdo a la puntuación de Gleason en tres grupos: entre 2 y 6 (de bajo grado o bien diferenciado), 7 (grado intermedio) y de 8 a 10 (de alto grado y peor pronóstico). A algunos pacientes de CaP no se les realizó la biopsia debido al estadio avanzado y, por lo tanto, sus historias clínicas no contenían esta variable. Dado que se trata de un grupo con características clínicas específicas, se les clasificó como un cuarto grupo (sin puntuación en la escala de Gleason).

Se llevaron a cabo análisis estadísticos descriptivos y de comparación de frecuencias con el programa SPSS versión 22. Se utilizó un nivel de significación estadística del 95%. Las diferencias en las variables categóricas se evaluaron utilizando el procedimiento de chi cuadrado. Dado que el coste no sigue una distribución normal, se aplicaron pruebas no paramétricas para comparar los costes con diferentes factores. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparar variables de dos grupos y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables con más de dos grupos. También se analizó el consumo de recursos por año para valorar si ha habido un cambio de práctica clínica durante este periodo.

Para estudiar la relación del coste total del CaP avanzado con las diferentes características clínicas y poder predecir el coste, se construyeron Modelos Lineales Generalizados (MLG) ya que el coste es una variable que no sigue una distribución normal (Glick et al., 2014). Los MLG son una generalización de la regresión lineal de mínimos cuadrados que permite que la variable respuesta siga distribuciones con forma distinta a la normal. El tipo de distribución aplicado fue gamma con enlace logarítmico. En primer lugar se analizó un MLG completo para el coste total como variable dependiente y la muerte, el seguimiento, la edad, la escala de Gleason y el estadio como variables independientes. Posteriormente y para calcular el coste de por vida, tanto total como hospitalario, del CaP avanzado, se utilizó un MLG restringido en el que el coste total se utilizó como variable dependiente y la muerte y el seguimiento como las variables independientes. De esta manera, se pudo incorporar la supervivencia total de los pacientes y además separar el efecto del alto consumo de recursos asociado a la etapa final de la vida. Como el seguimiento de los pacientes no fue completo (datos censurados), se utilizó el análisis de supervivencia paramétrico para extrapolar la esperanza de vida total de los pacientes mediante el software Stata versión 13. El tipo de función de supervivencia se seleccionó mediante el estadístico AIC (*Akaike Information Criterion*) (Lattimer, 2013).

### 6.3.2. Costes sanitarios del CaP avanzado

Este estudio aporta una estimación de costes de una muestra de pacientes españoles con CaP avanzado basado en el perfil de uso de recursos según escala de Gleason, calculando el coste de por vida con datos específicos del sistema sanitario español. La principal conclusión es que el tratamiento del CaP avanzado implica una alta carga económica que es mayor al final de la vida y que se debe fundamentalmente a los ingresos hospitalarios.



Las características y el uso de recursos de la muestra de 160 pacientes con cáncer avanzado según la escala de Gleason y el estadio se muestran en la Tabla 6.3. Ambas clasificaciones determinan un uso de recursos distinto. En general, a mayor nivel de diferenciación, medido mediante la escala de Gleason, aumenta la mortalidad, disminuye el seguimiento y aumenta el uso de la quimioterapia. También el estadio metastásico implica mayor uso de la quimioterapia y el ácido zoledrónico<sup>28</sup> y menor duración que el localmente avanzado. En nuestra muestra de CaP avanzado, la distribución por grupo de Gleason es muy distinta de la que aparece en el total de CaP recientemente diagnosticados. El grupo con Gleason menor de 7 representa un 29% entre los avanzados mientras que en el total de CaP significa el 57% de los casos (Cózar et al., 2012). Al mismo tiempo, la escala de Gleason distingue un perfil de uso de recursos y costes que se corresponde con el pronóstico esperado. El grupo de buen pronóstico tiene menor mortalidad y un seguimiento mayor. El mayor uso de la quimioterapia y ácido zoledrónico<sup>28</sup> se da en el grupo con valores de Gleason entre 8 y 10.

**TABLA 6.3. CARACTERÍSTICAS Y PERFIL DE USO DE RECURSOS SEGÚN LA ESCALA DE GLEASON Y EL ESTADIO**

	ESCALA DE GLEASON				ESTADIO		
	2-6 n=46	7 n=33	8-10 n=60	Sin Gleason n=21	Localmente avanzado n=51	Metastásico n=109	Total n=160
Grupo de edad <sup>c,3</sup>	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
<60	12 (26,1)	3 (9,1)	5 (8,3)	0 (0)	11 (21,6)	9 (8,63)	20 (12,5)
60 – 69	13 (28,3)	11 (33,3)	22 (36,7)	1 (4,8)	14 (27,5)	33 (30,3)	47 (29,4)
70 – 79	16 (34,8)	14 (42,4)	28 (46,7)	5 (23,8)	20 (39,2)	43 (39,4)	63 (39,4)
>80	5 (10,9)	5 (15,2)	5 (8,3)	15 (71,4)	6 (11,8)	24 (22,0)	30 (18,8)
Año de diagnóstico <sup>a,1</sup>	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
2006	9 (19,6)	6 (18,2)	8 (13,3)	1 (4,8)	7 (13,7)	17 (15,6)	24 (15)
2007	12 (26,1)	13 (39,4)	20 (33,3)	6 (28,6)	17 (33,3)	34 (31,2)	51 (31,9)
2008	12 (26,1)	6 (18,2)	10 (16,7)	3 (14,3)	8 (15,7)	23 (21,1)	31 (19,4)
2009	6 (13,0)	7 (21,2)	12 (20,0)	7 (33,3)	11 (21,6)	21 (19,3)	32 (20,0)
2010	7 (15,2)	1(3,0)	10 (16,7)	4 (19,0)	8 (15,7)	14 (12,8)	22 (13,8)
Uso de quimioterapia <sup>c,2</sup>	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Sí	1 (2,2)	2 (6,1)	15 (25)	0 (0)	2 (3,9)	16 (14,7)	18 (11,3)
No	45 (97,8)	31 (93,9)	45 (75)	21 (100)	49 (96,1)	93 (85,3)	142 (88,8)
Uso de zoledrónico <sup>b,3</sup>	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Sí	0 (0)	1 (3)	12 (20)	2 (9,5)	0 (0,0)	15 (13,8)	15 (9,4)
No	46 (100)	32 (97)	48 (80)	19 (90,5)	51 (100,0)	94 (86,2)	145 (90,6)
Uso de radioterapia <sup>b,1</sup>	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Sí	28 (60,9)	20 (60,6)	31 (51,7)	2 (9,5)	26 (51,0)	55 (50,5)	81 (50,6)
No	18 (39,1)	13 (39,4)	19 (48,3)	19 (90,5)	25 (49,0)	54 (49,5)	79 (49,4)
Localmente avanzado/ metastásico <sup>c</sup>	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Localmente avanzado	19 (41,3)	11 (33,3)	19 (31,7)	2 (9,5)	14 (27,5)	66 (60,6)	51 (31,7)
metastásico	27 (58,7)	22 (66,7)	41 (68,3)	19 (90,5)	37 (72,5)	43 (39,4)	109 (67,7)
Muerte <sup>c,3</sup>	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Años	Años	Nº (%)
Sí	9 (19,6)	15 (45,5)	38 (63,3)	18 (85,7)	4,53	3,41	80 (50)
No	37 (80,4)	18 (54,5)	22 (36,7)	3 (14,3)	(2,05)	(2,27)	80 (50)
Seguimiento <sup>c,2</sup>	Años	Años	Años	Años	Nº (%)	Nº (%)	Años
Media	5,27	4,42	3,14	1,27	0 (0,0)	15 (13,8)	3,77
(DT)	(1,54)	(2,13)	(2,11)	(1,09)	51 (100,0)	94 (86,2)	(2,26)

Nivel de significación estadística por Gleason: <sup>a</sup> (p>0,05); <sup>b</sup> (p<0,05); <sup>c</sup> (p<0,001).

Nivel de significación estadística por estadio: <sup>1</sup> (p>0,05); <sup>2</sup> (p<0,05); <sup>3</sup> (p<0,001). DT: Desviación Típica.

Fuente: elaboración propia.

La tabla 6.4 incluye la distribución de los costes por componente de coste en función del nivel de Gleason y el estadio. El análisis univariante de los costes totales muestra diferencias estadísticamente significativas tanto por escala de Gleason como por estadio (Tabla 6.4). Sin embargo, esas diferencias desaparecen cuando se analiza el coste por año. Resulta claro que las diferencias se deben a que el seguimiento juega un papel clave en el coste total. Otro elemento que influye es la gran varianza de los costes por año debida al corto seguimiento de algunos pacientes causado por el fallecimiento temprano después del diagnóstico.

**TABLA 6.4. COSTE PROMEDIO DEL CaP AVANZADO POR TIPO DE RECURSO Y ESCALA DE GLEASON Y ESTADIO POR PACIENTE (EUROS)**

	ESCALA DE GLEASON				ESTADIO		
	2-6 n=46	7 n=33	8-10 n=60	Sin Gleason n=21	Localmente avanzado n=51	Metastásico n=109	Total n=160
<b>Hospitalizaciones <sup>a,1</sup></b>							
Media	17.051,4	14.341,6	14.322,2	9.983,3	14.086,5	14.754,2	14.541,4
DT	12.500,8	22.138,3	14.881,9	7.049,4	13.727,5	16.121,3	15.358,7
<b>Consultas externas <sup>a,1</sup></b>							
Media	22.727,2	13.824,9	24.386,9	2.700,9	12.027,6	22.093,6	18.885,1
DT	52.940,4	15.441,1	42.682,1	3.924,8	19.281,4	45.974,5	39.683,0
<b>Quimioterapia <sup>b,2</sup></b>							
Media	127,2	398,8	1.669,5	0,0	114,7	1.039,7	744,9
DT	862,4	1.686,2	3.413,8	0,0	643,6	2.798,9	2.374,5
<b>Ácido zoledrónico <sup>b,2</sup></b>							
Media	0,0	77,0	871,2	190,1	0,0	539,5	367,5
DT	0,0	4.42,3	2.538,0	792,1	0,0	1.957,0	1.632,5
<b>Radioterapia <sup>c,1</sup></b>							
Media	5.620,7	4.491,8	2.481,9	75,7	4.246,2	3.125,9	3.483,0
DT	4.900,1	4.418,4	3.614,9	298,9	4.910,8	4.055,5	4.362,3
<b>Terapia de privación androgénica <sup>c,2</sup></b>							
Media	6.079,4	5.085,2	3.657,6	1.563,6	5.249,6	3.963,6	4.373,5
DT	1.735,0	2.472,6	2.403,4	1.234,1	2.317,4	2.588,3	2.569,2
<b>Urgencias <sup>a,1</sup></b>							
Media	591,4	331,5	535,0	335,9	454,4	496,5	483,1
DT	593,3	297,8	556,0	205,3	551,0	475,6	499,5
<b>Hospitalización a domicilio <sup>b,1</sup></b>							
Media	0,0	38,5	296,3	120,9	74,7	163,1	134,9
DT	0,0	221,0	715,5	381,9	301,7	549,2	485,0
<b>Coste total <sup>b,1</sup></b>							
Media	52.197,3	38.589,3	48.220,6	14.970,4	36.253,7	46.176,1	43.013,4
DT	56.827,7	29.482,9	51.035,6	8.282,9	26.402,7	53.797,9	46.974,5
<b>Coste por año <sup>a,1</sup></b>							
Media	10.202,54	10.154,80	31.654,27	21.918,37	22.588,00	18.458,52	19.774,80
DT	9.148,26	8.385,42	78.512,57	18.427,36	83.927,24	19.135,93	49.673,74

Nivel de significación estadística por Gleason: <sup>a</sup> (p>0,05); <sup>b</sup> (p<0,05); <sup>c</sup> (p<0,001).

Nivel de significación estadística por estadio: <sup>1</sup> (p>0,05); <sup>2</sup> (p<0,05); <sup>3</sup> (p<0,001). DT: Desviación Típica.

**Fuente:** elaboración propia.

Los resultados del MLG mostrados en la tabla 6.5 predicen el cambio en el coste final de un paciente en función de sus características clínicas. En el MLG completo los parámetros estadísticamente significativos fueron el seguimiento, la muerte y la escala de Gleason en el grupo 2-6 comparado con el grupo sin puntuación. Así, el análisis estadístico univariante del coste total es engañoso porque, aunque el consumo de recursos por año sea mayor en el grupo de

mal pronóstico, la mayor duración del seguimiento de los pacientes con buen pronóstico hace que este sea el grupo con un coste total más alto. Al analizar el coste total con los MLG, ni la edad, ni el estadio se asociaron significativamente al coste total. El coste total de los pacientes con Gleason de buen pronóstico aumenta porque su duración es larga, mientras que en los pacientes con Gleason alto se debe en gran medida a la alta mortalidad. Cuando se ajusta por la muerte, los pacientes con Gleason de mal pronóstico consumen menos recursos porque su incremento de costes se debe a la etapa final de la vida. La mayor parte (61%) de ese coste final es de tipo hospitalario. La supervivencia total media fue de 5,3 años de vida desde el diagnóstico. Al incorporar la supervivencia en el modelo de regresión prediciendo el coste, se determinó un coste total de 39.380 euros en los casos que incluían la muerte en el seguimiento y de 26.066 euros en los que no la incluían por lo que el coste total asociado a la atención a los pacientes en la etapa final de su vida puede estimarse en 15.054 euros.

**TABLA 6.5. RESULTADOS DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN EXPLICATIVOS DEL COSTE TOTAL Y DEL COSTE POR HOSPITALIZACIONES**

Parámetro	VARIABLE DEPENDIENTE COSTE TOTAL			
	Modelo completo		Modelo restringido	
	Beta	p	Beta	p
Interceptación	10,1161	0,000	9,6505	0,000
Seguimiento	0,1313	0,000	0,1756	0,000
Muerte	0,4792	0,000	0,4126	0,001
Gleason = 2-6	0,5538	0,004		
Gleason = 7	0,3818	0,042		
Gleason = 8-10	0,3949	0,022		
No Gleason	Referencia			
Metastásico	0,0296	0,766		
Edad	-0,0092	0,120		

**Fuente:** elaboración propia.

Este estudio ha permitido estimar el coste debido al alto consumo de recursos asociado con la etapa final de la vida de los pacientes. Al ajustar por variables como el seguimiento y la muerte podemos distinguir entre el coste de base y el exceso debido a la etapa final de la vida. En los modelos de regresión, el peso de los cuidados en la etapa final de la vida aparece como un determinante relevante del coste total por el alto nivel de significación estadística y por la cantidad económica que representa (15.054 euros). El principal componente de coste es la asistencia en hospitalización y consultas externas. Gran parte de estos ingresos hospitalarios se debieron a las metástasis óseas que en la literatura aparecen como el principal motivo de hospitalización del CaP metastásico (Durán et al., 2014).

Una limitación del estudio fue la falta de datos sobre el uso de recursos en atención primaria y el coste en farmacia no relacionado con la terapéutica antiandrogénica.

#### 6.4. CARGA ECONÓMICA DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS DEL CaP AVANZADO

La descripción de los costes asociados al CaP avanzado antes de la introducción de los nuevos tratamientos para la etapa de resistencia a la castración, muestra un manejo clínico de tipo reactivo y cuyo mayor componente de coste es el asociado a los ingresos hospitalarios. A partir de 2014, el manejo clínico se volvió más activo al disponer de nuevas alternativas terapéuticas. Los nuevos agentes terapéuticos introducidos en los últimos 3 años para la etapa de resistencia a la castración química y que mejoraran la supervivencia son sipuleucel-T<sup>22</sup>, cabazitaxel<sup>27</sup>, abiraterona<sup>15</sup>, enzalutamida<sup>20</sup> y radio-223<sup>21</sup> (Pollard et al., 2017). Sin embargo, debido a su alto coste, su acceso al mercado ha sido regulado en España de forma específica por los diferentes

servicios de salud. Además, estos pacientes suelen recibir terapia de privación androgénica más allá de la progresión de la enfermedad (Pollard et al., 2017) y bisfosfonatos<sup>28</sup>, ácido zoletrónico<sup>28</sup> o denosumab<sup>29,30</sup>, para reducir las fracturas como resultado de las metástasis óseas (Heidenreich et al., 2014). El coste de estos tratamientos depende del coste unitario y de la duración del tratamiento. Sin embargo, el coste unitario real en España de estos nuevos tratamientos para los servicios de salud de las Comunidades Autónomas no es público y tampoco se han publicado datos de la duración de los tratamientos.

Se ha llevado a cabo una aproximación al coste en España que se muestra en la tabla 6.6. junto con los costes de los tratamientos en USA e Italia. Para el cálculo de los costes en España se han utilizado los esquemas aplicados en el artículo americano y los precios oficiales españoles. Los artículos con datos australianos, japoneses, finlandeses y canadienses no detallan los costes unitarios de los tratamientos, por lo que no se pueden comparar sus resultados.

