



BCC

BIBLIOTECA DE
CASOS CLÍNICOS

*de cáncer
de próstata*

VOLUMEN I
(2023)

**ORION
PHARMA**





BCC
BIBLIOTECA DE
CASOS CLÍNICOS

de cáncer
de próstata

VOLUMEN I
(2023)

©2023 Bayer Hispania, S.L.
Todos los derechos reservados
MA-M_DAR-ES-0447-1 05/2023

Edita:

GRUPO MAYO

Aribau, 185-187
08021 Barcelona

Méndez Álvaro, 20
5ª planta, Despacho 520
28045 Madrid

ISBN: 978-84-9905-322-6

El empleo de los nombres registrados, marcas registradas, etc., en esta publicación, no significa –incluso en ausencia de una declaración explícita– que tales nombres están exentos de las leyes y reglamentos protectores pertinentes y que, por tanto, pueden emplearse libremente.

Responsabilidad de productos: El editor no puede garantizar los datos sobre la posología y aplicaciones de los medicamentos indicados en este libro. En cada uno de los casos, el usuario tiene que comprobar su precisión consultando otra literatura médica.

www.grupomayo.es



BCC *de cáncer de próstata*

BIBLIOTECA DE
CASOS CLÍNICOS

REVISORES

Dra. Marta Barrado Los Arcos
Dr. Jorge García Rodríguez
Dra. Macarena González Rodríguez

AUTORES

Andrea Barco Gómez
Marta Barrado Los Arcos
Erkuden Burillo Nuin
Rosario Ching López
Paula Cuadrado
Pilar Galván Banqueri
Jorge García Rodríguez
Ana María García Tello
Macarena González Rodríguez
Luis Llanes González
Irene Martínez Montesinos
Sara Rodríguez Pavón
Alba María Ruiz Martínez
Amaya Sola Galarza
Juliusz Jan Szczesniewski
María Pilar Vargas Arrabal
Elena Villafranca Iturre
Ignacio Visus Fernández de Manzanos

SUMARIO

CASO 1	Paciente con rápida progresión a estatus resistente a la castración no metastásico	1
CASO 2	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico: un caso de práctica clínica habitual	6
CASO 3	Paciente en edad geriátrica con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Evaluación previa al tratamiento	10
CASO 4	Manejo diagnóstico-terapéutico de hombre joven con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo	16
CASO 5	Cáncer de próstata resistente a la castración en paciente con metástasis hepáticas por carcinoma neuroendocrino	22
CASO 6	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de larga evolución que finalmente requiere y logra tratamiento con nuevo antiandrogénico	27

CASO 1

Paciente con rápida progresión a estatus resistente a la castración no metastásico



Macarena
González Rodríguez

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Revisión y valoración a través del presente caso del manejo de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm), en quienes no se ha realizado tratamiento previo del tumor primario.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 78 años natural de China sin alergias medicamentosas. Como comorbilidades destacan hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP) y cardiopatía isquémica. En 2014, a raíz de varios episodios de retención aguda de orina (RAO), se inicia estudio por Urología en el Hospital Sant Rafael Barcelona, detectándose en febrero de 2020 un antígeno prostático específico (PSA, del inglés *prostate specific antigen*) de 85, que se eleva hasta 113 ng/dL en agosto del mismo año.

Se completa entonces estudio con resonancia magnética a nivel prostático en febrero de 2021, siendo compatible con lesión PIRADS 4 de 14 x 9 mm en segmento apical y posterior izquierdo. El estudio de extensión se completa con gammagrafía ósea (GGO) y tomografía computarizada toraco-abdominal (TC T/A) en marzo de 2021, que resulta negativo para enfermedad a distancia.

En ese momento se propone biopsia con aguja (BAG) prostática, pero el paciente la rechaza. A partir de entonces, se valora como un paciente con alta sospecha de cáncer de próstata sin confirmación histológica, y se decide el inicio de LHRHa en febrero de 2021, con un PSA basal de 113 ng/dL con respuesta biológica inicial a los 2 meses, con un PSA de 6 ng/dL, pero en junio ya se evidencia nuevo ascenso del PSA a 11 ng/dL, con la testosterona suprimida.

Se valora como inicio de resistencia a la castración, y en este momento el paciente accede a realizarse una BAG prostática en el Hospital Sant Rafael, resultando compatible con adenocarcinoma de próstata, Gleason 4 + 5 en el 40 % del lóbulo izquierdo y en un 1 % del lóbulo derecho.

Se decide derivación al Hospital Universitari Vall d'Hebron para continuar con el diagnóstico y manejo del paciente. Se solicitan una nueva valoración del PSA en noviembre de 2021, de 14 ng/dL, con un PSA *doubling time* (PSADT) de 7 meses; estudio de extensión con gammagrafía, TC T/A, que es negativo para enfermedad a distancia; y PET F-Colina/TC en diciembre de 2021, que evidencia hipercaptación focal irregular en hemipróstata izquierda.

Se valora, por tanto, como paciente con CPRCnm sin tratamiento previo sobre tumor primario, por lo que tras la revisión del caso en el Comité Multidisciplinar de Tumores Genitourinarios se decide realizar radioterapia de intensidad modulada (IMRT) local con T 62 Gr, que finalizó el 4 de marzo de 2022.

En abril de 2022 se realiza control analítico, con respuesta y PSA de 3 ng/dL, y en el último control en mayo de 2022 presenta un PSA de 1,2 ng/dL.

Palabras clave: PSADT, Rápida progresión a estatus CPRCnm





ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >75 y ≤80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Enfermedad cardiovascular

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Ácido acetilsalicílico 100 mg, 1/24 h;
- Fumarato de bisoprolol 5 mg, 1/24 h;
- Losartán 50 mg, 1/24 h;
- Gemfibrozilo 600 mg, 1/24 h.



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Paciente con alta sospecha de cáncer de próstata sin confirmación histológica, por lo que se inicia tratamiento de terapia de deprivación androgénica (TDA) en febrero de 2021, obteniéndose una respuesta inicial en abril de 2021 tras 2 meses de tratamiento hormonal con un nadir de PSA de 6 ng/dL.

En junio de 2021 se detecta un PSA de 11 ng/dL.

Se vuelve a proponer BAG prostática para valoración terapéutica, que en este momento el paciente acepta, realizándose en septiembre de 2021 y obteniendo un resultado compatible con adenocarcinoma próstata, Gleason 4 + 5 en el 40 % del lóbulo izquierdo y en el 1 % del lóbulo derecho.

El paciente se deriva, por tanto, a nuestro Hospital Vall d'Hebron y se completa estudio mediante:

- Analítica (04.11.2021): PSA 14 ng/dL. Sin otras alteraciones destacables.
- PSADT: 7 meses.
- GGO (05.11.2021): negativa para enfermedad ósea.
- TC T/A (17.22.2021): negativa para enfermedad a distancia, evidenciándose una próstata heterogénea, inespecífica.
- PET F-Colina/TC (10.12.2021): próstata discretamente aumentada de tamaño con captación heterogénea del radiofármaco en su mitad izquierda ($SUV_{m\acute{a}x}$: 12,0) compatible con proceso neoproliferativo conocido. Sin afectación ganglionar locorregional o diseminación a distancia.

Se valora como adenocarcinoma de próstata Gleason 4 + 5 resistente a la castración no metastásico con enfermedad regional sin tratamiento previo.



TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El paciente se valora en comité de tumores y, dado que no ha realizado radioterapia (RT) previamente sobre la próstata ni hay enfermedad a distancia, se decide tratamiento sobre el tumor primario con RT.

Se realiza revisión, y la evidencia se basa en series de casos en los que se objetiva sobre todo un control por PSA de la enfermedad y un control del tumor primario, con la consecuente mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Por ello, el paciente realiza RT con una dosis total de 62 Gy en fracciones de 3,1 Gy y 20 sesiones de radioterapia de intensidad modulada volumétrica hipofraccionada VMAT sobre la glándula prostática del 7 de febrero de 2022 al 4 de marzo de 2022.

Como toxicidad presentó disuria G2.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

Tras el tratamiento de RT el paciente presenta: PSA en abril de 2022: 3 ng/dL.

Se valora, por tanto, como respuesta al tratamiento local de RT y se inician controles por parte de Oncología Médica y Oncología Radioterápica.

Último control en abril de 2023 con PSA de 1,2 ng/dL.

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >10-20 ng/mL

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >6-10 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Ninguno

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: TDA

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TAC-RMN-GGO)

Pruebas complementarias:

- Ninguna.



CONCLUSIÓN

Paciente con CPRCNm con enfermedad a nivel local no tratada inicialmente para quien, tras la evaluación en comité multidisciplinar y la revisión de la literatura, se decide continuar TDA más tratamiento de RT sobre el tumor primario, con respuesta y actual seguimiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. Aizawa R, Takayama K, Nakamura K, Inoue T, Kobayashi T, Akamatsu S, et al. Long-term outcomes of definitive external-beam radiotherapy for non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23(4): 749-756.
2. Botticella A, Guarneri A, Filippi AR, Levra NG, Munoz F, Ragona R, et al. May non-metastatic clinically localized castration-resistant prostate cancer after primary androgen ablation benefit from salvage prostate radiotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 139(11): 1955-1960.
3. Ogawa K, Nakamura K, Sasaki T, Onishi H, Koizumi M, Shioyama Y, et al. External beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: clinical significance of Nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(3): 759-765.
4. Fujita N, Hatakeyama S, Momota M, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yamamoto H, et al. Safety and feasibility of radiation therapy to the primary tumor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2020; 18(5): e523-e530. doi: 10.1016/j.clgc.2020.03.009. Epub 2020 Mar 13.
5. Valeriani M, Marinelli L, Macrini S, Reverberi C, Aschelter AM, De Sanctis V, et al. Radiotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer patients with oligo-progression during abiraterone-enzalutamide treatment: a mono-institutional experience. *Radiat Oncol*. 2019; 14(1): 205.
6. Yildirim BA, Onal C, Kose F, Oymak E, Sedef AM, Besen AA, et al. Outcome of loco-regional radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Strahlenther Onkol*. 2019; 195(10): 872-881.
7. Patel DN, Jha S, Howard LE, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, et al. Impact of prior local therapy on overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from Shared Equal Access Regional Cancer Hospital. *Int J Urol*. 2018; 25(12): 998-1004.
8. Hamano I, Hatakeyama S, Narita S, Takahashi M, Sakurai T, Kawamura S, et al. Impact of nadir PSA level and time to nadir during initial androgen deprivation therapy on prognosis in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *World J Urol*. 2019; 37(11): 2365-2373.
9. Jiun-Ruey Hu, Meredith S. Duncan, Alicia K. Morgans. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer: Contemporary Meta-Analyses. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020
10. Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, Heidenreich A, Pérez-López R, Oyen WJG, et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2019; 75(2): 285-293
11. Guías NCCN 2022.



CASO 2

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico: un caso de práctica clínica habitual



Marta Barrado,
Ignacio Visus Fernández de Manzanos,
Amaya Sola Galarza,
Irene Martínez Montesinos,
Elena Villafranca Iturre,
Andrea Barco Gómez,
Erkuden Burillo Nuin

Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Navarra.
Pamplona (Navarra)





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Analizar el caso clínico de un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) evaluando su diagnóstico, tratamiento y control de toxicidades.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 69 años. Como antecedentes personales refiere HTA, hipercolesterolemia y diabetes mellitus tipo 2. Fracturas costales y escápula con hemoneumotórax a consecuencia de un accidente mientras escalaba. Presencia de queratitis. Indica que fue intervenido quirúrgicamente del hombro izquierdo y de hidrocele. Sin transfusiones sanguíneas previas.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a castración, Darolutamida, Tiempo de duplicación del PSA.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >65 y ≤75 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Varias comorbilidades

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Enalapril Cinfa 5 mg, 1 comprimido antes del desayuno, vía oral.
- Orfidal® 1 mg: 1 comprimido en la cena, vía oral.
- Ebymect® 5/850 mg: 1 comprimido antes del desayuno, vía oral.