**TABLA 6.6. COSTE PROMEDIO DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL CaP RESISTENTE A LA CASTRACIÓN, POR PACIENTE**

TRATAMIENTO	Coste en USA (\$) (Pollard et al., 2017)	Coste en Italia (€) (Restelli et al., 2017)	Duración / Nº ciclos	Coste unitario en España (€)	Coste en España (€)
Sipuleucel-T <sup>22</sup>	98.860		3 ciclos		
Enzalutamida <sup>20</sup>	61.835	28.389	8,3 meses	3.598	29.862
Abiraterona <sup>15</sup>	43.216	33.428	8 meses	3.594	28.752
Radio-223 <sup>21</sup>	73.700	17.012	6 tratamientos	5.154	30.925
Cabazitaxel <sup>27</sup>	50.038	16.374	6 ciclos	4.531	27.188

**Fuente:** elaboración propia a partir de Pollard et al., 2017 y Restelli et al., 2017.

En un artículo publicado con datos americanos por Pollard et al., 2017, el coste por paciente de la administración de estos nuevos tratamientos varía entre 50.000 dólares de cabazitaxel<sup>27</sup> y 100.000 dólares de sipuleucel-T<sup>22</sup> con cifras intermedias para abiraterona<sup>15</sup> (43.216 dólares), enzalutamida<sup>20</sup> (61.835 dólares) y radio-223<sup>21</sup> (73.700 dólares) (Pollard et al., 2017). Este cálculo se basa en un esquema de tratamiento para un paciente tipo. Se asumió que el paciente también recibió denosumab<sup>29,30</sup> cada mes y leupralida<sup>3-5</sup> cada 3 meses durante toda la duración de la supervivencia. El coste total de cada tratamiento se estableció multiplicando la duración estimada del tratamiento o el número de ciclos por el coste unitario obtenido del proveedor farmacéutico de la institución. Estimaron la duración del tratamiento para cada terapia utilizando los esquemas de dosificación estándar o los datos de supervivencia de los ensayos clínicos si no estaba definido un régimen de dosificación estándar. La consecuencia es que las duraciones son distintas para cada alternativa. Agregaron un 6% adicional al total para la administración en hospital de día. Para los medicamentos recetados por vía oral, el coste mensual del medicamento se multiplicó por el número estimado de meses de tratamiento recibido en el ensayo clínico. La multiplicación de los costes unitarios obtenidos de la Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios de Farmacia, como el precio de venta de laboratorio de cada fármaco, por las duraciones del artículo de Pollard et al., ha permitido estimar el coste de estos tratamientos en España. El coste real es menor, ya que no incluye los descuentos aplicados. El sipuleucel-T<sup>22</sup> no está disponible en España.

El estudio llevado a cabo en Italia por Restelli et al., estima el coste de los tratamientos para un año (Tabla 6.6.) (Restelli et al., 2017). Los costes unitarios de los tratamientos se tomaron de las publicaciones de la Comisión Técnica de la Región de Veneto, aprobados en 2015 y 2016. Calculan el coste según las tarifas oficiales y también teniendo en cuenta los descuent-

tos obligatorios por los acuerdos de costes compartidos entre compañías farmacéuticas y la Agencia de Medicamentos Italiana. El resultado es muy diferente del obtenido en el escenario americano y como no señalan los esquemas o duraciones de los tratamientos no es posible establecer comparaciones.

## 6.5. CONCLUSIONES

**La relevancia del tema se deriva de las cifras enormes manejadas en la estimación de la carga económica del manejo completo del CaP a lo largo de la vida, que en Canadá y los Estados Unidos alcanzan los 4.000 millones de dólares** (Grover et al., 2000; Stokes et al., 2011). En la literatura internacional se indica que la adopción de nuevas tecnologías sanitarias ha determinado un incremento significativo en el coste de los recursos necesarios para gestionar el CaP (Dragomir et al., 2014; Nguyen et al., 2011). Así, el uso de la radioterapia de intensidad modulada y la prostatectomía radical mínimamente invasiva han llevado a un gasto adicional de más de 350 millones de dólares en los Estados Unidos (Nguyen et al., 2011). Con la información disponible, resulta difícil evaluar y predecir la tendencia que va a seguir la evolución de los costes asociados a la progresión al estado metastásico del cáncer de próstata. **La falta de datos españoles que permitan entender el impacto de la etapa avanzada del CaP en el consumo de recursos, limita la capacidad para informar el proceso de toma de decisiones ligado a las nuevas alternativas terapéuticas** (Frendl y Olumi, 2017). En una era en la que la controversia sobre el cribado del cáncer de próstata y el sobre-tratamiento de la enfermedad localizada continúa desarrollándose, (Garrison et al., 2007) es fácil pasar por alto la carga asociada con el cáncer de próstata en etapa avanzada, teniendo en cuenta que se tiende a infravalorar la carga que representa el impacto de las enfermedades que no se mide tanto en salud como en costes.

Frente a los métodos tradicionales de revisión manual de historias clínicas que implicaban esfuerzos enormes para la recogida de los datos de consumo de recursos, se impone la medida mediante bases de datos clínicas y administrativas (Garrison et al., 2007). Sin embargo, estas fuentes de información no suelen recoger de forma estructurada los hitos clínicos relevantes como la aparición de la resistencia a la castración en el CaP avanzado. **Algunos trabajos han desarrollado algoritmos específicos para poder identificar esas etapas clave en la historia natural del CaP.** Así, Krahn et al., identificaron en las bases de datos clínicas seis estados mutuamente excluyentes de pacientes en terapia de deprivación androgénica en base a la literatura, las guías de práctica clínica y la consulta con expertos clínicos (Krahn et al., 2016). La incorporación de procedimientos similares permitirá conocer de forma automatizada el uso de recursos sanitarios asociado al tratamiento del CaP y por tanto medir su coste en cada una de las alternativas terapéuticas.

La literatura existente carece de estudios específicos sobre el sistema de salud español u otros sistemas de salud financiados con fondos públicos sobre los costes directos de los tratamientos iniciales. Aunque en este capítulo se han presentado datos del coste del manejo del CaP avanzado hasta 2014, **se requieren estudios adicionales para valorar mejor el impacto de la adopción de nuevas tecnologías en la carga económica del manejo del CaP avanzado.** La mayoría de los estudios revisados se han llevado a cabo en otros países y su aplicación al proceso de toma de decisiones en España es limitada, ya que tanto el perfil de uso de recursos como los costes unitarios son diferentes. **La disponibilidad de estudios de costes específicos de cada país es esencial para que los gestores y planificadores de la atención médica puedan asignar de manera eficiente los recursos.** El envejecimiento de la población aumentará sustancialmente la carga clínica y económica de CaP en el sistema de salud español. **La incorporación de costes propios en los procesos de evaluación económica de los nuevos tratamientos ayudaría a optimizar el uso de los recursos y por tanto a hacer sostenible el Sistema Sanitario.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade, P., Sacristan, J.A., and Dilla, T. (2017). The Economic Burden of Cancer in Spain: A Literature Review. *Health Econ Outcome Res Open Access* 3, 2.
- Ament, A., and Evers, S. (1993). Cost of illness studies in health care: a comparison of two cases. *Health Policy Amst. Neth.* 26, 29–42.
- Campà, J., Mar-Barrutia, G., Extramiana, J., Arróspide, A., and Mar, J. (2016). Advanced prostate cancer survival in Spain according to the Gleason score, age and stage. *Actas Urol. Esp.* 40, 499–506.
- Cózar, J.M., Miñana, B., Gómez-Veiga, F., Rodríguez-Antolín, A., Villavicencio, H., 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra, A., and Pedrosa, E. (2012). Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 110, E701-706.
- Crawford, E.D., and Rove, K.O. (2012). Advanced prostate cancer: therapeutic sequencing, outcomes, and cost implications. *Am. J. Manag. Care* 18, SP250-253.
- Cronin, P., Kirkbride, B., Bang, A., Parkinson, B., Smith, D., and Haywood, P. (2017). Long-term health care costs for patients with prostate cancer: a population-wide longitudinal study in New South Wales, Australia. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 13, 160–171.
- Dragomir, A., Cury, F.L., and Aprikian, A.G. (2014). Active surveillance for low-risk prostate cancer compared with immediate treatment: a Canadian cost comparison. *CMAJ Open* 2, E60-68.
- Drummond, M.F. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (Oxford University Press).
- Durán, I., Garzón, C., Sánchez, A., García-Carbonero, I., Pérez-Gracia, J.L., Seguí-Palmer, M.Á., Wei, R., Restovic, G., Gasquet, J.A., and Gutiérrez, L. (2014). Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* 16, 322–329.
- Fourcade, R.O., Benedict, A., Black, L.K., Stokes, M.E., Alcaraz, A., and Castro, R. (2010). Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK. *BJU Int.* 105, 49–56.
- Frendl, D.M., and Olumi, A.F. (2017). Understanding temporal trends in medical costs associated with progression to metastatic prostate cancer. *Cancer* 123, 3447–3449.
- Garrison, L.P., Neumann, P.J., Erickson, P., Marshall, D., and Mullins, C.D. (2007). Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 10, 326–335.
- Glick, H.A., Doshi, J.A., Sonnad, S.S., and Polsky, D. (2014). *Economic Evaluation in Clinical Trials* (Oxford University Press).
- Gordon, L.G., Tuffaha, H.W., James, R., Keller, A.T., Lowe, A., Scuffham, P.A., and Gardiner, R.A. (2018). Estimating the healthcare costs of treating prostate cancer in Australia: A Markov modelling analysis. *Urol. Oncol.* 36, 91.e7-91.e15.
- Gouda, H.N., and Powles, J.W. (2011). Why my disease is important: metrics of disease occurrence used in the introductory sections of papers in three leading general medical journals in 1993 and 2003. *Popul. Health Metr.* 9, 14.
- Grover, S.A., Coupal, L., Zowall, H., Rajan, R., Trachtenberg, J., Elhilali, M., Chetner, M., and Goldenberg, L. (2000). The economic burden of prostate cancer in Canada: forecasts from the Montreal Prostate Cancer Model. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 162, 987–992.
- Hanly, P., Timmons, A., Walsh, P.M., and Sharp, L. (2012). Breast and prostate cancer productivity costs: a comparison of the human capital approach and the friction cost approach. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 15, 429–436.

Hart, W.M., Nazir, J., and Baskin-Bey, E. (2014). An incidence model of the cost of advanced prostate cancer in Spain. *J. Med. Econ.* 17, 125–131.

Heidenreich, A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., et al. (2014). EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 65, 467–479.

Heinlein, C.A., and Chang, C. (2004). Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr. Rev.* 25, 276–308.

Herranz, F., Arias, F., Arrizabalaga, M., Calahorra, F.J., Carballido, J., Diz, R., Herrero, J.A., Llorente, C., Martín, J.C., Martínez-Piñeiro, L., et al. (2003). [Prostate cancer in the Community of Madrid in the year 2000. IV. Treatment]. *Actas Urol. Esp.* 27, 418–427.

Jayadevappa, R., Schwartz, J.S., Chhatre, S., Gallo, J.J., Wein, A.J., and Malkowicz, S.B. (2010). The burden of out-of-pocket and indirect costs of prostate cancer. *The Prostate* 70, 1255–1264.

Jo, C. (2014). Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin. Mol. Hepatol.* 20, 327–337.

Kirby, M., Hirst, C., and Crawford, E.D. (2011). Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 65, 1180–1192.

Kitazawa, T., Matsumoto, K., Fujita, S., Seto, K., Hanaoka, S., and Hasegawa, T. (2015). Cost of illness of the prostate cancer in Japan—a time-trend analysis and future projections. *BMC Health Serv. Res.* 15, 453.

Koopmanschap, M.A. (1998). Cost-of-illness studies. Useful for health policy? *PharmacoEconomics* 14, 143–148.

Krahn, M.D., Bremner, K.E., Luo, J., Tomlinson, G., and Alibhai, S.M.H. (2016). Long-term health care costs for prostate cancer patients on androgen deprivation therapy. *Curr. Oncol. Tor. Ont* 23, e443–e453.

Latimer, N.R. (2013). Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med. Decis. Mak. Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 33, 743–754.

Li, T.T., Shore, N.D., Mehra, M., Todd, M.B., Saadi, R., Leblay, G., Aggarwal, J., and Griffiths, R.I. (2017). Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease. *Cancer* 123, 3591–3601.

Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., and Sullivan, R. (2013). Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 14, 1165–1174.

Mar, J., Errasti, J., Soto-Gordoa, M., Mar-Barrutia, G., Martínez-Llorente, J.M., Domínguez, S., García-Albás, J.J., and Arrospide, A. (2017). The cost of colorectal cancer according to the TNM stage. *Cirugia Espanola* 95, 89–96.

Molinier, L., Bauvin, E., Combescure, C., Castelli, C., Rebillard, X., Soulié, M., Daurès, J.-P., and Grosclaude, P. (2008). Methodological considerations in cost of prostate cancer studies: a systematic review. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 11, 878–885.

Murray, C.J.L., and Lopez, A.D. (2017). Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond. Engl.* 390, 1460–1464.

Nguyen, P.L., Gu, X., Lipsitz, S.R., Choueiri, T.K., Choi, W.W., Lei, Y., Hoffman, K.E., and Hu, J.C. (2011). Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, 1517–1524.

Oliva-Moreno, J., Trapero-Bertran, M., Peña-Longobardo, L.M., and Del Pozo-Rubio, R. (2017). The Valuation of Informal Care in Cost-of-Illness Studies: A Systematic Review. *PharmacoEconomics* 35, 331–345.

de Oliveira, C., Bremner, K.E., Ni, A., Alibhai, S.M.H., Laporte, A., and Krahn, M.D. (2014). Patient time and out-of-pocket costs for long-term prostate cancer survivors in Ontario, Canada. *J. Cancer Surviv. Res. Pract.* 8, 9–20.

Onukwugha, E., McRae, J., Kravetz, A., Varga, S., Khairnar, R., and Mullins, C.D. (2016). Cost-of-Illness Studies: An Updated Review of Current Methods. *PharmacoEconomics* 34, 43–58.

---

Oxford University (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine* (Oxford, New York: Oxford University Press).

---

Pollard, M.E., Moskowitz, A.J., Diefenbach, M.A., and Hall, S.J. (2017). Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian J. Urol.* 4, 37–43.

---

Restelli, U., Ceresoli, G.L., Croce, D., Evangelista, L., Maffioli, L.S., Gianoncelli, L., and Bombardieri, E. (2017). Economic burden of the management of metastatic castrate-resistant prostate cancer in Italy: a cost of illness study. *Cancer Manag. Res.* 9, 789–800.

---

Rizzo, J.A., Zyczynski, T.M., Chen, J., Mallow, P.J., Trudel, G.C., and Penrod, J.R. (2016). Lost Labor Productivity Costs of Prostate Cancer to Patients and Their Spouses: Evidence From US National Survey Data. *J. Occup. Environ. Med.* 58, 351–358.

---

Sanyal, C., Aprikian, A.G., Chevalier, S., Cury, F.L., and Dragomir, A. (2013). Direct cost for initial management of prostate cancer: a systematic review. *Curr. Oncol. Tor. Ont* 20, e522-531.

---

Sanyal, C., Aprikian, A.G., Cury, F.L., Chevalier, S., and Dragomir, A. (2016). Management of localized and advanced prostate cancer in Canada: A lifetime cost and quality-adjusted life-year analysis. *Cancer* 122, 1085–1096.

---

Soto-Gordoa, M., Arrospide, A., Zapiain, A., Aiarza, A., Abecia, L.C., and Mar, J. (2014). [The cost of applying the Dependency Law to Alzheimer disease]. *Gac. Sanit.* 28, 389–392.

---

Stokes, M.E., Ishak, J., Proskorovsky, I., Black, L.K., and Huang, Y. (2011). Lifetime economic burden of prostate cancer. *BMC Health Serv. Res.* 11, 349.

---

Ter Heine, R., Frederix, G.W., Geenen, J.W., Hövels, A.M., van Vulpen, M., Kooistra, A., De Klerk, J.M., and Bloemendaal, H.J. (2017). Cost of illness of metastatic prostate cancer: a perspective of costs for new treatment options in The Netherlands. *J. Comp. Eff. Res.* 6, 575–581.

---

Torvinen, S., Färkkilä, N., Roine, R.P., Sintonen, H., Saarto, T., and Taari, K. (2016). Costs in different states of prostate cancer. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 55, 30–37.

---

Vogel, B., Gilbert, S.M., Boylston Herndon, J., and Dahm, P. (2011). Advanced topics in evidence-based urologic oncology: economic analysis. *Urol. Oncol.* 29, 454–461.

---







CAPÍTULO

---

REVISIÓN DE  
EVALUACIONES  
ECONÓMICAS DE  
LOS TRATAMIENTOS  
DEL CÁNCER  
DE PRÓSTATA

---

Dolores Fraga Fuentes

## 7.1. INTRODUCCIÓN

El CaP es uno de los tumores más frecuentes a nivel mundial, situándose por detrás del cáncer de pulmón, mama y colorrectal (GLOBOCAN, 2012). En España, tal como ya se ha comentado en otros capítulos de este libro, se estima que el CaP es uno de los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones en 2017 (SEOM, 2018).