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Con una cifra de PSA de 3,85 ng/mL y testosterona en rangos de progresión, con PSADT <6 meses y pruebas de imagen convencionales negativas, el paciente es diagnosticado de CPRCnm. El caso se comenta en el Comité Multidisciplinar de Tumores Urológicos para valorar el tratamiento.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

- Inicia tratamiento con darolutamida 1200 mg/24 h (600 mg/12 h) el 17/08/2021.
- Durante su evaluación en consultas, presenta un buen control bioquímico, con descenso del PSA hasta 1,4 ng/mL (nadir, hasta la fecha).
- Presenta astenia, pese a lo cual lleva una vida activa, va al gimnasio y camina todos los días. Muestra una buena tolerancia al tratamiento, sin efectos adversos reseñables.
- Mantiene unas buenas cifras tensionales, cercanas a PAS 130 y PAD 90.



- En las analíticas de control se detectan niveles elevados de las transaminasas: AST 81 U/L (valor normal 5-34) y ALT 111 U/L (valor normal 5-55 U/L). También se observa una elevación de GGT: 85 U/L (valor normal: 12-64 U/L). Fosfatasa alcalina normal.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

El paciente es valorado en la consulta de Oncología Radioterápica quincenalmente durante el primer mes y mensualmente durante los primeros seis meses, con evaluación clínica y analítica, y posteriormente de manera bimensual.

En el momento actual, el paciente se encuentra pendiente de una próxima revisión programada para finales de mes con control analítico.

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >2-5 ng/mL

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: braquiterapia

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO)

Otras pruebas complementarias:

- Ninguna



CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de un hombre joven con CPRCNm diagnosticado con técnicas de imagen convencionales, que recibe tratamiento con darolutamida. Presenta un buen control clínico y bioquímico, con toxicidad clínica y analítica leve, acorde con el perfil de efectos adversos esperados.



BIBLIOGRAFÍA

Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2021; 79(2): 263-282.

Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, et al.; Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology.* 2014; 83: 664-669.

Ficha técnica Nubeca. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201432001/FT_1201432001.html

Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al.; ARAMIS Investigators. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(13): 1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30763142.

CASO 2 **Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico: un caso de práctica clínica habitual**

Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C, Blanco R, Saldaña J, Feliú J, Antonio M, et al.; Working Group on Oncogeriatrics of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Delphi consensus of an expert committee in oncogeriatrics regarding comprehensive geriatric assessment in seniors with cancer in Spain. *J Geriatr Oncol.* 2018; 9(4): 337-345.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site

Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2918-2925.



CASO 3

Paciente en edad geriátrica con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Evaluación previa al tratamiento



Jorge
García Rodríguez

Servicio de Urología. Hospital Central de Asturias. Oviedo (Asturias)





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

La valoración geriátrica en pacientes añosos con cáncer de próstata es esencial tanto en la optimización del estado general de cara al tratamiento como en la elección del mismo. La detección de la discapacidad reversible permite la misma estrategia terapéutica que en pacientes robustos o no frágiles.

Presentamos el caso de un paciente mayor de 70 años y las distintas evaluaciones previas a la decisión de tratar.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 79 años diagnosticado hace 7 años de cáncer de próstata (CP) y tratado mediante una prostatectomía radical con linfadenectomía.

Como antecedentes personales refiere infarto agudo de miocardio (IAM) e hipertensión arterial (HTA) como factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En la actualidad está en tratamiento por enfermedad de Parkinson.

Sobre los antecedentes familiares indica hermano fallecido por CP.

Historia urológica: prostatectomía radical con linfadenectomía limitada al territorio ilio-obturatoria, con resultado de un CP score de Gleason (4 + 3) (ISUP3) T3bN0M0.

Por recurrencia bioquímica (RBQ) recibió radioterapia de rescate con un antígeno prostático específico (PSA) de 0,43 ng/mL. No se realizaron en ese momento pruebas de imagen¹, obteniendo a los 6 meses un PSA con nadir de 0,01 ng/mL.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, CPRCnm, G8, Valoración geriátrica integral.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >75 y ≤80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Enfermedad cardiovascular

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- IAM: ácido acetilsalicílico 100 mg.
- HTA: losartán.
- Parkinson: levodopa.





DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Tras 24 meses se produce una nueva RBQ, considerada tras alcanzar una cifra de PSA de 0,20 ng/mL con nadir obtenido^{2,3}.

El paciente recibe tratamiento con análogo de forma intermitente durante un periodo de 23 meses hasta alcanzar un PSA de 13 ng/mL. En ese momento se solicitan pruebas de imagen, con resultado negativo para metástasis.

Se instauro tratamiento con terapia de deprivación androgénica (TDA); en la Figura 1 se reflejan las respuestas en cifras de PSA.

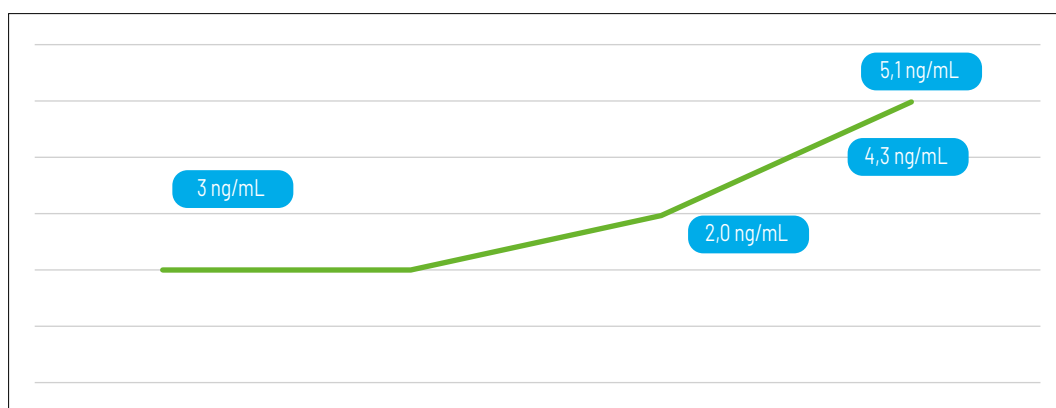


Figura 1

Con una cifra de PSA de 5,1 ng/mL y una testosterona en nivel de castración, se considera que el paciente entra en fase de resistencia a la castración (CPRC)⁴.

El paciente presenta un PSADT de 1,5 meses. Se solicitan pruebas de imagen, TC y GO, con resultado negativo para metástasis (Figura 2).

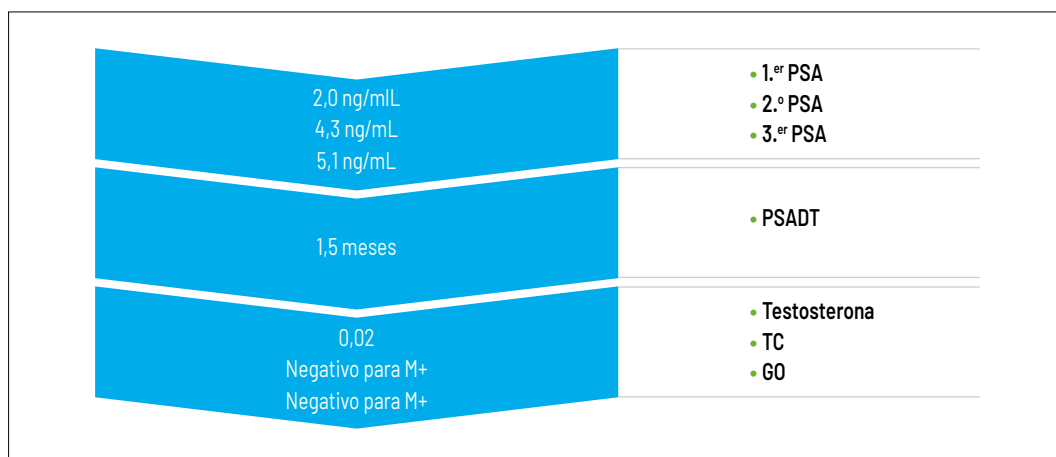


Figura 2



CASO 3 Paciente en edad geriátrica con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Evaluación previa al tratamiento

- Clasificamos la fase de la enfermedad actual como CPRCNm de alto riesgo.
- Se valoran alternativas terapéuticas en esta fase: apalutamida, darolutamida o enzalutamida⁵⁻⁷.
- Se valoran comorbilidades, polifarmacia y edad cronológica.
- El paciente presenta una puntuación de 1 en la escala ECOG y de 2 en la escala visual analógica (EVA) del dolor.
- Se realizan los cuestionarios G8 y Mini-Cog, obteniendo una puntuación de 12 y 2, respectivamente⁴.
- El paciente es sometido a una valoración geriátrica integral, donde su situación se clasifica como de discapacidad reversible tras ser optimizado en las esferas nutricional y cognitiva por parte de la Unidad de Geriatria.
- Dado el riesgo cardiovascular, se remite a control por parte de su médico de Atención Primaria, que ajusta tratamientos y realiza recomendaciones⁸⁻¹².

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

- Inicio del tratamiento con darolutamida 1200 mg/24 h (600 mg/12 h).
- Se mantiene análogo más calcio más vitamina D.
- Se hacen recomendaciones sobre hábitos de vida, incluido ejercicio habitual con adaptación individual a sus capacidades.
- Control de factores de riesgo cardiovascular.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento, con una excelente respuesta clínica y analítica.

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >4

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: cirugía y radioterapia/braquiterapia

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO)

Otras pruebas complementarias:

- Cuestionarios G8 y Mini-Cog



CONCLUSIÓN

En el ensayo ARAMIS, darolutamida demostró beneficios en la supervivencia libre de metástasis⁶, similares a los observados con enzalutamida⁷ y apalutamida⁵, obteniendo una *hazard ratio* (HR) de 0,41 (IC del 95 %: 0,34-0,50; $p < 0,001$).

En el subgrupo de pacientes de 75 a 84 años, la HR con darolutamida fue de 0,43 en comparación con placebo, y en el subgrupo de edad ≥ 85 años, de 0,51. Todo ello demuestra que la eficacia de la molécula se mantiene en rangos de edad elevados, conservando además un perfil



CASO 3 Paciente en edad geriátrica con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Evaluación previa al tratamiento

de toxicidad similar y sin producir cambios en la calidad de vida en este grupo de pacientes respecto a otros grupos de edad¹³. Es importante resaltar el hecho de haber incluido a estos pacientes en los ensayos con darolutamida.

Respecto a la toxicidad cardiovascular, un metaanálisis reciente compara las tres moléculas y evidencia que con enzalutamida se observó HTA en el 10,6 %, cardiopatía isquémica en el 1,88 % y fibrilación auricular en el 0,39 %. Además, se informaron otros eventos adversos cardiovasculares no especificados en el 5,98 % de los pacientes. Resultados similares se obtuvieron en el grupo de apalutamida (HTA en el 22 % y otros eventos adversos cardiovasculares [fibrilación auricular, IAM] en el 0,96 %), mientras que en el grupo de pacientes con darolutamida se observó HTA solo en el 6,6 %, enfermedad de arterias coronarias en el 3,24 % e insuficiencia cardíaca en el 1,88 %¹⁴.

El seguimiento de los pacientes debe ser estricto.

Concluimos que darolutamida es un fármaco seguro en pacientes en edad geriátrica con CPRCnm, y que su perfil de toxicidad cardiovascular parece más favorable al del resto de las moléculas contempladas en el tratamiento de esta fase del CP. Del mismo resaltamos la importancia de una correcta valoración geriátrica, cognitiva y de salud cardiovascular de los pacientes que van a someterse a terapias hormonales, especialmente con antiandrógenos de segunda generación.



BIBLIOGRAFÍA

1. Crawford ED, Koo PJ, Shore N, Slovin SF, Concepcion RS, Freedland SJ, et al.; RADAR III Group. A clinician's guide to next generation imaging in patients with advanced prostate cancer (RADAR III). *J Urol*. 2019; 201(4): 682-692.
2. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396(10260): 1413-1421.
3. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(12): 1740-1749.
4. <https://uroweb.org/education-events/eau-guidelines-on-prostate-cancer>
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol*. 2021; 79(1): 150-158.
6. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al.; ARAMIS Investigators. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(13): 1235-1246.
7. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al.; PROSPER Investigators. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(23): 2197-2206.
8. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(11): 1243-1251.
9. Nobes JP, Langley SE, Klopper T, Russell-Jones D, Laing RW. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2012; 109(10): 1495-1502.