Los varones con CaP clínicamente significativo tienen un alto riesgo de metástasis y muerte si no son tratados adecuadamente en función de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en el CaP no clínicamente significativo la progresión es mucho más lenta. Por este motivo, una buena estrategia diagnóstica ayudará a determinar cuáles son los pacientes más adecuados para recibir tratamiento y aquéllos para los que es más apropiado el manejo con monitorización.

El propósito del tratamiento del cáncer de próstata metastásico (CaPm) es detener o enlentecer la progresión de la enfermedad. Durante los últimos años, el tratamiento del CaP ha estado evolucionando muy rápidamente. Sin embargo, el número de estudios farmacoeconómicos es limitado y la mayoría de guías de práctica clínica no están centradas en los aspectos de evaluación económica.

En el escenario actual, los costes sanitarios directos son elevados. Así, según un estudio de costes de la enfermedad realizado en Italia, estos costes oscilaron entre 196,5 millones de euros y 228 millones de euros, lo que representó aproximadamente el 0,2% de la financiación del Servicio Italiano de Salud en 2016. Lo que más contribuyó a este gasto fue el coste de los medicamentos, que supuso el 77% del global de la carga económica (Restelli et al., 2017).

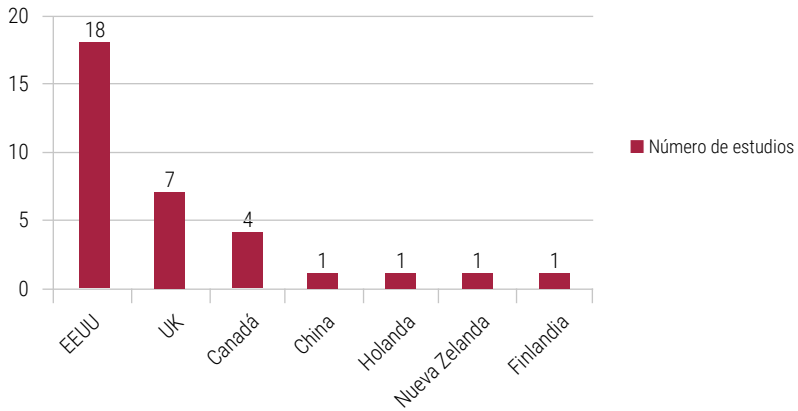
En el caso de España, se ha estimado que, en el primer año después del diagnóstico, el coste sanitario directo ascendió a 114,6 millones de euros (Fourcade et al., 2010). En el CaP avanzado, los costes totales a lo largo de la vida de los pacientes ascienden a 19.961€ por paciente, suponiendo para el sistema unos costes totales, dada la incidencia en España en 2012, de 61 millones de euros (Hart et al., 2014). Considerando el diagnóstico inicial y el tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia), y usando los costes de 2006, la media de coste sanitario directo por paciente con CaP fue de 3.256€ (Fourcade et al., 2010).

En este capítulo vamos a realizar una revisión de los estudios de evaluación económica publicados sobre el tratamiento del CaP, principalmente en el CaP metastásico.

## 7.2. REVISIÓN DE EVALUACIONES ECONÓMICAS PUBLICADAS: ¿SUFICIENTES Y ADECUADAS?

Una revisión reciente muestra que los Análisis de Coste-Efectividad (ACE) de los tratamientos del CaP resistente a la castración metastásico (CPRCm) indicaron un coste elevado y creciente de los mismos, principalmente debido a las nuevas opciones de tratamiento (Norum y Nieder, 2017). De los 31 estudios seleccionados, en 15 se realizó un ACE. Tal como indican los autores, parece un número muy bajo de evaluaciones económicas en comparación con las publicaciones sobre CaP en el mismo período (2012-2016). La mayoría de los estudios fueron realizados en Estados Unidos (18) y en el Reino Unido (7), mientras que ninguno fue realizado en España (Gráfico 7.1).

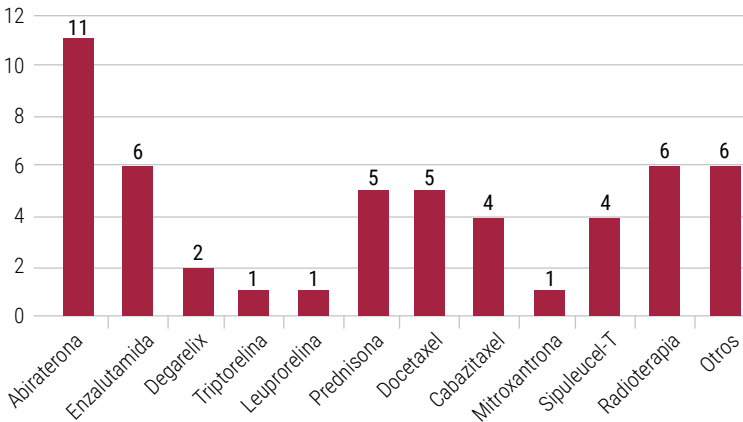
**GRÁFICO 7.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS SOBRE TRATAMIENTOS DEL CaP, POR PAÍS DE DESARROLLO**



Fuente: Norum y Nieder, 2017.

Si analizamos las publicaciones, al menos dos tercios de los estudios son de tratamiento médico. Tal como comentan los autores, esto puede resultar extraño, dada la importancia de la cirugía y la radioterapia en los tratamientos del CaP (Gráfico 7.2). Sin embargo, consideran que puede explicarse por la comercialización de los nuevos tratamientos para el CPRCm y los esfuerzos de la industria farmacéutica (16 estudios estaban patrocinados por los laboratorios) para posicionar sus productos en la práctica clínica diaria (Norum y Nieder, 2017).

**GRÁFICO 7.2. NÚMERO DE ESTUDIOS ECONÓMICOS EN CPRCm PUBLICADOS DESDE 2012 A 2016**



Fuente: Norum y Nieder, 2017.

Cuando analizamos los estudios, nos encontramos con las siguientes situaciones. Se trata de estudios individuales sin comparación entre ellos, con diferencias en la monitorización de los costes, un uso de diferentes pesos de la utilidad para el cálculo de los AVACs, y como punto de conexión de los estudios, la valoración por parte de los autores de la revisión de la calidad con instrumentos validados, en este caso el cuestionario QHES (Norum y Nieder, 2017). Pero, ¿es esto suficiente?

Un 61% (n=19) de los estudios están centrados en tratamientos médicos (hormonoterapia, quimioterapia, inmunoterapia y tratamiento de las metástasis óseas). La hormonoterapia supone el mayor porcentaje, el 63% (12/19), seguido de la quimioterapia, 42% (8/19) e inmunoterapia 21% (4/19). Si observamos la fotografía que presenta vemos que algunos tratamientos son considerados coste-efectivos, proporcionando según los umbrales de la disponibilidad a pagar de los países donde se llevan a cabo una Razón Coste-Efectividad Incremental (RCEI) adecuada, pero dado que en muchos de ellos se basan en costes farmacológicos, negociaciones de precio podrían cambiar esta situación.

Por otro lado, sería necesario establecer la relación coste-efectividad en base a la comparación con las diferentes alternativas, y en la mayoría de los casos no puede hacerse, ya que no existen comparaciones directas entre ellas, por lo que hay que utilizar las comparaciones indirectas, con las limitaciones que conllevan. Por eso, no resulta extraño que exista diversidad de conclusiones entre los estudios. Por ejemplo, abiraterona<sup>15</sup> es coste-efectiva (RCEI de 58.037\$/AVAC) en comparación con la Mejor Terapia de Soporte (MTS) (Ramaekers et al., 2017). Sin embargo, cuando se compara con enzalutamida<sup>20</sup> en pacientes sin tratamiento previo con docetaxel<sup>16-19</sup>, en un caso es menos coste-efectiva. Con un año de horizonte temporal la diferencia de coste fue de 2.666 dólares por paciente (Massoudi et al., 2017). En otro estudio, abiraterona<sup>15</sup> es el medicamento de elección, ya que el coste por mes de supervivencia global fue 1.281 dólares menor para abiraterona<sup>15</sup> que para enzalutamida<sup>20</sup> (Pilon et al., 2016) y en otros ni abiraterona<sup>15</sup> ni enzalutamida<sup>20</sup> son coste-efectivos en pre-quimioterapia, con 194.000\$/AVAC y 223.000\$/AVAC, respectivamente (Guirgis, 2015; Gong y Hay, 2014).

Utilizando la misma estrategia de búsqueda que Norum y Nieda, con ampliación de la fecha de búsqueda desde 2017 hasta la actualidad (mayo 2018), localizamos 8 estudios sobre CaPm en los que se realizó un ACE: tres fueron las evaluaciones realizadas por el NICE sobre degarelix<sup>10,11</sup> (Uttley et al., 2017), cabazitaxel<sup>27</sup> (Kearns et al., 2017) y abiraterona<sup>15</sup> (Ramaekers et al., 2017); un estudio sobre secuenciación de los tratamientos (Pollard et al., 2017); un ACE sobre el uso como protección ósea del ácido zoledrónico<sup>28</sup> y el estroncio-89<sup>31</sup> añadidos a quimioterapia en CPRcm (Andronis et al., 2017) y por último tres estudios en CaP hormonosensible (Aguiar et al., 2017; Zheng et al., 2017; García de Paredes et al., 2017).

Como podemos observar, en la mayoría de estos estudios se valora individualmente cada fármaco. Sólo en un estudio se utilizan comparaciones indirectas para comparar el coste-efectividad del tratamiento con abiraterona<sup>15</sup>, cabazitaxel<sup>27</sup>, enzalutamida<sup>20</sup> o radio-223<sup>21</sup> en pacientes con CPRcm previamente tratados con docetaxel<sup>16-19</sup> (Peters et al., 2018). Según los autores, el radio-223<sup>21</sup> puede ser la estrategia de tratamiento menos costosa, ofreciendo una similar ganancia en beneficios en salud en comparación con los otros tratamientos, desde la perspectiva social holandesa. Según los autores, el menor coste del radio-223<sup>21</sup> se debe principalmente al menor coste del medicamento y a la prevención de los eventos esqueléticos sintomáticos.

Si consideramos el CaP hormonosensible, la estrategia que se está analizando es el uso de docetaxel<sup>16-19</sup> combinado con terapia de deprivación androgénica frente a la TDA en monoterapia. En dos estudios se concluye que la combinación es una medida coste-efectiva en enfermedad metastásica (Aguiar et al., 2017; García de Paredes et al., 2017). En la enfermedad metastásica, la RCEI de añadir docetaxel<sup>16-19</sup> a TDA fue de 11.228,55 dólares por AVAC, siendo en el caso de la enfermedad metastásica de alto volumen más coste-efectiva (RCEI 8.146,93\$/AVAC) (Aguiar et al., 2017). Otros autores consideran que la RCEI de la combinación (21.200,00\$/AVAC) supera el umbral de la disponibilidad a pagar (20.301\$/AVAC) en China (Zheng et al., 2017).

Por último, solo se localizó un ACE sobre el uso de ácido zoledrónico<sup>28</sup> o estroncio-89<sup>31</sup> añadidos a docetaxel<sup>16-19</sup> en pacientes con CPRcm. Según los autores, el coste por paciente para el ácido zoledrónico<sup>28</sup> fue de 12.251 libras, lo que supone un coste 251 libras más elevado que en

el grupo que no utiliza ácido zoledrónico<sup>28</sup>. La RCEI para esta comparación fue de 8.005 libras por AVAC. En el caso del estroncio-89<sup>31</sup>, el coste por paciente fue de 13.230 libras, 1.365 libras más elevado que no usar estroncio-89<sup>31</sup>. La RCEI para el estroncio-89<sup>31</sup> fue de 16.884 libras. La probabilidad de que el ácido zoledrónico<sup>28</sup> y el estroncio-89<sup>31</sup> fueran coste-efectivos fue de 0,64 y 0,60, respectivamente, aunque añadir ácido zoledrónico<sup>28</sup> o estroncio-89<sup>31</sup> produjo un cambio positivo pequeño en los AVACs (Andronis et al., 2017).

### 7.2.1. Escenarios hipotéticos de secuenciación de tratamientos en CPRCm: ACE y disponibilidad a pagar

Un ACE de los tratamientos para el CPRCm en un escenario hipotético que incluye la secuenciación de distintos tratamientos (sipuleucel-T<sup>22</sup>, enzalutamida<sup>20</sup>, abiraterona<sup>15</sup>, docetaxel<sup>16-19</sup>, radio-223<sup>21</sup> y cabazitaxel<sup>27</sup>) concluye que, basándose en los datos de supervivencia y los costes actuales de los tratamientos, todas estas estrategias de tratamiento superan en gran medida el umbral de disponibilidad a pagar de 100.000 dólares por AVAC (Pollard et al, 2017).

Los autores realizaron dos ACE, aunque solo consideramos el modelo de 5 medicamentos que no incluye sipuleucel-T<sup>22</sup>. En este modelo, por razones de dominancia extendida en la RCEI, se eliminaron dos estrategias: la de un medicamento (enzalutamida<sup>20</sup>) y la de 2 medicamentos (enzalutamida<sup>20</sup>+abiraterona<sup>15</sup>). Aunque la estrategia de tres medicamentos, en comparación con el cuidado estándar, presentó la menor RCEI, todas superaron el umbral de disponibilidad a pagar de 100.000 dólares por año de vida ganado (Tabla 7.1).

**TABLA 7.1. RESULTADOS DE COSTE-EFECTIVIDAD EN UN MODELO DE 5 MEDICAMENTOS**

TRATAMIENTO	COSTE (\$) [C]	EFECTOS (AVS) [E]	COSTE INCREMENTAL (\$) [ΔC]	EFECTO INCREMENTAL (AVS) [ΔE]	RCEI (\$/AVS) [ΔC/ΔE]
Cuidado estándar (brazo control del EC de Doc)	33.494	1,58			
Enza	101.878	1,89	68.384	0,31	220.594 (Dominancia extendida)
Enza+Abi	151.997	2,22	50.119	0,33	151.876 (Dominancia extendida)
Enza+Abi+Doc	172.480	2,42	138.986	0,84	165.460
Enza+Abi+Doc+Rad	252.552	2,72	80.072	0,3	266.907
Enza+Abi+Doc+Rad+Cabazi	306.839	2,92	54.287	0,2	271.435

Abi: abiraterona<sup>15</sup>; Cabazi: cabazitaxel<sup>27</sup>; Doc: docetaxel<sup>16-19</sup>; EC: Ensayo Clínico; Enza: enzalutamida<sup>20</sup>; Rad: radio-223<sup>21</sup>; AVS: Años de Vida Salvados.

**Fuente:** Pollard, 2017.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. La secuenciación no se correlaciona con las recomendaciones de las guías de práctica clínica; los costes solo incluyeron el coste de la medicación y de su administración, pero no incluyeron el precio de la medicación para el dolor, la radioterapia para las metástasis óseas o los tratamientos paliativos, como mitoxantrona<sup>23</sup>. Si no estaba definido el régimen estándar de dosificación, se consideraron la duración de los tratamientos o datos de supervivencia de los ensayos clínicos. Se asumió que los pacientes podrían además recibir denosumab<sup>29,30</sup> mensualmente y leupralida<sup>3-5</sup> cada tres meses durante el período total de supervivencia, lo que se incluyó en el ACE. Otra de las asunciones es que en la secuenciación

los beneficios de los tratamientos tienen un efecto aditivo, lo que es un aspecto controvertido, ya que no se conocen estos resultados con la combinación o la secuenciación. Así, un estudio de seguimiento de pacientes en tratamiento con enzalutamida<sup>20</sup> o abiraterona<sup>15</sup> en primera línea para el CPRCm encontró que menos del 20% de los pacientes que progresaron recibieron el otro tratamiento y menos del 10% recibieron docetaxel<sup>16-19</sup> (Malangone-Monaco et al, 2016).

Con las limitaciones comentadas, este estudio presenta un hipotético escenario que podría presentarse en la vida real y que nos hace reflexionar sobre la necesidad de considerar la mejor selección de pacientes y de tratamientos para mejorar la supervivencia y así obtener resultados más eficientes, favoreciendo la competencia entre las alternativas.

Algunos estudios plantean la necesidad de considerar los costes asociados a los Eventos Relacionados con el Esqueleto (ERE). Los ERE suponen una considerable carga sobre la utilización de recursos sanitarios y, aunque la mayoría de los costes se producen durante el primer mes después de la producción de los ERE, a pesar de disminuir posteriormente, permanecen significativamente más elevados para los pacientes con ERE en comparación con los pacientes sin ERE. Son necesarios estudios que exploren los beneficios clínicos y económicos de las actuales intervenciones en el tratamiento de los ERE (Zhong et al.,2018).

### **7.2.2. No solo ACE: binomio ACE-impacto presupuestario**

El número de evaluaciones económicas publicadas en el CaPm es limitado, pero esta limitación es aún mayor en el caso de los análisis de impacto presupuestario. Es necesario reflexionar sobre este punto, ya que para la toma de decisiones sobre los tratamientos para el CaP, tanto de reembolso como de inclusión en las Guías Farmacoterapéuticas de los hospitales, ambos resultados resultan clave.

Los estudios publicados sobre impacto presupuestario en CaP son mínimos y suelen estar realizados por los propios laboratorios fabricantes de los medicamentos implicados (Flannery et al., 2017; Sorensen et al., 2013), por lo que en muchos casos podemos interpretar que solo los organismos evaluadores consideran este punto como otro aspecto a tener en cuenta a la hora de la toma de decisiones.

Por otro lado, las revisiones de las publicaciones de los análisis de impacto presupuestario ponen de manifiesto diversas limitaciones. En las mismas se indica que no es una técnica bien establecida y que la mayor parte de los publicados no alcanzan una calidad aceptable (van de Vooren., 2014). Además, no se realizan análisis de sensibilidad extensos ni se presentan escenarios que contemplen los cambios en los costes relacionados con la enfermedad o en el tamaño de la población diana (Mauskopf y Earnshaw, 2016).

Los análisis de impacto presupuestario son herramientas básicas para los planes de salud y la toma de decisiones, ya que informan de las consecuencias financieras que provocará su incorporación sobre el presupuesto de una institución o un servicio de salud durante un periodo determinado, por lo que deben ser de calidad y cumplir las recomendaciones metodológicas establecidas en las distintas guías (Mauskopf y Earnshaw, 2016).

Tal como propone el Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), se aconseja presentar el impacto presupuestario asociado a una estimación de los beneficios poblacionales esperables en términos de salud para una población diana definida en un área y nivel asistencial concreto. Se propone fijar la propuesta de posicionamiento de los medicamentos en función del análisis de coste-efectividad y su comparación con un umbral razonable, así como del impacto presupuestario calculado (Ortega et al., 2017).

### 7.3. EL PORQUÉ DEL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: TRANSPARENCIA O INCERTIDUMBRES

La incertidumbre está presente en todas las fases de una evaluación económica. Esta incertidumbre necesita ser presentada correctamente para que la toma de decisiones esté basada en la mejor evidencia disponible. Para evaluar esa incertidumbre, se realiza el análisis de sensibilidad que permite modificar aquellos parámetros o asunciones que se han incluido en la evaluación económica y sobre los que existe incertidumbre por sus posibles valores, así al modificarlos podremos observar si varían los resultados. De esta forma, tendremos más certeza en la toma de decisiones cuando los resultados no se ven afectados de manera importante por las modificaciones realizadas.

Independientemente del tipo de evaluación económica que se haya escogido, se debe realizar un análisis de sensibilidad en el que se compruebe el impacto sobre la RCEI de las variables, los modelos o los supuestos sobre los que existe incertidumbre en el cálculo inicial. Una propuesta de análisis del Grupo GENESIS es la que aparece en la tabla 7.2 (Ortega et al., 2017).

**TABLA 7.2. PROPUESTA DE TABLA DE RESULTADOS RAZÓN COSTE-EFECTIVIDAD INCREMENTAL. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD CON OTRAS POSIBLES VARIABLES, MODELOS O SUPUESTOS**

RCEI RESULTADO BASAL			
Variable, modelo, supuesto alternativo	Valor utilizado en el análisis basal	Rango de variación de la nueva variable medio o probable <sup>1</sup> (mínimo-máximo)	RCEI media o más probable con la nueva variable <sup>1</sup> (mínimo-máximo)
IC95% del resultado			
Coste del fármaco			
Duración del tratamiento			
Número de ciclos de tratamiento (oncología)			
Costes de monitorización			
Otro tipo de coste (ej. con descuento)			
Incluyendo otros costes			
Eficacia medida como AVG			
Eficacia medida como unidad de efectividad			
Otro modo de extrapolar la supervivencia			
Datos de la variable XXX obtenida de otra fuente			
Si se ajusta por el cruzamiento de pacientes entre los tratamientos			
Considerando otro horizonte temporal			
Aplicando la tasa de descuento			
Peor y mejor escenario posible de todas las variables para el nuevo tratamiento			

<sup>1</sup> Indicar según proceda si es un rango de variación y el valor medio o más probable utilizado en el análisis basal. Reflejar aquí solo mínimo y máximo o extremos del intervalo de confianza. Si el valor medio o más probable no se ha utilizado en el análisis basal indicar aquí éste y el intervalo de variación. Si sólo se dispone de un valor, indicar ese valor sin intervalo de variación.

AVG: Años de Vida Ganados.

Fuente: Ortega, 2017.



Aunque el análisis de sensibilidad es una de las claves a considerar en las evaluaciones económicas, en muchas de ellas no se realiza. En una revisión de ACE sobre tratamientos de CPRCm, solo en el 35% (11 de 31 estudios) se realizó un AS (Norum y Nieder, 2017).

#### **7.4. SER O NO SER: PUNTOS CLAVE EN LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS DE LOS TRATAMIENTOS DE CaP**

Entre los puntos clave a considerar en cualquier tipo de evaluación de medicamentos, incluida la evaluación económica, debemos citar la calidad de la evidencia y la relevancia clínica y estadística de la misma, que nos permiten interpretar adecuadamente el valor de la información disponible. Existen distintas listas de comprobación (*checklists*) para evaluar la calidad de las evaluaciones económicas publicadas. Sin embargo, la comparación entre diferentes listas de comprobación demuestra que el evaluador influye más en el resultado que la lista que se utilice.

En relación con las evaluaciones económicas de los tratamientos del CaP, son pocas las publicaciones que tengan por objeto revisar la calidad de las mismas. En una revisión sistemática sobre la evaluación económica de los tratamientos para pacientes con CaP localizado en Europa, los autores encontraron 13 estudios en los que estaban incluidos tratamientos farmacológicos, radioterapia, cirugía y vigilancia activa (Becerra et al., 2016). Entre las dificultades que encontramos podemos citar las relacionadas con los costes y la efectividad; disparidades entre los estudios en la identificación de los tratamientos más efectivos debido a las mínimas diferencias en las ganancias de AVACs; y diferencias entre los estudios de comparación de costes y de coste-efectividad. Los autores se plantean preguntas aplicables a cualquier tipo de evaluación económica, como: ¿cuál es el punto de corte razonable para considerar una intervención más eficaz que su alternativa?, ¿se podrían considerar beneficios clínicamente relevantes las ganancias inferiores a un AVAC a lo largo de 10 años o de por vida?

Cuando valoran la calidad de las evaluaciones económicas identificadas con la lista de comprobación de 10 ítems de Drummond, el ítem que más frecuentemente falla es el de eficacia (¿fue establecida la eficacia del programa o de los servicios?): en 6 de 11 evaluaciones económicas está evaluado como incierto o negativo (Becerra et al., 2016). La pregunta que debemos plantearnos es, ante esta incertidumbre ¿podemos considerar válidos los resultados de estas evaluaciones económicas?

Por otro lado, también hay que considerar que la generalización de los resultados de los estudios de evaluación económica publicados a nuestro medio entraña dificultades por las diferencias entre países. Debemos disponer de todos los datos desglosados y determinar qué datos debemos extrapolar o no. Por ejemplo ¿cómo podemos generalizar los hallazgos de los estudios en relación con el umbral de coste-efectividad? En algunos países, como el Reino Unido, el umbral es muy consistente; en otros, como Suecia, existe un amplio rango (Norum y Nieder, 2017); en otros mucho, como España, no se aplica.

#### **7.5. PAPEL DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS EN LA TOMA DE DECISIONES SOBRE TRATAMIENTOS DE CaP POR ORGANISMOS EVALUADORES**

Las agencias evaluadoras juegan un papel importante en las decisiones de reembolso de los tratamientos. A continuación, repasamos algunas de las decisiones tomadas en el ámbito del CaP en Noruega, Inglaterra y España.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Noruega (Sæterdal et al., 2016) comparó en una revisión la eficacia relativa y el coste-efectividad de cuatro medicamentos para pacientes con CPRCm (abiraterona<sup>15</sup>, cabazitaxel<sup>27</sup>, enzalutamida<sup>20</sup> y radio-223<sup>21</sup>):

- En lo que se refiere al ACE, se encontró que los cuatro medicamentos, con excepción del radio-223<sup>21</sup> para pacientes sin tratamiento previo con docetaxel<sup>16-19</sup>, son más eficaces, pero más costosos que la mejor terapia de soporte.
- En los pacientes sin tratamiento previo con docetaxel<sup>16-19</sup>, la RCEI fue de 989.163 NOK (101.949,44€ [3/05/18]) para abiraterona<sup>15</sup> y 971.465 NOK (100.643,05€ [3/05/18]) para enzalutamida<sup>20</sup>.
- En los pacientes tratados post-docetaxel<sup>16-19</sup>, la RCEI fue de 789.128 NOK (81.745,77€ [3/05/18]) para abiraterona<sup>15</sup>, 809.595 NOK (83.865,94€ [3/05/18]) para enzalutamida<sup>20</sup>, 993.004 NOK (102.865,28€ [3/05/18]) para radio-223<sup>21</sup> y 1.210.474 NOK (125.393€ [3/05/18]) para cabazitaxel<sup>27</sup>.
- Los tratamientos son considerados coste-efectivos si la disponibilidad a pagar por cada AVAC adicional ganado está por encima de la RCEI. Descuentos sustanciales en el precio de los medicamentos son necesarios para estos cuatro tratamientos o para que sean coste-eficaces con una disponibilidad a pagar de 500.000 NOK (51.795€ [3/05/18]).

Por su parte, en Inglaterra el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) evaluó los diferentes tratamientos para el CPRCm tanto previo a la quimioterapia como post-quimioterapia, tomando la decisión en base a si los diferentes tratamientos eran o no coste-efectivos. Las decisiones se alcanzaron en base a acuerdos de acceso con cada una de las compañías, sin que se establecieran secuenciaciones de tratamiento.

Sobre el uso de abiraterona<sup>15</sup> en combinación con prednisona<sup>24</sup>/prednisolona en comparación con el MTS para el tratamiento del CPRCm sin quimioterapia previa, el comité de valoración del NICE consideró, teniendo en cuenta el acuerdo de acceso acordado con la compañía, que la RCEI más plausible estaba dentro del rango para considerarlo coste-efectivo (28.600-32.800 libras por AVAC), por lo que recomendó abiraterona<sup>15</sup> con prednisona<sup>24</sup> o prednisolona como una opción de tratamiento para el CPRCm pre-quimioterapia (Ramaekers et al., 2017; NICE, 2016a). Las condiciones de uso para enzalutamida<sup>20</sup> fueron similares y el NICE solo recomendó su uso si la compañía proporcionaba un descuento del coste del medicamento según el acuerdo de acceso acordado. El comité concluyó que la RCEI más plausible para enzalutamida<sup>20</sup> comparada con el MTS estuvo más cercana a 31.600 libras que a 34.800 libras por AVAC ganado. El comité consideró que esta RCEI estaba asociada con cierta incertidumbre, pero que en general se mantenía por debajo de las 30.000 libras por AVAC (NICE, 2016b).

En CPRCm, las condiciones de uso del NICE para enzalutamida<sup>20</sup> y abiraterona<sup>15</sup> son tras progresión durante o después de un tratamiento basado en docetaxel<sup>16-19</sup>, siempre que la compañía proporcione un descuento frente al esquema de acceso acordado. La RCEI para abiraterona<sup>15</sup> fue probable que estuviera por debajo de 50.000 libras por AVAC. Para enzalutamida<sup>20</sup>, el comité del NICE consideró que debía compararse con abiraterona<sup>15</sup> en el caso de pacientes con un tratamiento previo con docetaxel<sup>16-19</sup> y con el MTS en los pacientes tratados con dos o más regímenes previos de quimioterapia. Para los pacientes que habían recibido un régimen de quimioterapia, la RCEI de enzalutamida<sup>20</sup> en comparación con abiraterona<sup>15</sup> fue de 22.600 libras por AVAC ganado. Aunque asociado a cierta incertidumbre, el comité consideró que, en general, el RCEI permanecería por debajo de 30.000 libras por AVAC ganado y que por tanto su conclusión no cambiaría teniendo en cuenta el esquema correcto de acceso del paciente para abiraterona<sup>15</sup> (NICE, 2014).

Para pacientes tratados con dos o más regímenes de quimioterapia, la RCEI para enzalutamida<sup>20</sup> comparada con la MTS estuvo entre 45.000 libras y 48.000 libras por AVAC ganado. El comité no encontró suficiente evidencia para hacer recomendaciones sobre la eficacia clínica y el coste-efectividad del uso secuencial de abiraterona<sup>15</sup> y enzalutamida<sup>20</sup> (NICE, 2014).

En el caso de cabazitaxel<sup>27</sup> (en combinación con prednisona<sup>24</sup> o prednisolona), tras el acuerdo de acceso establecido con la compañía, el NICE modificó su decisión previa de no recomendar su uso en 2013 (Kearns et al., 2013), por la de recomendarlo, como una opción de tratamiento, en pacientes con CPRCm que han progresado durante o después de quimioterapia con docetaxel<sup>16-19</sup> en base a determinados supuestos clínicos. Además, se recomienda solo si la compañía proporciona un descuento según el esquema de acceso acordado (Kearns et al., 2017; NICE, 2016c). Para pacientes tratados previamente con abiraterona<sup>15</sup> o enzalutamida<sup>20</sup> o para pacientes que no pueden recibir estos tratamientos, la RCEI más plausible para cabazitaxel<sup>27</sup> comparado con la MTS fue de 45.982 libras por AVAC ganado. Para pacientes que no han sido tratados previamente con abiraterona<sup>15</sup> o enzalutamida<sup>20</sup>, debido a las incertidumbres, solo concluye que probablemente cabazitaxel<sup>27</sup> sea menos costoso que enzalutamida<sup>20</sup> y abiraterona<sup>15</sup> (Kearns et al., 2017; NICE, 2016c).

Finalmente, el NICE recomendó el radio-223<sup>21</sup> para pacientes con CPRCm que presenten metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas siempre que los pacientes hayan sido tratados con docetaxel<sup>16-19</sup> o éste esté contraindicado y siempre que la compañía aplique el descuento acordado en el esquema de acceso de pacientes previamente acordado. La RCEI de radio-223<sup>21</sup> comparado con MTS estuvo por debajo de 50.000 libras por AVAC (NICE, 2016d).

Por otro lado, en España según el RDL 16/2012 (BOE, 2012) se deben aplicar estudios de coste-efectividad y de impacto presupuestario para la inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud, aspecto también recogido en el Real Decreto Legislativo 1/2015 (BOE, 2015). Sin embargo, según el Informe de fiscalización de la actividad económica desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación con el área farmacéutica, éstos todavía no se aplican de manera explícita (BOE, 2018). Por este motivo, muchas de las evaluaciones económicas y/o análisis de impacto presupuestario se realizan en el seno de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los hospitales o Comunidades Autónomas, en las agencias de evaluación de tecnología sanitarias, en el ámbito académico o se llevan a cabo por grupos independientes como el Grupo GENESIS de la SEFH. En la mayoría de los hospitales se aplica el programa MADRE del Grupo GENESIS de la SEFH, que recientemente ha actualizado la parte económica de dicho programa, con la Guía de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos (Ortega et al., 2017).

Desde la creación del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT) sólo se han publicado dos Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) en CaP: enzalutamida<sup>20</sup>, en la que se indica que "dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en los balances beneficio/riesgo del medicamento evaluado y abiraterona<sup>15</sup>, una vez realizado el análisis económico, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia" (AEMPS, 2015b); y radio-223<sup>21</sup> donde se indica que "la elección entre el fármaco y sus alternativas terapéuticas debe hacerse en base a criterios de eficiencia" (AEMPS, 2015a).

El grupo GENESIS ha realizado la evaluación de abiraterona<sup>15</sup> en CPRCm pre-quimioterapia (Ramos et al, 2014), radio-223<sup>21</sup> (Delgado et al, 2016) y docetaxel<sup>16-19</sup> en combinación con la terapia de privación androgénica en 1ª línea de cáncer de próstata avanzado hormonosensible (indicación fuera de ficha técnica) (García de Paredes et al., 2017).

En el caso de abiraterona<sup>15</sup> pre-quimioterapia, según las evidencias disponibles y el coste del medicamento, en el momento de realizar el informe, la RCEI superaba los dinteles de eficiencia, por lo que para ser una opción eficiente debería reducir el precio del medicamento un 70% respecto al coste post-quimioterapia (Ramos et al, 2014). Si nos centramos en radio-223<sup>21</sup>, la RCEI que se obtuvo también fue superior a los estándares habitualmente aceptados, por lo

que, según los autores, el coste del producto debería reducirse aproximadamente un 60% para alcanzar los 30.000 €/AVG (Años de Vida Ganados) en el caso de administrarse antes de docetaxel<sup>16-19</sup> y un 70% en el caso de post-quimioterapia (Delgado et al, 2016).