CASO 3 Paciente en edad geriátrica con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Evaluación previa al tratamiento

10. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, Forrest J, Sieber P, Barnette KG, et al. Toremifene improves lipid profiles in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(11): 1824.
11. Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients —a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2012; 20(2): 221-233.
12. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 116-136.
13. Feng Z, Graff JN. Next-generation androgen receptor-signaling inhibitors for prostate cancer: considerations for older patients. *Drugs Aging*. 2021; 38(2): 111-123.
14. Shrestha B, Gouli S, Shrestha A. Abstract 16180: cardiovascular adverse events associated with androgen receptor-targeted therapy used in the treatment of prostate cancer. *Circulation*. 2020; 142(Suppl 3): A16180.



CASO 4

Manejo diagnóstico-terapéutico de hombre joven con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo



Pilar Galván Banqueri,
Rosario Ching López,
Alba María Ruiz Martínez

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Recalcar la importancia del seguimiento estrecho y adecuado de los pacientes jóvenes en situación de hormonosensibilidad (CPHSM0) en su estatus previo a la resistencia a castración, para evitar, si es posible, su progresión a metastásico (CPHSM1), e iniciar el tratamiento sistémico indicado antes de su debut como metastásico (CPHSM1 o CPRCM1).

RESUMEN DEL CASO:

Hombre de 61 años actualmente (54 años al diagnóstico), afecto de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo [cT1c, Gleason 6 (3+3), PSA 5,1] al diagnóstico en 2016, tratado de forma radical localmente mediante BQT-LDR (145 Gy, implante de semillas de I-125) el 3/11/2016. PSA nadir= 1,18 ng/mL (alcanzado en agosto de 2018).

En enero de 2020, con PSA en 3 ng/mL, se solicita estudio de extensión con NGI (PET-colina), que constata recaída local. Se presenta en el Comité de Tumores Urológicos en ese momento, considerándose, tras estudio exhaustivo del caso y pruebas de imagen pertinentes, no subsidiario de tratamiento local de rescate. Se cataloga como CPHSM0(N0) y se instaura TDA en mayo de 2020 (análogo-LHRH semestral).

En octubre de 2022, con PSA 2,4 ng/mL y testosterona en rango de castración (1,2 nmol/L), se realiza nuevo estudio de extensión con NGI (PET-colina), que descarta enfermedad metastásica, catalogándose como CPRCM0 con TD-PSA= 6 meses. Se presenta nuevamente en el Comité de Tumores Urológicos de nuestro centro (8/11/2022) y se aprueba tratamiento con NAA al tratarse de un CPRCM0 de alto riesgo.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a castración, Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico, CPRC, CPRCM0, CPRCMnm, Darolutamida, Densitometría, Hipertensión arterial, Nuevas pruebas de imagen (NGI), PET colina, PSADT, Tiempo de duplicación PSA.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: ≤65 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Otras

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Hombre de 54 años derivado a nuestro centro desde Huércal-Overa (Almería) con el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo. Asintomático. Sexualmente activo. Buen estado miccional. Diagnóstico como hallazgo casual tras analítica con PSA solicitada por su médico de Atención Primaria (MAP). Tras valorar opciones terapéuticas, el paciente desea tratamiento local con braquiterapia, motivo por el cual se nos deriva para valoración y tratamiento.
- **Antecedentes familiares:** Abuelo con cáncer de próstata a los 78 años.



- **Antecedentes personales:** Transportista en activo. Exfumador desde hace >20 años. No bebedor habitual. Hipertensión arterial (HTA) en tratamiento. Hiperuricemia. Intervenido únicamente de un lipoma en la espalda. No tiene ninguna alergia medicamentosa conocida, y como tratamiento farmacológico habitual únicamente toma losartán y barnidipino.



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Como ya se ha mencionado anteriormente en el resumen del caso, es en enero de 2020, cuando con un PSA de 3 ng/mL (claro ascenso respecto al nadir alcanzado de 1,18 ng/mL y, por tanto, progresión bioquímica), se solicita estudio de extensión con NGI (PET-colina), que constata recaída local.

Se presenta en el Comité de Tumores Urológicos en ese momento, considerándose, tras estudio exhaustivo del caso y pruebas de imagen pertinentes (ver **pruebas complementarias en 2020** a continuación detalladas), no subsidiario de tratamiento local de rescate.

Se cataloga como CPHSM0(N0) en situación de recidiva bioquímica (RBQ) y se instaura TDA en mayo de 2020 (análogo-LHRH semestral).

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

Como ya se menciona anteriormente en el resumen del caso, nuestro paciente recibió al diagnóstico en 2016 (con 54 años de edad) tratamiento local con intención radical mediante BQT-LDR (145 Gy, implante de semillas de I-125) el 3/11/2016.

Posteriormente a la RBQ en 2020, se instauró tratamiento sistémico con TDA.

Finalmente, tras más de dos años con TDA se constata la resistencia a la castración y se propone tratamiento con NAA como a continuación se detalla en la evolución del caso.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

- 7/10/2022: PSA 2,4 ng/mL (testosterona 1,2 nmol/L).
- >PET-colina (21/10/2022):
 - Distribución fisiológica del trazador en glándulas salivales.
 - No existen depósitos patológicos del trazador en cadenas ganglionares laterocervicales, fosas claviculares, mediastino ni axilas.
 - Correcto metabolismo de la colina en ambos pulmones.
 - La fijación del trazador en hígado y bazo es uniforme.
 - Eliminación duodenopancreática y renal normal.
 - No existen depósitos patológicos del trazador en territorios ganglionares retroperitoneales, pélvicos ni inguinales.
 - Foco hipermetabólico pélvico que asienta sobre el lóbulo prostático izquierdo (SULpico 2,98; previo de 2,36) y otro foco de más débil actividad metabólica sobre vesícula seminal izquierda. Representación homogénea de las estructuras óseas del esqueleto axial.

Conclusión: el estudio actual muestra una afectación neoplásica en glándula prostática y vesícula seminal izquierda. Respecto a estudio previo (8/4/2022), persisten los hallazgos descritos, con cierto incremento en el metabolismo, así como de su volumen tumoral (MTV: 1,96 cm³; previo 1,08 cm³) y tasa de glucólisis (TLG: 5,82 SUV-lbm.cm³; previo 2,88 SUV-lbm.cm³). Progresión metabólica de la enfermedad. Resto del estudio PET/TC sin evidencia de otras lesiones metabólicamente activas.