Un ejercicio interesante sería valorar el uso de docetaxel<sup>16-19</sup> en combinación con TDA en 1ª línea de CaP avanzado hormonosensible (indicación fuera de ficha técnica) en España. Según los datos del estudio CHARTED y STAMPEDE y el coste del tratamiento, el coste adicional estimado por cada año de vida ganado es compatible con una RCEI de entre 2.267€ y 3.852€ (una terapia claramente eficiente). Haciendo estimaciones según datos de 2016, y considerando solo los criterios del ensayo CHARTED, en España el número de pacientes candidatos a recibir docetaxel<sup>16-19</sup> se podría estimar en 1.392 pacientes. Teniendo en cuenta el coste incremental de 3.197€ frente a la TDA en monoterapia, el impacto en España sería de 4.449.019 euros (García de Paredes et al., 2017).

## 7.6. CONCLUSIONES

Para la toma de decisiones sanitarias debemos considerar la evaluación de la evidencia, y realizar evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario, determinando los beneficios en salud para la población susceptible de tratamiento en relación a los costes.

En el ámbito del cáncer de próstata, la mayoría de los estudios publicados concluyen que **el coste del tratamiento tuvo el mayor impacto en el RCEI, por lo que los descuentos en base a esquemas de acceso a pacientes permiten que, en muchos casos, no se supere el umbral** de coste-efectividad propuesto por los organismos evaluadores. Esto debe tenerse en cuenta en las negociaciones de precios en el momento de la comercialización, para conseguir la mejor salud por euro invertido, siendo importante considerar los costes de las distintas opciones y no pagar más si no ofrece un valor terapéutico añadido. **Sería interesante determinar si el establecimiento del techo de gasto consigue reducir de manera relevante la carga económica del CaP.** En España, la abiraterona<sup>15</sup> fue uno de los medicamentos sometidos a techos de gasto cuando se comercializó.

Por el momento, tampoco se ha llevado a cabo una evaluación económica completa que contemple el escenario del uso de los distintos tratamientos del CaP de manera secuencial, porque tampoco está clara cuál es la secuencia más apropiada de tratamiento. El contemplar las distintas posibilidades en el ciclo de vida del paciente proporcionaría una información más robusta para la toma de decisiones. **Hasta disponer de más información, la selección de los tratamientos se debería realizar en base a criterios de eficiencia.**

**Los análisis de impacto presupuestario son herramientas básicas para ayudar a la toma de decisiones y deben complementar a los análisis de coste-efectividad.** Sin embargo, por el momento, son pocos los que se publican y suelen presentar limitaciones importantes, siendo necesario mejorar su calidad, e incluir en los mismos análisis de sensibilidad extensos y escenarios que analicen y contemplen los cambios en la población diana y en los costes relacionados con la enfermedad.

El objetivo de cualquier evaluación es seleccionar los tratamientos más adecuados para los pacientes. El escenario de la práctica clínica diaria proporcionará mucha información de los resultados en la vida real, pero también hay que considerar las limitaciones de los estudios observacionales. Por otro lado, **sería deseable no tener que realizar comparaciones indirectas para poder determinar la eficacia comparativa de los distintos tratamientos en el CaP.**

En un mundo ideal, para avanzar hacia una toma de decisiones sencilla y adecuada, nos gustaría **disponer de estudios comparativos directos con variables adecuadas, con mínimas**

**incertidumbres y sesgos, resultados en la vida real analizados adecuadamente, datos de secuenciaciones estrictamente evaluados y evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario robustos y con mínimas limitaciones.** Por lo que parece, en el ámbito del CaP todavía hay margen de mejora en este sentido, y queda camino por recorrer para alcanzar estos objetivos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEMPS (2015a). Informe de Posicionamiento Terapéutico de radio-223 (223Ra) (Xofigo®) Fecha de publicación: 2 de marzo de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-radio-223-xofigo.pdf> [acceso: 02/05/2018]

AEMPS (2015b). Informe de Posicionamiento Terapéutico de enzalutamida (Xtandi®). 30 de julio de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-enzalutamida-Xtandi.pdf> [acceso: 02/05/2018]

Aguiar PN Jr, Barreto CMN, Gutierrez BS, Tadokoro H, Lopes GL Jr. (2017). Cost effectiveness of chemohormonal therapy in patients with metastatic hormone-sensitive and non-metastatic high-risk prostate cancer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017 Jul-Sep;15(3):349-354.

Andronis L, Goranitis I, Pirrie S, Pope A, Barton D, et al. (2017) Cost-effectiveness of zoledronic acid and strontium-89 as bone protecting treatments in addition to chemotherapy in patients with metastatic castrate-refractory prostate cancer: results from the TRAPEZE trial (ISRCTN 12808747). *BJU Int*;119(4):522-529.

Becerra, V., Ávila, M., Jimenez, J., Cortes-Sanabria, L., Pardo, Y., et al; Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer (2016). Economic evaluation of treatments for patients with localized prostate cancer in Europe: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 16(1):541.

BOE (2012). Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm. 98, de 24/04/2012.

BOE (2015). Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm 177 de 25 de julio de 2015.

BOE (2018). Resolución de 23 de noviembre de 2017, aprobada por la Comisión Mixta para las Relaciones con el Tribunal de Cuentas, en relación con el Informe de fiscalización de la actividad económica desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación con el área farmacéutica, ejercicios 2014 y 2015. «BOE» núm. 48, de 23 de febrero de 2018, páginas 21280 a 21340 (61 págs).

Delgado Latorre A., Flores Moreno S., Clopes Estela A., Alegre del Rey E. Febrero 2016. Dicloruro de Radio, Ra223 Cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. MADRID: SEFH (ed.), 2016. ISBN:978-84-608-9086-7 [Acceso: 05/05/2018] Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Flannery K, Drea E, Hudspeth L, Corman S, Gao X, et al.(2017) Budgetary Impact of Cabazitaxel Use After Docetaxel Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 23(4):416-426.

Fourcade RO, Benedict A, Black LK, Stokes ME, Alcaraz A, Castro R. (2010) Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK. *BJU Int* 105(1):49-56.

---

García de Paredes JC, Alegre Del Rey EJ, Asensi Díez R. (2017). Docetaxel in hormone-sensitive advanced prostate cancer; GENESIS-SEFH evaluation report. *Farm Hosp.* 2017 Jul 1;41(4):550-558.

---

GLOBOCAN (2012): Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> [acceso: 30/04/2018]

---

Gong CL, Hay JW. (2014) Cost-effectiveness analysis of abiraterone and sipuleucel-T in asymptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*;12(10):1417-25.

---

Guirgis HM. (2015). The value of anticancer drugs in metastatic castrate-resistant prostate cancer: economic tools for the community oncologist. *J Community Support Oncol*13(10):362-6.

---

Hart WM, Nazir J, Baskin-Bey E. (2014) An incidence model of the cost of advanced prostate cancer in Spain. *J Med Econ* 17(2):125-31.

---

Kearns B, Lloyd Jones M, Stevenson M, Littlewood C. (2013) Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*;31(6):479-88.

---

Kearns B, Pandor A, Stevenson M, Hamilton J, Chambers D, et al. (2017) Cabazitaxel for Hormone-Relapsed Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-Containing Regimen: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*;35(4):415-424.

---

Malangone-Monaco E, Foley K, Varker H, Wilson KL, McKenzie S, Ellis L. (2016) Prescribing Patterns of Oral Antineoplastic Therapies Observed in the Treatment of Patients With Advanced Prostate Cancer Between 2012 and 2014: Results of an Oncology EMR Analysis. *Clin Ther.*;38(8):1817-24.

---

Massoudi M, Balk M, Yang H, Bui CN, Pandya BJ, Guo J, et al. (2017) Number needed to treat and associated incremental costs of treatment with enzalutamide versus abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Med Econ* 20(2):121-128.

---

Mauskopf J, y Earnshaw S. (2016) A Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs. *Pharmacoeconomics*;34(11):1111-1131.

---

NICE (2012). Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen Technology appraisal guidance Published: 27 June 2012 [nice.org.uk/guidance/ta259](http://nice.org.uk/guidance/ta259)

---

NICE (2014) Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen Technology appraisal guidance Published: 23 July 2014 [nice.org.uk/guidance/ta316](http://nice.org.uk/guidance/ta316).

---

NICE (2016a). Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated Technology appraisal guidance Published: 27 April 2016 [nice.org.uk/guidance/ta387](http://nice.org.uk/guidance/ta387).

---

NICE (2016b) Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated Technology appraisal guidance Published: 27 January 2016 [nice.org.uk/guidance/ta377](http://nice.org.uk/guidance/ta377).

---

NICE (2016c) Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel Technology appraisal guidance Published: 25 May 2016 [nice.org.uk/guidance/ta391](http://nice.org.uk/guidance/ta391).

---

NICE (2016d). Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases Technology appraisal guidance Published: 28 September 2016 [nice.org.uk/guidance/ta412](http://nice.org.uk/guidance/ta412).

---

Norum, J., and Nieder, C. (2017) Treatments for Metastatic Prostate Cancer (mPC): A Review of Costing Evidence. *Pharmacoeconomics* 35(12):1223-1236.

---

Ortega Eslava, A., Marín Gil, R., Fraga Fuentes, MD., López-Briz, E., Puigventós Latorre, F., (SEFH) (2017). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH (ed.). ISBN 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposedetabajo.sefh.es/genesis>.

---

Peters ML, de Meijer C, Wyndaele D, Noordzij W, Leliveld-Kors AM, van den Bosch J, et al. (2018). Dutch Economic Value of Radium-223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Appl Health Econ Health Policy*;16(1):133-143.

Pilon D, Queener M, Lefebvre P, Ellis LA. (2016) Cost per median overall survival month associated with abiraterone acetate and enzalutamide for treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Med Econ* 19(8):777-84.

Pollard, ME., Moskowitz, AJ., Diefenbach, MA., Hall, SJ (2017). Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian J Urol*;4(1):37-43.

Ramaekers BLT, Riemsma R, Tomini F, van Asselt T, Deshpande S, et al. (2017) Abiraterone Acetate for the Treatment of Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Evidence Review Group Perspective of an NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 35(2):191-202.

Ramos Báez JJ, Asensi Diez R, Alegre Del Rey E, Puigventós Latorre F, Arocas Casañ V, et al. (2014). Abiraterona en Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin quimioterapia previa. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. MADRID: SEFH (ed.), 2014. ISBN: 978-84-606-8462-6. [Acceso: 05/05/2018] Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>

Restelli, U., Ceresoli, GL., Croce, D., Evangelista, L., Maffioli, LS., Gianoncelli, L., Bombardieri, E. (2017). Economic burden of the management of metastatic castrate-resistant prostate cancer in Italy: a cost of illness study. *Cancer Manag Res.*;9:789-800.

Sæterdal, I., Desser, A., Pike, E., Hamidi, V., Harboe, I., Odgaard-Jensen, J., and Klemp, M. (2016). Health Technology Assessment of Four Drugs for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Norwegian Institute of Public Health (NIPH)).

SEOM (2018). Las cifras del cáncer en Españaç Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf) [acceso: 30/04/2018]

Sorensen S, Ellis L, Wu Y, Hutchins V, Linnehan JE, Senbetta M. (2013) Budgetary impact on a U.S. health plan adopting abiraterone acetate plus prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Manag Care Pharm* 19(9):799-808.

Uttley L, Whyte S, Gomersall T, Ren S, Wong R, et al. (2017) Degarelix for Treating Advanced Hormone-Dependent Prostate Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*;35(7):717-726.

van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. (2014) A critical systematic review of budget impact analyses on drugs in the EU countries. *Appl Health Econ Health Policy*;12(1):33-40.

Zheng HR, Wen F, Wu YF, Wheeler JRC, Li Q. (2017). Cost-effectiveness analysis of additional docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy from a Chinese perspective. *Eur J Cancer Care (Engl.)*;26(6).

Zhong Y, Valderrama A, Yao J, Donga P, Bilir P, Neumann PJ. (2018) Economic Evaluation of Treating Skeletal-Related Events among Prostate Cancer Patients. *Value Health*. 2018 Mar;21(3):304-309.



CAPÍTULO

---

# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

---

Todos los autores



A lo largo de este libro se ha puesto de manifiesto que el cáncer de próstata constituye uno de los principales problemas de salud de la población masculina. Como se ha mencionado, la frecuencia del CaP aumenta con la edad y, aunque su etiología no está demasiado clara, se sabe que guarda relación con la edad y factores genéticos.

Para la toma de decisiones clínicas, comprender los posibles efectos de la propia enfermedad y de las distintas opciones de tratamiento sobre la salud y calidad de vida del paciente será clave para decidir sobre la mejor alternativa.

Este último capítulo del libro tiene por objeto contribuir a la mejora de la eficiencia en el manejo integral de los pacientes con cáncer de próstata, desde una perspectiva clínica y económica, recogiendo las recomendaciones derivadas de los capítulos anteriores, las cuales se detallan a continuación:

### 8.1. CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

Existe evidencia de que la detección precoz del cáncer de próstata disminuye la mortalidad asociada a la enfermedad. El desafío está en encontrar nuevos marcadores que permitan **identificar aquéllos hombres con mayor riesgo, evitando así falsos positivos e intervenciones innecesarias.**

El proceso diagnóstico del CaP se realiza a través de una correcta historia clínica y examen físico. Son necesarias distintas pruebas complementarias, como la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la ecografía transrectal, la gammagrafía ósea, el antígeno prostático específico o la biopsia de próstata.

/// **No hay consenso sobre el cribado** del CaP, aunque todas las sociedades científicas destacan la importancia de la **decisión compartida con el paciente**, informando sobre las incertidumbres, los beneficios y los potenciales riesgos de la prueba de detección temprana.

/// Una **buena estrategia diagnóstica** ayudará a determinar cuáles son los pacientes más adecuados para recibir tratamiento y aquéllos para los que es más apropiado el manejo con monitorización.

/// Para paliar el efecto psicológico que pueden provocar el diagnóstico y los síntomas de la enfermedad, es importante incidir en la adecuada **información y formación del paciente y sus familiares.**

### 8.2. TRATAMIENTO

En el cáncer de próstata, el pronóstico clínico, así como la elección de las alternativas terapéuticas, **dependen de la extensión y grado histológico del tumor, así como de la esperanza de vida y el estado de salud del paciente.**

En el CaP localizado, las opciones de tratamiento incluyen desde la observación vigilada hasta la cirugía, la radioterapia y la terapia de deprivación androgénica. Normalmente, para recomendar un tratamiento curativo se utiliza como umbral tener una esperanza de vida de al menos 10 años. En la enfermedad localmente avanzada, las anteriores opciones se emplean de manera combinada.

Entre los pacientes con enfermedad metastásica, los objetivos del tratamiento son controlar la enfermedad y al mismo tiempo mejorar o mantener la calidad de vida del paciente. La terapia de deprivación androgénica es la estrategia de tratamiento recomendada en pacientes con enfermedad metastásica con rápida progresión del PSA y una esperanza de vida larga. En general,

cuando el tumor es resistente a la terapia hormonal previa, es necesario iniciar una terapia hormonal de segunda línea.

- / **La elección del tratamiento más adecuado** debe basarse en la evidencia científica existente y en los resultados aportados por los instrumentos disponibles validados de salud y calidad de vida.
- / En el abordaje terapéutico se deben incluir **evaluaciones del estado psicológico y las necesidades sociales** del paciente y su familia.
- / Para tomar la mejor decisión terapéutica, también deben **considerarse las características individuales y las preferencias de cada paciente, informando** a éste de manera precisa sobre los beneficios y riesgos de cada opción, a lo largo de todo el proceso de la enfermedad. Una comunicación empática, clara, seria, fluida, sin dudas ni ambigüedades, sobre la enfermedad y su evolución resultarán claves, ya que permitirán disminuir el estrés, incrementar la adherencia al tratamiento y mejorar la calidad de vida.
- / Al elaborar programas o intervenciones en cáncer de próstata, deben tenerse en cuenta los cambios que se pueden producir, más allá de los beneficios clínicos, en la **esfera física, psicológica y social del paciente**.
- / **Resulta clave seguir investigando sobre el impacto** de los distintos tratamientos disponibles sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes, realizando comparaciones directas entre ellos.

### 8.3. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

**Pese a la gravedad de la enfermedad, las tasas de adherencia al tratamiento del cáncer de próstata son muy variables, oscilando entre el 14% y el 100%.** La falta de adherencia puede tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento, así como en las variables intermedias y finales de supervivencia de los pacientes. Además, la falta de adherencia se ha asociado a un aumento de los costes sanitarios en términos de consultas e ingresos hospitalarios, como ocurre en otras patologías.

**Conocer las causas de la falta de adherencia** nos orientará hacia intervenciones más adecuadas para poder minimizarla o evitarla. El principal obstáculo es que no se dispone de un método validado para la valoración de la adherencia en pacientes oncológicos y, por tanto, en pacientes con CaP. Ante las limitaciones que presentan la mayoría de los métodos de valoración existentes, se recomienda **combinar varios métodos para obtener la mayor exactitud posible**, incluyendo cuestionarios al paciente, sistemas de recuento de medicación, un registro de dispensaciones, dispositivos electrónicos o la determinación plasmática, entre otros.

Entre algunas de las medidas a tomar para mejorar la adherencia podemos citar las siguientes:

- / **Elaborar un plan farmacoterapéutico**, adaptado a los hábitos y las preferencias del paciente, donde se revise la polimedicación (suspendiendo aquella no necesaria) y se simplifique, en la medida de lo posible, las pautas de administración del tratamiento, para facilitar su administración.
- / **Impulsar la formación y el empoderamiento** del paciente, a través de entrevistas motivacionales, aplicaciones y ayudas gráficas, que ayuden a instruirle sobre el concepto de adherencia, el peligro de la falta de ella y el manejo de las toxicidades.

- /// **Fomentar una comunicación bidireccional farmacéutico-paciente** más frecuente y fluida, al tiempo que reforzar el trabajo colaborativo entre el personal sanitario y el paciente. Se le debe entregar información clara sobre la posología, ruta de administración y duración del tratamiento, y realizar recordatorios de la toma de medicación a través de las nuevas tecnologías o, en el caso de las personas mayores, de canales más tradicionales de comunicación. Además, se deben buscar alianzas con los familiares de los pacientes.
- /// **Potenciar una atención integrada** con equipos multidisciplinares de distintos niveles que se encarguen del manejo del paciente, para lograr un mejor acceso al sistema sanitario y una mejor continuidad asistencial, mejorando la atención temprana y la satisfacción de los pacientes.

#### 8.4. MARCO ASISTENCIAL Y GESTIÓN INTEGRAL

En los últimos años ha habido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata, pero la organización de los profesionales sigue siendo la piedra angular del abordaje de la patología, lo cual no sólo exige contar con profesionales altamente formados, sino también con una adecuada organización de las actividades.

En este sentido, **los procesos asistenciales integrados posibilitan la adaptación del circuito asistencial a los recursos disponibles, de una manera coordinada**. Su objetivo es reducir la variabilidad no deseada, retrasos en el diagnóstico de las distintas fases de la enfermedad, la descoordinación entre niveles y centros asistenciales, la eliminación de ineficiencias y el cumplimiento de las expectativas y necesidades de los pacientes.

Estableciendo procedimientos normalizados de decisión, coordinación asistencial, información, actuación y transferencia de información, se facilita una mayor eficiencia y satisfacción de los profesionales y los pacientes. El oncológico es uno de los ámbitos donde mejores resultados de coordinación y satisfacción han generado los procesos asistenciales integrados, si bien aún hay margen de mejora.

- /// Los procesos asistenciales integrados deben estar **coordinados y liderados a nivel autonómico**, para garantizar su cumplimiento, y debe establecerse un procedimiento para actualizarlo al menos una vez al año.
- /// En el diseño de un proceso asistencial integrado, deben **identificarse y eliminarse las actuaciones innecesarias** que no aportan valor al conjunto del proceso.
- /// El establecimiento de indicadores y la delimitación de responsabilidades y tareas, permite evaluar el efecto de las medidas de mejora. Debe definirse un grupo de **criterios, indicadores y estándares de calidad** de todo el proceso asistencial que permitan verificar el grado de cumplimiento del proceso.
- /// En el caso del cáncer de próstata, la magnitud del problema, la innovación constante y la concurrencia de distintas especialidades y profesionales, sugiere mantener un **esfuerzo permanente de coordinación y revisión de resultados**. El abordaje de la enfermedad es cada vez más heterogéneo y específico, al tiempo que especializado, lo que obliga a compartir los procesos entre más de una especialidad. También debe trabajarse en mayor medida la actuación asistencial entre la atención primaria y la atención hospitalaria, promoviendo la coordinación entre ambos niveles, así como la participación activa de otros profesionales sanitarios en las distintas fases del proceso.
- /// El establecimiento de un **circuito específico básico** es esencial para agilizar la derivación de pacientes con cáncer de próstata y homogeneizar el proceso diagnóstico con estándares basados en la evidencia. Con el objetivo de definir y acotar los circuitos, es nece-

sario **establecer cuáles van a ser los puntos iniciales y finales de los procesos** que se abordan, para así facilitar la conexión interprocesos, asegurando la continuidad y evitando duplicidades, contradicciones u omisiones.

## 8.5. UTILIZACIÓN EFICIENTE DE RECURSOS

Dada su incidencia y morbilidad, el cáncer de próstata se considera un problema de salud de primer nivel. Se espera que en el futuro, con el envejecimiento poblacional, su carga clínica y económica aumente sustancialmente en el sistema de salud español.

- ▮ Para poder cuantificar el verdadero impacto económico que supone esta enfermedad para la sociedad, deben **considerarse tanto los recursos estrictamente sanitarios** que implica, como aquéllos otros no sanitarios, **como son los cuidados personales y el impacto laboral**. Es decir, el impacto económico de la enfermedad debe considerarse desde una perspectiva social amplia.
- ▮ Es recomendable disponer de estudios que permitan **conocer y predecir la tendencia de los costes asociados** al cáncer de próstata, especialmente cuando existe progresión al estado metastásico. En este sentido, **la incorporación de procedimientos que faciliten la identificación de las etapas clave en la historia natural del CaP**, permitirá conocer de forma automatizada el uso de recursos sanitarios asociados al tratamiento, y por tanto medir su coste en cada una de las alternativas terapéuticas.
- ▮ Para estimar de manera fiable el consumo de recursos sanitarios, deben llevarse a cabo **estudios que recojan datos recientes y representativos**. Deben incluirse también los recursos derivados de las comorbilidades del cáncer de próstata.
- ▮ La selección de las estrategias de cribado y los tratamientos debería considerar el criterio de eficiencia, entre otros. Sin embargo, el número de estudios farmacoeconómicos es todavía limitado, y **la mayoría de guías de práctica clínica no incluyen aspectos de evaluación económica**. Para ello, es clave que se realicen más evaluaciones económicas completas de los programas e intervenciones, a ser posible basadas en estudios comparativos directos bien diseñados y complementados con datos de la vida real de nuestro entorno, analizados adecuadamente y considerando el contexto sanitario español. **La incorporación de costes propios** en los procesos de evaluación económica de los nuevos tratamientos ayudaría a optimizar el uso de los recursos, y por tanto a hacer sostenible el sistema sanitario.
- ▮ Es necesario llevar a cabo una investigación profunda y de calidad sobre los **aspectos sociosanitarios y laborales** de las personas que padecen cáncer de próstata, para tener una comprensión más rica que permita evaluar el verdadero impacto social de la enfermedad. Los trabajos que han tratado de revelar el impacto sobre la salud y el bienestar de las personas cuidadoras empiezan a ofrecer resultados que apuntan a que este coste social no es en absoluto desdeñable. **El cáncer de próstata también tiene un considerable impacto laboral, especialmente durante los doce meses posteriores al diagnóstico de la enfermedad**.
- ▮ Asimismo, se requieren estudios adicionales para valorar mejor el **impacto de la adopción de nuevas tecnologías** en la carga económica del manejo del CaP avanzado.
- ▮ Finalmente, cabe destacar que, en una situación ideal, para avanzar hacia una toma de decisiones sencilla y adecuada, sería deseable disponer de **estudios comparativos directos con variables adecuadas**, con **mínimas incertidumbres y sesgos, resultados en la vida real** analizados adecuadamente, datos secuenciales estrictamente evaluados y evaluaciones económicas y **análisis de impacto presupuestario robustos** con mínimas limitaciones.





ANEXO

---

TABLA RESUMEN DE  
ENSAYOS CLÍNICOS EN  
EL TRATAMIENTO DEL  
CaP DE ACUERDO A  
SEOM, ESMO Y EAU

---

TRATAMIENTO	VARIABLES CLÍNICAS	ESTUDIOS CLÍNICOS	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	REFERENCIA
		Enfermedad localizada y enfermedad localmente avanzada			
Cirugía	Muerte por cualquier causa/muerte por CaP	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio PIVOT). Estudio entre 1994 y 2002, 731 hombres en EEUU, 364 tratados con PR y 367 en observación vigilada. Seguimiento a 2010.	PR	Observación vigilada	Wilt et al., 2012
	Muerte por cualquier causa/muerte por CaP	Ensayo clínico aleatorizado realizado entre 1989 y 1999, con seguimiento hasta 2012. n=695, 347 con PR y 348 observación vigilada.	PR	Observación vigilada	Bill-Axelsson et al., 2014 / Steineck et al. 2002
	Muerte por cualquier causa/muerte por CaP	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, realizado entre 1996 y 2002 en 875 pacientes en Noruega, Suecia y Dinamarca, tratados con RT + TDA o sólo con terapia hormonal (RT+TDA=436 pacientes; TDA=439 pacientes).	RT + TDA	TDA	Widmark et al., 2009
Tratamiento hormonal de 1ª línea para CaP localmente avanzado	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, n=1.205 de Reino Unido y EEUU, tratados con RT + TDA o sólo con terapia hormonal (RT+TDA = 602 pacientes; TDA=603 pacientes).	RT + TDA	TDA	Warde et al., 2011
	SG	Ensayo clínico aleatorizado n=1.435 pacientes, de los cuáles fueron 480 pacientes no metastásicos que fueron asignados a TDA o PR.	TDA	PR	Tyrrell et al., 1998a
	SLP	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, con 68 pacientes con CaP avanzado/recidiva bioquímica para comparar la eficacia del tratamiento intermitente de TDA (n=35) con el BAC (n=33).	TDA	BAC	Leval et al., 2002
	Tiempo de la primera progresión	Ensayo clínico aleatorizado (estudio EORTC 30891), con 985 pacientes asignados al grupo de TDA temprana (orquiectomía / agonistas LHRH) (n=492) o a TDA tardía (n=493) hasta aparición de síntomas o metástasis.	TDA temprana	TDA tardía	Studer et al. 2014 / Schröder et al., 2009
	SG/muerte por CaP	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, con 453 pacientes, edad media 70 años, TDA n=221 pacientes, RT=232 pacientes. Los pacientes recibieron TDAN dos meses antes y paralelamente a la RT externa, o sólo RT externa.	TDAN + RT	RT	Roach et al., 2008
Radioterapia en combinación con tratamiento hormonal adyuvante / neoadyuvante de 1ª línea	Muerte por cualquier causa/muerte por CaP	Ensayo clínico aleatorizado (estudio TROG 96-01), realizado en 818 pacientes que fueron asignados para recibir RT sola (276 pacientes), 3 meses de RT + TDAN (270 pacientes) o 6 meses RT + TDAN (272 pacientes).	TDAN + RT	RT	Denham et al., 2011
	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio RTOG 92-02), con 1554 pacientes tratados entre 4 y 28 meses. Los pacientes recibieron TDA 2 meses antes y 2 meses paralelamente a la RT, o sólo RT.	TDA + RT	RT	Hanks et al., 2003
	Mortalidad global	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio EORTC 22961), con 970 pacientes que fueron asignados a RT externa + TDA de corto plazo (n=483) o RT externa + TDA de largo plazo ≥ 2 años (n=487).	RT + TDA a largo plazo	RT + TDA a corto plazo	Bolla et al., 2009

TRATAMIENTO	VARIABLES CLÍNICAS	ESTUDIOS CLÍNICOS	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	REFERENCIA
Radioterapia adyuvante tras fallo quirúrgico	Supervivencia libre de metástasis	Ensayo clínico aleatorizado (estudio SWOG 8794), n=431 pacientes tras fallo de PR que fueron asignados a ser tratados con RT (n=214) u observación vigilada (n=211).	RT	Observación vigilada	Thompson et al., 2009/ Swanson et al., 2007
	Supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB)	Ensayo clínico aleatorizado (estudio ARO 96-02), n=385 pacientes tras fallo de PR y con PSA indetectable (no recidiva bioquímica) asignados a tratamiento con RT u observación vigilada.	RT	Observación vigilada	Wiegel et al., 2009
	SLP/SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio EORTC 22911), n=1.005 pacientes a los cuales se le trató con observación vigilada (n=503) o RT postoperatoria (n = 502), haciendo seguimiento durante una mediana de 10,6 años (rango de 2 meses a 16,6 años).	RT	Observación vigilada	Bolla et al., 2012
	SLRB/supervivencia específica del cáncer	Ensayo clínico aleatorizado, n=250 pacientes con metástasis glándular tras fallo PR + linfadenectomía, asignados para RT adyuvante + TDA o TDA solo.	RT + TDA	TDA solo	Da Pozzo et al., 2009
Terapia para recidiva bioquímica tras fallo quirúrgico/de radioterapia	Supervivencia específica CaP	Estudio retrospectivo de una cohorte de 635 hombres estadounidenses sometidos a PR desde 1982-2004, seguimiento hasta 2007, que experimentaron recidiva bioquímica y/o local. Pacientes que no recibieron terapia de rescate (n=397), pacientes que recibieron sólo RT de rescate (n=160) y pacientes que recibieron RT de rescate + TDA (n=78).	RT + TDA	Observación vigilada	Trock et al., 2008
	Supervivencia libre de metástasis	Estudio retrospectivo, n=1.352 pacientes con recidiva bioquímica tras fallo PR asignados a tratamiento temprano de TDA (n=355) o tratamiento tardío de TDA (n=997).	TDA temprana	TDA tardía	Mouli et al., 2004
	SLRB	Ensayo clínico aleatorizado, n=952 pacientes con recidiva bioquímica tras fallo PR, asignados al grupo de radioterapia de rescate (RTR) o observación vigilada + radioterapia adyuvante (RTA), para ver su equivalencia.	RTR	Observación vigilada + RTA	Briganti et al., 2012
	Tiempo para desarrollar CPRC	Ensayo clínico aleatorizado, n=100 pacientes con recidiva bioquímica tras fallo de RT/PR, que fueron asignados a terapia TDA intermitente para ver los ciclos donde el paciente progresa a CPRC.	TDA intermitente	-	Yu et al., 2010
Crioablación de rescate (alternativa a la cirugía)	SG	Ensayo clínico aleatorizado, n=1.386 pacientes con recidiva bioquímica tras fallo RT, de los cuales se asignaron a tratamiento intermitente de TDA (n=690) o tratamiento continuo de TDA (n=696).	TDA intermitente	TDA continuo	Crook et al., 2012
	SLRB/supervivencia específica CaP/SG	Revisión sistemática y meta-análisis que analiza el rescate de PR tras fallo RT según los criterios PRISMA.	PR	-	Chade et al., 2012
	SLRB	Estudio observacional de crioablación parcial de rescate con todos los pacientes tratados entre 2004 y 2007 que fueron 19, después de fallo de RT.	PR tras fallo RT	-	Eisenberg y Shinohara, 2008
	SLRB/SG	Estudio observacional (estudio caso-control) que se compara la terapia de crioablación y de RTR.	Crioablación	RTR	Sanda et al., 2009



TRATAMIENTO	VARIABLES CLÍNICAS	ESTUDIOS CLÍNICOS	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	REFERENCIA
Enfermedad metastásica: Estadio IV N1 o M1					
Tratamiento hormonal para CaP avanzado/metastásico	SG	Revisión sistemática de 1.477 estudios para comparar a los agonistas de la LHRH con orquiectomía.	Agonistas LHRH	Orquiectomía	Seidenfeld et al., 2000
	Supresión de testosterona (<0.5 ng/ml)/SLP de PSA	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, con 610 pacientes con CaP en cualquier estadio para TDA, se asignaron a degarelix o leuprolide.	Degarelix <sup>10,11</sup>	Leuprolida <sup>3,5</sup>	Klotz et al., 2008 / Crawford et al., 2011
	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio SWOG 9346), n=1.535 pacientes con PSA < 4 ng/ml, asignados al grupo de TDA intermitente (n=770) o TDA continuo (n=765).	TDA intermitente	TDA continuo	Hussain et al., 2013
	SG	Revisión sistemática y meta-análisis de seis ensayos clínicos de fase III con una (n=4.675) pacientes y terapias de inducción entre 3-8 meses, para analizar los resultados clínicos y en calidad de vida en TDA intermitente y TDA continuo.	TDA intermitente	TDA continuo	Sciarrà et al., 2013
	Tiempo subjetivo u objetivo de progresión	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, con 766 pacientes con un tratamiento de inducción de 3 meses, para ver si la terapia TDA intermitente está asociada con tiempos cortos de progresión en comparación con BAC.	TDA intermitente	BAC	Calais da Silva et al., 2009
	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, 918 pacientes con terapias previas de inducción, fueron asignados a TDA intermitente (n=462) y a BAC (n=465).	TDA intermitente	BAC	Calais da Silva et al., 2014
	SG	Meta-análisis de ensayos clínicos de fase III de comparación de BAC respecto a solo agonistas LHRH.	BAC	Agonistas LHRH	Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group 2000
	SG	Revisión sistemática y meta-análisis con 20 ensayos clínicos de 6.320 pacientes para comparar el BAC respecto a PR.	BAC	PR	Schmitt et al., 2001
	Calidad de vida	Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y analítico de calidad de vida mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 entre el grupo con BAC, con 211 pacientes asignados a grupo experimental (n=111) o a control (n=100).	BAC	Control (pacientes sin neoplasia)	Cruz-Guerra et al., 2009
	SG/progresión clínica/fallo del tratamiento	Revisión Cochrane de 11 ensayos clínicos con un total de 3.060 pacientes para comparar la monoterapia de AR con PR.	AR en monoterapia	PR	Kunath et al., 2014
SG	Ensayo clínico de fase III (estudio LATITUDE), con 1119 pacientes asignados a abiraterona <sup>15</sup> + TDA + prednisolona (n=597) o TDA+PBO (n=602).	Abiraterona <sup>15</sup> + TDA + prednisolona <sup>24</sup>	TDA+PBO	Fizazi et al., 2017	
SG	Ensayo clínico de fase III (estudio STAMPEDE), con 1.917 pacientes con CaP avanzado o metastásicos, fueron asignados al grupo de TDA + abiraterona <sup>15</sup> (n=960) o TDA (n=957).	Abiraterona <sup>15</sup> + TDA	TDA	James et al., 2017	
Tiempo hasta fracaso del tratamiento (THFT)	Ensayo clínico aleatorizado, con 1453 pacientes metastásicos/no metastásicos de dos estudios (estudio 306 y estudio 307), de los que se analizaron 1288 que fueron asignados a casodex (TDA) (estudio 306 de n=288, estudio 307 de n=141) o a PR (estudio 306 de n=576, estudio 307 de n=283).	TDA (Casodex <sup>14</sup> )	PR	Tyrell et al., 1998b	