CASO 4 Manejo diagnóstico-terapéutico de hombre joven con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >2-5 ng/mL

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >6-10 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: braquiterapia

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- PET-colina

Otras pruebas complementarias:

Pruebas complementarias al diagnóstico CPHSM0

- PSA (11/2016): 5,11 ng/mL.
- Tacto rectal: próstata grado I-II, de consistencia indurada en el lado izquierdo en menos de la mitad del lóbulo (cT2a).
- Biopsia prostática (26/11/2015): adenocarcinoma, Gleason 3+3 en un cilindro de ápex izquierdo y en otro de zona lateral del lóbulo izquierdo (el informe no relata el número exacto de cilindros, pero parece ser de al menos 11).
- Ecografía transrectal (realizada en Huércal-Overa): próstata de 15 cc.
- TC: sin hallazgos.
- Flujometría: Q_{máx} de 14,9 mL/s con un volumen miccional de 368 mL.
- Volumetría realizada en nuestra Unidad de Braquiterapia (5/7/2016): próstata de 22 cc. Cápsula íntegra.
- PSA (18/8/2016): 4,9 ng/mL.

Nota: el paciente cumple criterios para braquiterapia prostática (BQT-LDR). Se pauta tamsulosina por flujometría límite.

Pruebas complementarias en 2020:

- 27/1/2020: PSA 3 (testosterona en rango de castración).
- 30/4/2020: PSA 4,34 (testosterona en rango de castración).

PET-colina (14/2/2020)*:

- Distribución fisiológica del trazador en glándulas salivales.
- No existen depósitos patológicos del trazador en cadenas ganglionares laterocervicales, fosas claviculares, mediastino ni axilas.
- Correcto metabolismo de la colina en ambos pulmones.
- La fijación del trazador en hígado y bazo es uniforme.
- Eliminación duodenopancreática y renal normal.
- No existen depósitos patológicos del trazador en territorios ganglionares retroperitoneales, pélvicos ni inguinales.
- Foco de captación del trazador en vesícula seminal izquierda, junto a otro más caudal sobre el segmento posterior del lóbulo prostático izquierdo.
- Representación homogénea de las estructuras óseas del esqueleto axial.

*Dado que el valor del PSA era de 3 y las pruebas convencionales (TC y GGO) con estos valores presentan una baja rentabilidad diagnóstica, los compañeros de Medicina Nuclear nos suelen dar la opción de realizar el estudio directamente con PET-colina cuando la sospecha de recidiva es clara.



CASO 4 Manejo diagnóstico-terapéutico de hombre joven con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo

Conclusión: el estudio sugiere la presencia de una recaída tumoral a nivel prostático y en vesícula seminal izquierda. Resto del estudio PET/TC sin evidencia de otras lesiones metabólicamente activas.

RM prostática (13/3/2020):

- Tamaño prostático: 3,8 x 3,8 x 2,8 cm o 21 cc.
- Próstata disminuida de tamaño con ausencia de diferenciación en señal de la anatomía zonal por fibrosis secundaria a tratamiento de braquiterapia, con hipointensidad homogénea y focos puntiformes de vacío de señal por las semillas implantadas.
- Se aprecian dos focos de hiperintensidad de señal marcada en secuencia de difusión con valor b alto, hipointensidad marcada en mapa ADC y con realce positivo en estudio dinámico, localizados en periferia de zona posteromedial izquierda medioglandular y vesícula seminal izquierda con diámetros respectivos de 1,2 y 0,79 cm.
- No se aprecian adenopatías significativas en el campo explorado.
- Se presenta en el Comité de Tumores Urológicos en este momento, y, tras el estudio exhaustivo del caso y las pruebas complementarias pertinentes, se considera no subsidiario de tratamiento local de rescate. Se cataloga como CPHSM0(N0) y se insta TDA en mayo de 2020 (análogo-LHRH semestral) con un valor de PSA en 4,34 ng/mL.

Evolución del PSA tras instaurar análogo:

- 27/7/2020: PSA 0,15 ng/mL (testosterona en rango de castración).
- 10/9/2020: PSA 0,34 ng/mL (testosterona en rango de castración).
- 18/2/2021: PSA 0,9 ng/mL (testosterona en rango de castración).
- 22/6/2021: PSA 3,9 ng/mL (testosterona 12,6 nmol/L) → Se repite la administración de análogo por no estar la testosterona en rango de castración.
- 28/10/2021: PSA 1,1 ng/mL (testosterona en rango de castración).
- 4/7/2022: PSA 1,2 ng/mL (testosterona en rango de castración).



CONCLUSIÓN

Los pacientes con CPRCM0 suelen ser asintomáticos y tienen una esperanza de vida variable. En ellos es necesario evaluar cuidadosamente si el beneficio de un tratamiento para retrasar la aparición de metástasis supera sus riesgos potenciales. Por tanto, es fundamental la identificación de los pacientes con un riesgo alto de desarrollar metástasis en un plazo breve de tiempo. En los pacientes con CPRCM0 se ha identificado que la supervivencia libre de metástasis (SLM) se relaciona con el TD-PSA. Un TD-PSA más corto se asocia no solo con una menor SLM, sino también con una mayor mortalidad relacionada con el cáncer de próstata y una mayor mortalidad por cualquier causa. Se considera que los pacientes con TD-PSA ≤10 meses tienen un CPRCM0 de alto riesgo*.

Es fundamental identificar a estos pacientes en nuestras consultas y realizar un correcto y estrecho seguimiento clínico, bioquímico y radiológico. Aquellos con riesgo de metástasis o muerte pueden ser fácilmente identificados a través del TD-PSA, y estos pacientes podrían beneficiarse de un retraso en el desarrollo de la enfermedad metastásica, puesto que diferentes ensayos fase III han demostrado, en esta población de pacientes, el beneficio de tres nuevos antiandrógenos (enzalutamida, apalutamida y darolutamida) en términos de SLM y SG.

*En España solo están reembolsados los casos con un TD-PSA <6 meses.