TRATAMIENTO	VARIABLES CLÍNICAS	ESTUDIOS CLÍNICOS	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	REFERENCIA
Tratamiento hormonal asociado con quimioterapia para CaP avanzado/metastásico	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio CHAARTED), con 790 pacientes que fueron asignados al grupo de TDA + docetaxel <sup>16,19</sup> (n=377) o solo TDA (n=393).	TDA + docetaxel <sup>16,19</sup>	TDA	Sweeney et al., 2014
	SLP/SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio GETUG-15), con 385 pacientes de Francia y Bélgica, asignados a un tratamiento de TDA + docetaxel <sup>16,19</sup> (n=192) o solo TDA (n=193).	TDA + docetaxel <sup>16,19</sup>	TDA	Gravis et al., 2013
	SLP/SG	Ensayo clínico aleatorizado (estudio STAMPEDE), con 2.962 pacientes asignados en el grupo de tratamiento de TDA solo (n=1.184), de TDA + ácido zoledrónico <sup>28</sup> (n=593), de TDA + docetaxel <sup>16,19</sup> (n=592) y de TDA + ácido zoledrónico <sup>28</sup> + docetaxel <sup>16,19</sup> (n=593).	TDA + docetaxel <sup>16,19</sup>	TDA + docetaxel <sup>16,19</sup>	James et al., 2016
	SG	Revisión sistemática y meta-análisis de la adición de docetaxel <sup>16,19</sup> de 5 ensayos clínicos para CaP avanzado/metastásico.	TDA + docetaxel <sup>16,19</sup>	TDA	Vale et al., 2016
Tratamiento hormonal para CaP avanzado/metastásico ganglionar después de terapia radical	SG/SLP	Ensayo clínico aleatorizado, con 98 pacientes con metástasis ganglionar con RT/PR previa que fueron asignados a TDA adyuvante (n=47) o a observación vigilada (n=51) hasta detección de metástasis a distancia.	TDA adyuvante	Observación vigilada	Messing et al., 2006
	SG	Ensayo clínico aleatorizado, con 719 pacientes con metástasis ganglionar después de PR, con 731 pacientes, que fueron asignados a TDA adyuvante (n=209) con quienes no reciben TDA adyuvante (n=522).	TDA adyuvante	PBO	Wong et al., 2009
	SG/SLP	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio PREVAL), con 1.717 pacientes para recibir enzaltamida (n=872) o PBO (n=845).	Enzaltamida <sup>20</sup>	PBO	Beer et al., 2014
Terapia hormonal para CPRC metastásicos o con pocos síntomas	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio COU-AA-302), con 1.088 pacientes con CPRC asintomáticos o con síntomas leves que fueron asignados en el grupo de abiraterona <sup>15</sup> + prednisona (n=546) o prednisona + PBO (n=542).	Abiraterona <sup>15</sup> + prednisona <sup>24</sup>	PBO + prednisona <sup>24</sup>	Ryan et al., 2015
	Tasa de respuesta de APS (Caída 50% de los niveles basales de APS)	Ensayo clínico aleatorizado de fase II, de 82 pacientes con CPRC sin QT previa asignados en el grupo de prednisona (n=36), de dexametasona (n=39) y de tratamiento intermitente de dexametasona (n=7).	Dexametasona <sup>34</sup>	Prednisona <sup>24</sup>	Venkataraman et al., 2015
Terapia hormonal de 2ª línea para CPRC metastásicos	SG	Meta-análisis de 4 ensayos clínicos de fase II bajo QT, con 205 pacientes asignados al grupo de terapia continuada (orquiectomía) o al de TDA (no orquiectomía).	Orquiectomía	TDA (no orquiectomía)	Hussain et al., 1994
	SG	Estudio observacional retrospectivo, con 341 pacientes tratados en cuatro ensayos clínicos de terapias hormonales de 2ª línea en TDA continuada o terapia endocrina exógena continuada.	TDA continuado	Terapia endocrina exógena continuada.	Taylor et al., 1993
	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio IMPACT), con 512 pacientes con pocos síntomas, asignados para recibir sipuleucel-T <sup>22</sup> (n=341) o PBO (n=171).	Sipuleucel-T <sup>22</sup>	PBO	Kantoff et al., 2010
Agentes dirigidos al hueso que aumentan la supervivencia en CPRC metastásicos sintomáticos	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio ALSYMPCA), donde se realizó un análisis interino con 809 pacientes quienes fueron asignados para recibir Radio-223 <sup>21</sup> (n=541) o PBO (n=268).	Radio-223 <sup>21</sup>	PBO	Parker et al., 2013

TRATAMIENTO	VARIABLES CLÍNICAS	ESTUDIOS CLÍNICOS	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	REFERENCIA
Agentes dirigidos al hueso que aumentan la supervivencia en CPRC metastásicos sintomáticos	SG	Análisis de subgrupo del ensayo clínico aleatorizado de fase III sobre el Radio-223 <sup>21</sup> (estudio ALSYMPCA), con 921 pacientes que recibieron docetaxel <sup>16:19</sup> neoadyuvante (n=352 en Radio-223 <sup>21</sup> y n=174 en PBO) y 395 que no recibieron docetaxel <sup>16:19</sup> neoadyuvante (n=262 en Radio-223 <sup>21</sup> y n=133 en PBO).	Radio-223 <sup>21</sup>	Docetaxel <sup>16:19</sup> neoadyuvante	Hoskin et al., 2014/ Bellmunt et al., 2013
Quimioterapia para pacientes CPRC metastásicos asintomáticos o con pocos síntomas o de 1ª línea para CPRC metastásicos asintomáticos	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio TAX-327), con 1.006 pacientes asignados al grupo de docetaxel <sup>16:19</sup> cada 3 semanas + prednisona (n=335), docetaxel <sup>16:19</sup> semanalmente + prednisona (n=334) o mitoxantrona + prednisona (n=337).	Docetaxel <sup>16:19</sup> + prednisona <sup>24</sup>	Mitoxantrona <sup>23</sup> + prednisona <sup>24</sup>	Tannock et al., 2004 / Berthold et al., 2008
	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio SWOG 99-16), con 770 pacientes asignados a docetaxel <sup>16:19</sup> + estramustina (n=386) o al grupo de mitoxantrona + prednisona (n=384).	Docetaxel <sup>16:19</sup> + estramustina <sup>33</sup>	Mitoxantrona <sup>23</sup> + prednisona <sup>24</sup>	Petrylak et al., 2004
Tiempo hasta fracaso del tratamiento (THFT)		Ensayo clínico aleatorizado de fase III, con 361 pacientes que fueron asignados al grupo de docetaxel <sup>16:19</sup> cada 2 semanas (n=177) o docetaxel <sup>16:19</sup> cada 3 semanas (n=184).	Docetaxel <sup>16:19</sup> cada 2 semanas	Docetaxel <sup>16:19</sup> cada 3 semanas	Kellokumpu-Lehtinen et al., 2013
	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio FIRSTANA), con 1.168 pacientes que fueron asignados al grupo de cabazitaxel 20 mg/m <sup>2</sup> + prednisona (n=391), cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> (n=389) o a docetaxel <sup>16:19</sup> 75 mg/m <sup>2</sup> + prednisona (n=388).	Cabazitaxel <sup>27</sup> + prednisona <sup>24</sup>	Docetaxel <sup>16:19</sup> + prednisona <sup>24</sup>	Sartor et al., 2016
Quimioterapia de 1ª línea para CPRC metastásicos sintomáticos	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio TROPIC), con 775 pacientes asignados al grupo de cabazitaxel + prednisona (n=378) o de Mitoxantrona + prednisona (n=377).	Cabazitaxel <sup>27</sup> + prednisona <sup>24</sup>	Mitoxantrona <sup>23</sup> + prednisona <sup>24</sup>	de Bono et al., 2010 / Bahl et al., 2013
	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio PROSELICA), con 1200 pacientes asignados al grupo de cabazitaxel 20 mg/m <sup>2</sup> + prednisona (n=598, C20) o al de cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> + prednisona (n=602, C25).	Cabazitaxel <sup>27</sup> 25 mg/m <sup>2</sup> + prednisona <sup>24</sup>	Cabazitaxel <sup>27</sup> 20 mg/m <sup>2</sup> (bajas dosis) + prednisona <sup>24</sup>	de Bono et al., 2016
Tasa de respuesta de PSA/EA		Ensayo clínico aleatorizado, con 71 pacientes con enfermedad progresiva tras fallo de QT de docetaxel <sup>16:19</sup> que fueron asignados al grupo de docetaxel <sup>16:19</sup> de reprovocación (n=25), abiraterona <sup>15</sup> (n=27) o de cabazitaxel (n=19).	Abiraterona <sup>15</sup> / cabazitaxel <sup>27</sup>	Docetaxel <sup>16:19</sup>	Pfister et al., 2012
	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio COU-AA-301), n=1195 grupo de abiraterona <sup>15</sup> + prednisona <sup>24</sup> (n=797); PBO + prednisona <sup>24</sup> (n=398).	Abiraterona <sup>15</sup> + prednisona <sup>24</sup> postquímico	PBO + prednisona <sup>24</sup>	de Bono et al., 2011 / Sternberg et al., 2014
Tratamiento hormonal de 2ª línea para CPRC metastásicos sintomáticos	SG	Ensayo clínico aleatorizado de fase III (estudio AFFIRM), n=1.199 pacientes grupo de enzalutamida (n=800), PBO (n=399).	Enzalutamida <sup>20</sup>	PBO	Scher et al., 2012
		Ensayo clínico aleatorizado de fase III, n=1.199 enzalutamida (n=800), PBO (n=399).	Enzalutamida <sup>20</sup>	PBO	Fizazi et al., 2014

TRATAMIENTO	VARIABLES CLÍNICAS	ESTUDIOS CLÍNICOS	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	REFERENCIA
Tratamiento hormonal de 2ª línea para CRPC metastásicos sintomáticos	SLP radiográfica	Ensayo clínico aleatorizado de fase IV, con 214 pacientes (114 con QT previa) con progresión de CRPC metastásico tras fallo abiraterona <sup>14</sup> + prednisona, asignados para ver la eficacia y seguridad del uso de enzalutamida.	Enzalutamida <sup>20</sup> post QT	Brazo único	de Bono et al., 2017
<b>Tratamientos paliativos</b>					
Radiorradioterapia paliativa en CaP local	Alivio del dolor	Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados de fase III, que compara la RT de fracción única vs RT de fracción múltiple.	RT de fracción única	RT de fracción múltiple	Chow et al., 2007
Terapias paliativas para CRPC con metástasis ósea	ERE	Ensayo clínico aleatorizado, n=643 pacientes grupo de ácido zoledrónico <sup>28</sup> 4 mg (n=214), ácido zoledrónico <sup>28</sup> 4/8 mg (n=221), PBO (n=208).	Ácido zoledrónico <sup>28</sup>	PBO	Saad et al., 2004
	Mediana de tiempo hasta ERE	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, n=1.904, pacientes denosumab (n=950), ácido zoledrónico <sup>28</sup> (n=951).	Denosumab <sup>29,20</sup>	Ácido zoledrónico <sup>28</sup>	Fizazi et al., 2011
Compresión de la médula espinal	Mediana de tiempo hasta metástasis ósea/ Supervivencia libre de metástasis	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, n=1.432, pacientes CPRC no metastásicos pero de APS > 8 ng/ml o tiempo de doblamiento APS < 10 meses, denosumab (n=716), PBO (n=716).	Denosumab <sup>29,20</sup>	PBO	Smith et al., 2012
	Compresión de la médula espinal	Revisión sistemática sobre el diagnóstico y el abordaje clínico de la compresión de la médula espinal debido al CPRC.	-	-	Loblaw et al., 2003

**AR:** Antiandrogénicos; **CaP:** Cáncer de Próstata; **GdV:** Calidad de Vida; **CPRC:** Cáncer de Próstata Resistente a la Castración; **DFS:** Disease Free-Survival (supervivencia libre de enfermedad); **EAU:** European Association of Urology; **ERE:** Evento Relacionado con el Esqueleto; **ESMO:** European Society for Medical Oncology; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **LHRH:** Normona Liberadora de Hormona Luteinizante; **OR:** tasa de respuesta global; **ORR:** Objective Response Rate (tasa de respuesta objetiva); **PBO:** placebo; **PR:** Prostatectomía Radical; **PSA:** Antígeno Prostático Específico; **QT:** Quimioterapia; **RC:** tasa de respuesta completa; **RT:** Radioterapia; **RTA:** Radioterapia Adyuvante; **RTR:** Radioterapia de Rescate; **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica; **SC:** Supervivencia Global; **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión; **SLRB:** Supervivencia Libre de Recidiva Bioquímica; **TDA:** Terapia de Deprivación Androgénica o terapia hormonal; **TDAN:** Terapia de Deprivación Androgénica Neoadyuvante; **THFT:** Tiempo Hasta el Fracaso del Tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bahl, A., Oudard, S., Tombal, B., Ozgüroglu, M., Hansen, S., Kocak, I., Gravis, G., Devin, J., Shen, L., de Bono, J.S., et al. (2013). Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 24, 2402–2408.

Beer, T.M., Armstrong, A.J., Rathkopf, D.E., Loriot, Y., Sternberg, C.N., Higano, C.S., Iversen, P., Bhattacharya, S., Carles, J., Chowdhury, S., et al. (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 371, 424–433.

Bellmunt, J. (2013). Tackling the bone with alpha emitters in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur. Urol.* 63, 198–200.

Berthold, D.R., Pond, G.R., Soban, F., de Wit, R., Eisenberger, M., and Tannock, I.F. (2008). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrona plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 242–245.

Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Rider, J.R., Taari, K., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S.-O., Spångberg, A., et al. (2014). Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 370, 932–942.

Bolla, M., de Reijke, T.M., Van Tienhoven, G., Van den Bergh, A.C.M., Oddens, J., Poortmans, P.M.P., Gez, E., Kil, P., Akdas, A., Soete, G., et al. (2009). Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 360, 2516–2527.

Bolla, M., van Poppel, H., Tombal, B., Vekemans, K., Da Pozzo, L., de Reijke, T.M., Verbaeys, A., Bosset, J.-F., van Velthoven, R., Colombel, M., et al. (2012). Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet Lond. Engl.* 380, 2018–2027.

de Bono, J.S., Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J.-P., Kocak, I., Gravis, G., Bodrogi, I., Mackenzie, M.J., Shen, L., et al. (2010). Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrona for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet Lond. Engl.* 376, 1147–1154.

de Bono, J.S., Logothetis, C.J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K.N., Jones, R.J., Goodman, O.B., Saad, F., et al. (2011). Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 364, 1995–2005.

de Bono, J.S., Hardy-Bessard, A.-C., Kim, C.-S., Geczi, L., Ford, D., Mourey, L., Carles, J., Parente, P., Font, A., Kacso, G., et al. (2016). Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m<sup>2</sup> (C20) versus 25 mg/m<sup>2</sup> (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J. Clin. Oncol.* 34, 5008–5008.

de Bono, J.S., Chowdhury, S., Feyerabend, S., Elliott, T., Grande, E., Melhem-Bertrandt, A., Baron, B., Hirmand, M., Werbrouck, P., and Fizazi, K. (2017). Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥24 weeks in Europe. *Eur. Urol.*

Briganti, A., Wiegel, T., Joniau, S., Cozzarini, C., Bianchi, M., Sun, M., Tombal, B., Haustermans, K., Budiharto, T., Hinkelbein, W., et al. (2012). Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur. Urol.* 62, 472–487.

Calais da Silva, F., Calais da Silva, F.M., Gonçalves, F., Santos, A., Kliment, J., Whelan, P., Oliver, T., Antoniou, N., Pastidis, S., Marques Queimadelos, A., et al. (2014). Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urooncological Group. *Eur. Urol.* 66, 232–239.

Calais da Silva, F.E.C., Bono, A.V., Whelan, P., Brausi, M., Marques Queimadelos, A., Martin, J.A.P., Kirkali, Z., Calais da Silva, F.M.V., and Robertson, C. (2009). Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur. Urol.* 55, 1269–1277.