BIBLIOGRAFÍA

- Crawford ED, Koo PJ, Shore N, Slovin SF, Concepcion RS, Freedland SJ, et al.; RADAR III Group. A clinician's guide to next generation imaging in patients with advanced prostate cancer (RADAR III). *J Urol*. 2019; 201(4): 682-692.
- Erleada®. Janssen Pharmaceuticals. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al.; ARAMIS Investigators. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1235-1246. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
- Greenspan SL. Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2-7.
- Mottet N, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2020. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- Morote J, Planas J. Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation. *Actas Urol Esp*. 2011; 35(4): 232-239.
- Nubeqa®. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200327147390/anx_147390_es.pdf
- Shore N, Zurth C, Fricke R, Gieschen H, Graudenz K, Koskinen M, et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS Trial. *Target Oncol*. 2019; 14: 527-539.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al.: SPARTAN Investigators. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1408-1418.
- Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al.; PROSPER Investigators. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892.
- Xtandi®. Astellas Pharmaceuticals. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf



CASO 5

Cáncer de próstata resistente a la castración en paciente con metástasis hepáticas por carcinoma neuroendocrino



Juliusz Jan Szczesniewski,
Ana María García Tello,
Luis Llanes González

Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Exponer el abordaje del paciente CPRCM0 y las posibles interacciones de los antiandrógenos de segunda generación en pacientes con comorbilidades y tratamientos que puedan causar interacciones farmacológicas.

RESUMEN DEL CASO:

Hombre de 75 años derivado de consultas de Oncología por elevación del antígeno prostático específico (PSA).

Como AP personales de interés presenta dislipemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial. El paciente se encuentra en seguimiento por Oncología Médica desde 2005 por presentar carcinoma neuroendocrino con metástasis hepáticas, tratado desde 2010 con lanreótido 120 mg cada 28 días.

Las enzimas hepáticas del paciente permanecen en rangos de la normalidad, y las metástasis hepáticas del neurocarcinoma permanecen estables gracias al tratamiento administrado para el carcinoma neuroendocrino.

El paciente presenta un PSA de 7,2 ng/mL en el momento de la derivación (año 2013). Se realiza biopsia transrectal de próstata. En la anatomía patológica se obtiene tumor Gleason 3+4= 7. El paciente no presenta lesiones a distancia en la gammagrafía ósea ni en la TC establecida.

Dadas las comorbilidades del paciente y la enfermedad metastásica, se inicia el bloqueo androgénico con leuprorelina semestral en 2013.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico, Comorbilidades, CPRCM0, Darolutamida, Interacción, Interacciones farmacológicas.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >65 y ≤75 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Insuficiencia renal

COMORBILIDADES: >4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Hierro oral
- Vitamina B₁₂
- Vitamina D
- Enalapril
- Lercanidipino
- Hidroclorotiazida



- Ácido acetilsalicílico
- Omeprazol
- Lanreótido
- Metformina
- Simvastatina



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

El paciente es seguido con controles del PSA periódicos. Se encuentra en rango de castración. El PSA nadir del paciente es de 2,7 ng/mL. En junio de 2019 presenta una subida paulatina del PSA según se indica a continuación:

- PSA 2,96 ng/mL (19-06-2019).
- PSA 3,78 ng/mL (24-03-2020).
- PSA 3,96 ng/mL (27-05-2020).
- PSA 3,63 ng/mL (27-01-2021).

En enero se decide realizar estudio de extensión, estando el paciente asintomático, con pruebas convencionales. No presenta lesiones metastásicas a distancia.

El paciente muestra un empeoramiento de su función miccional, con una frecuencia miccional nocturna de 3-4 (una frecuencia miccional nocturna de 2 a 4 horas con disminución del chorro y componente de incontinencia de urgencia).

Se decide completar el estudio de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) con ecografía y flujometría, observándose un residuo posmiccional de 100 cc con próstata de 38 cc y un flujo de 2 mL/s. En el momento de la revisión en junio de 2021, presenta un PSA de 3,63 ng/mL. Se pauta tratamiento para STUI con mirabegrón y revisiones periódicas.

En noviembre de 2021 presenta un PSA de 3,56 ng/mL y empeoramiento de STUI. Se decide realizar resección transuretral de próstata por síntomas miccionales; dicha cirugía se realiza en julio de 2022. Previamente a la cirugía se procede a la determinación del PSA, con un valor de 6,46 ng/mL, con un TDPSA de 8 meses. En la RTU de próstata se observa cáncer de próstata Gleason 5+3= 8.

Decidimos completar estudio con TC y gammagrafía ósea, sin objetivarse lesiones a distancia. Por tanto, en julio de 2022 el paciente cumple criterios de resistencia a la castración sin metástasis.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El tratamiento para el cáncer de próstata propuesto en este paciente fue la TDA, debido a la presencia de enfermedad metastásica concomitante. La notable respuesta del paciente al tratamiento con lanreótido ha resultado en una prolongación significativa de su supervivencia.

Como es bien sabido, el cáncer de próstata tiende a desarrollar resistencia a la castración con el tiempo. En este caso, después de un periodo prolongado de TDA (casi 10 años), se ha observado un gradual aumento del PSA, cumpliendo con los criterios de resistencia. En este mo-



CASO 5 **Cáncer de próstata resistente a la castración en paciente con metástasis hepáticas por carcinoma neuroendocrino**

mento, con la cronificación del tumor neuroendocrino, se hace necesario emplear nuevos agentes antiandrógenos para frenar la progresión del cáncer de próstata, que en este momento representa una amenaza para la supervivencia del paciente.

En particular, se ha decidido iniciar el tratamiento con darolutamida debido a sus escasas interacciones y efectos secundarios, teniendo en cuenta el tratamiento crónico del paciente y las comorbilidades asociadas, como las metástasis hepáticas.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

Tras el inicio de darolutamida, el PSA desciende a 1,06 ng/mL. Las enzimas hepáticas permanecen dentro de la normalidad. El paciente no presenta efectos secundarios*.

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >2-5 ng/mL

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >6-10 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Otro

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO)

Otras pruebas complementarias:

- Aspartato-aminotransferasa (GOT/AST) 14 U/L
- Alanina-aminotransferasa (GPT/ALT) 9 U/L



CONCLUSIÓN

El paciente presenta una larga supervivencia a pesar de carcinoma neuroendocrino metastásico. El tratamiento con antiandrógeno de 2.ª generación (darolutamida) es seguro por el momento.