---

Chade, D.C., Eastham, J., Graefen, M., Hu, J.C., Karnes, R.J., Klotz, L., Montorsi, F., van Poppel, H., Scardino, P.T., and Shariat, S.F. (2012). Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur. Urol.* 61, 961–971.

---

Chow, E., Harris, K., Fan, G., Tsao, M., and Sze, W.M. (2007). Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 1423–1436.

---

Crawford, E.D., Tombal, B., Miller, K., Boccon-Gibod, L., Schröder, F., Shore, N., Moul, J.W., Jensen, J.-K., Olesen, T.K., and Persson, B.-E. (2011). A Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix: Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Antagonist Effect on Prostate Cancer. *J. Urol.* 186, 889–897.

---

Crook, J.M., O’Callaghan, C.J., Duncan, G., Dearnaley, D.P., Higano, C.S., Horwitz, E.M., Frymire, E., Malone, S., Chin, J., Nabid, A., et al. (2012). Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N. Engl. J. Med.* 367, 895–903.

---

Cruz-Guerra, N.A. (2009). Outcomes from the use of maximal androgen blockade in prostate cancer at health area with reference hospital type 2 (1st part). Quality of life: application of EORTC QLQ-C30 instrument. *Arch. Esp. Urol.* 62, 431–457.

---

Denham, J.W., Steigler, A., Lamb, D.S., Joseph, D., Turner, S., Matthews, J., Atkinson, C., North, J., Christie, D., Spry, N.A., et al. (2011). Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 12, 451–459.

---

Eisenberg, M.L., and Shinohara, K. (2008). Partial Salvage Cryoablation of the Prostate for Recurrent Prostate Cancer After Radiotherapy Failure. *Urology* 72, 1315–1318.

---

Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damião, R., Brown, J., Karsh, L., Milecki, P., Shore, N., Rader, M., Wang, H., et al. (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet Lond. Engl.* 377, 813–822.

---

Fizazi, K., Scher, H.I., Miller, K., Basch, E., Sternberg, C.N., Cella, D., Forer, D., Hirmand, M., and de Bono, J.S. (2014). Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 15, 1147–1156.

---

Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B.Y., Özgüroğlu, M., Ye, D., Fejerabend, S., Protheroe, A., et al. (2017). Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 377, 352–360.

---

Gravis, G., Fizazi, K., Joly, F., Oudard, S., Priou, F., Esterni, B., Latorzeff, I., Delva, R., Krakowski, I., Laguerre, B., et al. (2013). Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 149–158.

---

Hanks, G.E., Pajak, T.F., Porter, A., Grignon, D., Brereton, H., Venkatesan, V., Horwitz, E.M., Lawton, C., Rosenthal, S.A., Sandler, H.M., et al. (2003). Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 21, 3972–3978.

---

Hoskin, P., Sartor, O., O’Sullivan, J.M., Johannessen, D.C., Helle, S.I., Logue, J., Bottomley, D., Nilsson, S., Vogelzang, N.J., Fang, F., et al. (2014). Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 15, 1397–1406.

---

Hussain, M., Wolf, M., Marshall, E., Crawford, E.D., and Eisenberger, M. (1994). Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 12, 1868–1875.

Hussain, M., Tangen, C.M., Berry, D.L., Higano, C.S., Crawford, E.D., Liu, G., Wilding, G., Prescott, S., Kanaga Sundaram, S., Small, E.J., et al. (2013). Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 368, 1314–1325.

James, N.D., Sydes, M.R., Clarke, N.W., Mason, M.D., Dearnaley, D.P., Spears, M.R., Ritchie, A.W.S., Parker, C.C., Russell, J.M., Attard, G., et al. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 387, 1163–1177.

James, N.D., de Bono, J.S., Spears, M.R., Clarke, N.W., Mason, M.D., Dearnaley, D.P., Ritchie, A.W.S., Amos, C.L., Gilson, C., Jones, R.J., et al. (2017). Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N. Engl. J. Med.* 377, 338–351.

Kantoff, P.W., Higano, C.S., Shore, N.D., Berger, E.R., Small, E.J., Penson, D.F., Redfern, C.H., Ferrari, A.C., Dreicer, R., Sims, R.B., et al. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 411–422.

Kellokumpu-Lehtinen, P.-L., Harmenberg, U., Joensuu, T., McDermott, R., Hervonen, P., Ginman, C., Luukka, M., Nyandoto, P., Hemminki, A., Nilsson, S., et al. (2013). 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 117–124.

Klotz, L., Boccon-Gibod, L., Shore, N.D., Andreou, C., Persson, B.-E., Cantor, P., Jensen, J.-K., Olesen, T.K., and Schröder, F.H. (2008). The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 102, 1531–1538.

Kunath, F., Grobe, H.R., Rücker, G., Motschall, E., Antes, G., Dahm, P., Wullich, B., and Meerpohl, J.J. (2014). Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone–releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. In *The Cochrane Library*, (John Wiley & Sons, Ltd), p.

Leval, J. de, Boca, P., Youssef, E., Nicolas, H., Jeukenne, M., Seidel, L., Bouffieux, C., Coppens, L., Bonnet, P., Andrienne, R., et al. (2002). Intermittent Versus Continuous Total Androgen Blockade in the Treatment of Patients with Advanced Hormone-Naive Prostate Cancer: Results of a Prospective Randomized Multicenter Trial. *Clin. Prostate Cancer* 1, 163–171.

Loblaw, D.A., Perry, J., Chambers, A., and Laperriere, N.J. (2003). Systematic Review of the Diagnosis and Management of Malignant Extradural Spinal Cord Compression: The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J. Urol.* 175, 480.

Messing, E.M., Manola, J., Yao, J., Kiernan, M., Crawford, D., Wilding, G., di'SantAgnese, P.A., Trump, D., and Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886 (2006). Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 7, 472–479.

Moul, J.W., Wu, H., Sun, L., McLeod, D.G., Amling, C., Donahue, T., Kusuda, L., Sexton, W., O'Reilly, K., Hernandez, J., et al. (2004). Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Urol.* 171, 1141–1147.

Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S.I., O'Sullivan, J.M., Fosså, S.D., Chodacki, A., Wiechno, P., Logue, J., Seke, M., et al. (2013). Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 369, 213–223.

Petrylak, D.P., Tangen, C.M., Hussain, M.H.A., Lara, P.N., Jones, J.A., Taplin, M.E., Burch, P.A., Berry, D., Moynour, C., Kohli, M., et al. (2004). Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 351, 1513–1520.

- Pfister, D.J.K.P., Porres, D., Piper, C., Merseburger, A.S., Klotz, T., and Heidenreich, A. (2012). Comparison of seco3Study Number 4 (2002). Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N. Engl. J. Med.* 347, 790–796.
- Sternberg, C.N., Castellano, D., Daugaard, G., Géczi, L., Hotte, S.J., Mainwaring, P.N., Saad, F., Souza, C., Tay, M.H., Garrido, J.M.T., et al. (2014). Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol.* 15, 1263–1268.
- Studer, U.E., Whelan, P., Wimpissinger, F., Casselman, J., de Reijke, T.M., Knönagel, H., Loidl, W., Isorna, S., Sundaram, S.K., Collette, L., et al. (2014). Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. *Eur. Urol.* 66, 829–838.
- Swanson, G.P., Hussey, M.A., Tangen, C.M., Chin, J., Messing, E., Canby-Hagino, E., Forman, J.D., Thompson, I.M., Crawford, E.D., and SWOG 8794 (2007). Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 2225–2229.
- Sweeney, C., Chen, Y.-H., Carducci, M.A., Liu, G., Jarrard, D.F., Eisenberger, M.A., Wong, Y.-N., Hahn, N.M., Kohli, M., Vogelzang, N.J., et al. (2014). Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 32, LBA2–LBA2.
- Tannock, I.F., de Wit, R., Berry, W.R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K.N., Oudard, S., Théodore, C., James, N.D., Turesson, I., et al. (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 351, 1502–1512.
- Taylor, C.D., Elson, P., and Trump, D.L. (1993). Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 11, 2167–2172.
- Thompson, I.M., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G., et al. (2009). Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J. Urol.* 181, 956–962.
- Trock, B.J., Han, M., Freedland, S.J., Humphreys, E.B., DeWeese, T.L., Partin, A.W., and Walsh, P.C. (2008). Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 299, 2760–2769.
- Tyrrell, C.J., Kaisary, A.V., Iversen, P., Anderson, J.B., Baert, L., Tammela, T., Chamberlain, M., Webster, A., and Blackledge, G. (1998a). A randomised comparison of “Casodex” (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur. Urol.* 33, 447–456.
- Tyrrell, C.J., Denis, L., Newling, D., Soloway, M., Channer, K., and Cockshott, I.D. (1998b). Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for the treatment of patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur. Urol.* 33, 39–53.
- Vale, C.L., Burdett, S., Rydzewska, L.H.M., Albiges, L., Clarke, N.W., Fisher, D., Fizazi, K., Gravis, G., James, N.D., Mason, M.D., et al. (2016). 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 Oncol.* 17, 243–256.
- Venkitaraman, R., Lorente, D., Murthy, V., Thomas, K., Parker, L., Ahiabor, R., Dearnaley, D., Huddart, R., De Bono, J., and Parker, C. (2015). A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 67, 673–679.
- Warde, P., Mason, M., Ding, K., Kirkbride, P., Brundage, M., Cowan, R., Gospodarowicz, M., Sanders, K., Kostashuk, E., Swanson, G., et al. (2011). Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 378, 2104–2111.



Widmark, A., Klepp, O., Solberg, A., Damber, J.-E., Angelsen, A., Fransson, P., Lund, J.-Å., Tasdemir, I., Hoyer, M., Wiklund, F., et al. (2009). Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *The Lancet* 373, 301–308.

---

Wiegel, T., Bottke, D., Steiner, U., Siegmann, A., Golz, R., Störkel, S., Willich, N., Semjonow, A., Souchon, R., Stöckle, M., et al. (2009). Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27, 2924–2930.

---

Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., Gingrich, J.R., Wei, J.T., Gilhooly, P., Grob, B.M., et al. (2012). Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367, 203–213.

---

Wong, Y.-N., Freedland, S., Egleston, B., Hudes, G., Schwartz, J.S., and Armstrong, K. (2009). Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27, 100–105.

---

Yu, E.Y., Gulati, R., Telesca, D., Jiang, P., Tam, S., Russell, K.J., Nelson, P.S., Etzioni, R.D., and Higano, C.S. (2010). Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28, 2668–2673.w

---

## LISTADO DE REFERENCIAS FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS

## LISTADO DE REFERENCIAS FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS

1. AEMPS. FICHA TECNICA ZOLADEX 3,6 mg IMPLANTE EN JERINGA PRECARGADA. (2015). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58603/FT\\_58603.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58603/FT_58603.html)

---

2. AEMPS. FICHA TECNICA ZOLADEX TRIMESTRAL 10,8 mg IMPLANTE EN JERINGA PRECARGADA. (2015). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61367/FT\\_61367.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61367/FT_61367.html)

---

3. AEMPS. FICHA TECNICA ELIGARD MENSUAL 7,5 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE. (2018). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66620/FT\\_66620.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66620/FT_66620.html)

---

4. AEMPS. FICHA TECNICA ELIGARD SEMESTRAL 45 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE. (2018). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69357/FT\\_69357.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69357/FT_69357.html)

---

5. AEMPS. FICHA TECNICA ELIGARD TRIMESTRAL 22,5 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE. (2018). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66627/FT\\_66627.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66627/FT_66627.html)

---

6. AEMPS. FICHA TECNICA GONAPEPTYL DIARIO 0,1 mg/ml SOLUCION INYECTABLE. (2015). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71060/FT\\_71060.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71060/FT_71060.html)

---

7. AEMPS. FICHA TECNICA DECAPEPTYL SEMESTRAL 22,5 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable. [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72077/FT\\_72077.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72077/FT_72077.html)

---

8. AEMPS. FICHA TECNICA SUPREFACT DEPOT 9,45 mg IMPLANTE. (2015). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62477/FT\\_62477.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62477/FT_62477.html)

---

9. AEMPS. FICHA TECNICA SUPREFACT 100 microgramos/PULSACION SOLUCION PARA PULVERIZACION NASAL. (2016). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57037/FT\\_57037.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57037/FT_57037.html)

---

10. AEMPS. FICHA TÉCNICA FIRMAGON 80 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE. (2009). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08504002/FT\\_08504002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08504002/FT_08504002.pdf)

---

11. AEMPS. FICHA TÉCNICA FIRMAGON 120 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE. (2013). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08504002/FT\\_08504002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08504002/FT_08504002.pdf)

---

12. AEMPS. FICHA TECNICA FLUTAMIDA CINFA 250 mg COMPRIMIDOS EFG. (2015). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62912/FT\\_62912.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62912/FT_62912.html)

---

13. AEMPS. FICHA TECNICA BICALUTAMIDA STADA 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG. (2017). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68040/FT\\_68040.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68040/FT_68040.html)

---

14. AEMPS. FICHA TECNICA CASODEX 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. (2017). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71927/FT\\_71927.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71927/FT_71927.html)

---

15. AEMPS. FICHA TÉCNICA ZYTIGA 250 mg COMPRIMIDOS. (2016). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11714001/FT\\_11714001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11714001/FT_11714001.pdf)

---

16. AEMPS. FICHA TECNICA TAXOTERE 80 mg/4 ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. (2005). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95002004/FT\\_95002004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95002004/FT_95002004.html)

---

17. AEMPS. FICHA TECNICA TAXOTERE 160 mg/8 ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. (2005). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95002005/FT\\_95002005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95002005/FT_95002005.html)

---

18. AEMPS. FICHA TECNICA DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. (2016). [consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71799/FT\\_71799.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71799/FT_71799.html)

## LISTADO DE REFERENCIAS FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS

---

- 19. AEMPS. FICHA TECNICA DOCETAXEL AUROVITAS 20 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION (2018).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72635/FT\\_72635.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72635/FT_72635.html)

---
- 20. AEMPS. FICHA TÉCNICA XTANDI 40 mg CÁPSULAS BLANDAS. (2013).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113846002/FT\\_113846002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113846002/FT_113846002.pdf)

---
- 21. AEMPS. FICHA TÉCNICA XOFIGO 1100 kBq/ml SOLUCIÓN INYECTABLE. (2013).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113873001/FT\\_113873001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113873001/FT_113873001.pdf)

---
- 22. EMA. FICHA TÉCNICA PROVENGE 50 x 106 CÉLULAS CD54+/250 ml DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN. (Sin fecha).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx\\_126572\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_es.pdf)

---
- 23. AEMPS. FICHA TECNICA MITOXANTRONA MYLAN 2 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG. (2016).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77845/FT\\_77845.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77845/FT_77845.html)

---
- 24. AEMPS. FICHA TECNICA Prednisona24 ALONGA 10 mg COMPRIMIDOS. (2017).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/38501/FT\\_38501.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/38501/FT_38501.html)

---
- 25. AEMPS. FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. (2015).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html)

---
- 26. AEMPS. FICHA TECNICA KEYTRUDA 50mg polvo para concentrado para solucion para perfusion. (2015).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT\\_1151024001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html)

---
- 27. AEMPS. FICHA TECNICA JEVTANA 60 mg CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION. (2015).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11676001/FT\\_11676001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11676001/FT_11676001.html)

---
- 28. AEMPS. FICHA TECNICA ACIDO ZOLEDRONICO ACCORD 4 MG/100 ML SOLUCION PARA PERFUSION EFG. (2017).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77085/FT\\_77085.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77085/FT_77085.html)

---
- 29. AEMPS. FICHA TÉCNICA XGEVA 120 mg SOLUCIÓN INYECTABLE. (2016).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11703001/FT\\_11703001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11703001/FT_11703001.pdf)

---
- 30. AEMPS. FICHA TÉCNICA PROLIA 60 mg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. (2015).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10618003/FT\\_10618003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10618003/FT_10618003.pdf)

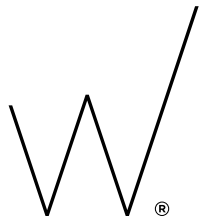
---
- 31. AEMPS. FICHA TÉCNICA METASTRON 37 MBq/ml SOLUCIÓN INYECTABLE. (2008).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59337/FT\\_59337.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59337/FT_59337.html.pdf)

---
- 32. BotPlus. FICHA TÉCNICA QUADRAMET SOLUCIÓN INYECTABLE. (1998).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en:  
[https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/f00110Quadramet%20\\_Rev2\\_.pdf](https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/f00110Quadramet%20_Rev2_.pdf)

---
- 33. AEMPS. FICHA TECNICA ESTRACYT 140mg CAPSULAS DURAS. (2015).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54190/FT\\_54190.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54190/FT_54190.html)

---
- 34. AEMPS. FICHA TECNICA DEXAMETASONA KRKA 20 MG COMPRIMIDOS. (2016).**  
[consultado 2018 Aug 30]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81417/FT\\_81417.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81417/FT_81417.html)

---



MAX18LIB\_BLANCO\_CAP