BIBLIOGRAFÍA

Chowdhury S, Oudard S, Uemura H, Joniau S, Dearden L, Capone C, et al. Apalutamide compared with darolutamide for the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and tolerability in a matching-adjusted indirect comparison. *Adv Ther.* 2022; 39(1): 518-531.

Conde-Estévez D, Henríquez I, Muñoz-Rodríguez J, Rodríguez-Vida A. Treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: facing age-related comorbidities and drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol.* 2022; 18(9): 601-613. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17425255.2022.2122812>

*En España solo están reembolsados apalutamida, darolutamida o enzalutamida con un TD-PSA <6 meses.



CASO 5 **Cáncer de próstata resistente a la castración en paciente con metástasis hepáticas por carcinoma neuroendocrino**

- Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*. 2014; 83(3): 664-669.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
- Shore N, Jiang S, García-Horton V, Terasawa E, Steffen D, Chin A, et al. The hospitalization-related costs of adverse events for novel androgen receptor inhibitors in non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison. *Adv Ther*. 2022; 39(11): 5025-5042. doi: 10.1007/s12325-022-02245-8. Epub 2022 Aug 26.
- Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford D, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a patient and caregiver perspective and plain language summary of the ARASENS trial. *Future Oncol*. 2022; 18(21): 2585-2597.



CASO 6

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de larga evolución que finalmente requiere y logra tratamiento con nuevo antiandrogénico



Paula Cuadrado,
Sara Rodríguez Pavón,
María Pilar Vargas Arrabal

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Presentar el caso clínico de un paciente diagnosticado de cáncer de próstata de riesgo intermedio en 2006 que, a pesar de diversos tratamientos, se hace resistente a la castración en 2018. Debido a la no aprobación aún de tratamiento con nuevo antiandrogénico, no es posible su administración, la cual finalmente se realiza este año.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 81 años (65 años al diagnóstico), diagnosticado en 2006 de adenocarcinoma de próstata de riesgo intermedio (T2a, Gleason 6 [3+3], PSA 15,65). Comienza bloqueo hormonal (BH) en septiembre de 2006 y recibe RTE (70 Gy), alcanzando un PSA nadir de 0,85.

En el seguimiento se detecta elevación del PSA (1,5 y testosterona 23 [marzo de 2009]; PSA 3,92 y testosterona 30 [octubre de 2009]), por lo que se considera un fracaso bioquímico.

Inició de nuevo BH en 2009, y se decidió BH intermitente (en FASE OFF desde finales de 2012).

Nueva elevación del PSA con reintroducción de bloqueo en julio de 2013 (PSA 4,64, testosterona 13), que se suspendió a finales de 2017. Pasa a FASE ON en enero de 2018. En PET/TC de junio de 2018 se aprecia foco de actividad neoplásica en lóbulo prostático derecho, por lo que en julio se añadieron bicalutamida y TDA, debido a que era un CPRC M0 y en ese momento no había indicación de nuevos antiandrogénicos en pacientes con CPRCnm tras los resultados de estudios pivotaes. Después de esto, el paciente logra respuesta bioquímica.

Continúa seguimiento clínico y analítico, hasta que en julio de 2022 se observa un nuevo ascenso del PSA. Tras descartar enfermedad a distancia en TC y GGO, en PET-TC colina, se evidencia una recaída tumoral en el lóbulo prostático derecho. Por ello continúa siendo un caso de CPRC M0, y con tiempo de duplicación inferior a 6 meses, y se decide tratamiento con darolutamida en septiembre de 2022.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Enfermedad cardiovascular

COMORBILIDADES: >4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Rosuvastatina 10 mg/ezetimiba 10 mg c/24 h, empagliflozina 10 mg c/24 h, en el desayuno. Ramipril 5 mg, ácido fólico 5 mg c/24 h; furosemida, Sintrom® 4 mg/SP, bicalutamida 50 mg/24 h, parche de NTG 15 mg/24 h, donepezilo 10 mg/24 h, trazodona 100 mg/24 h, Vesicare® 10 mg/24 h, mononitrato de isosorbida 50 mg, ranolazina 500 mg/12 h, amlodi-



pino 5 mg/12 h, trimetazidina 20 mg/8 h, hidroxizina 25 mg/12 h, Dermatrans, Procrin Semestral, hierro oral, pentosano tó



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Este paciente fue diagnosticado de CPRcNm en 2018, pero debido a que en ese momento no había indicación de nuevos antiandrogénicos en MO, únicamente recibió tratamiento con bloqueo hormonal.

Las cifras volvieron a ascender en 2022, y tras descartar metástasis mediante realización de pruebas de imagen convencionales (TC y GGO), viéndose únicamente recaída local en PET-TC colina, con cifras de PSA elevadas y tiempo de duplicación corto, consideramos que se trataba de un paciente con alto riesgo de desarrollar metástasis. Por ello decidimos iniciar tratamiento con darolutamida, basándonos en los resultados del ensayo clínico Aramis. Previo a su inicio, tuvimos que cambiar el hipolipemiente rosuvastatina debido a interacciones farmacológicas con el mismo. Pudo continuar con el resto de su tratamiento con normalidad.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El tratamiento para el cáncer de próstata abarca múltiples opciones, como cirugía, RT o tratamientos hormonales, desde los convencionales (TDA) a tratamientos de nueva generación (nuevos antiandrogénicos [NAA]). En nuestro caso, el paciente recibió inicialmente tratamiento con TDA y RT, y dada su progresión, finalmente su mejor opción terapéutica fue un nuevo antiandrógeno, darolutamida en este caso, asociado a TDA.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

El paciente ha iniciado darolutamida en septiembre de 2022. Un mes después se le realiza revisión clínica, para comprobar la tolerancia a dicho tratamiento y la aparición de posibles efectos adversos, en la cual el paciente refiere una ligera astenia, sin otra sintomatología focal asociada.

Posteriormente tiene previstos control clínico y analítico, para continuar vigilando su evolución, en 3 meses. Si se observa una buena respuesta clínica y analítica, y continúa con una evolución y una tolerancia buenas, seguiremos con el tratamiento, realizando un adecuado seguimiento periódico.

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRcNM: >2-5 ng/mL

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRcNM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: radioterapia

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRcNM: >2 líneas hormonales previas

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO)

Otras pruebas complementarias:

- PET-TC colina





CONCLUSIÓN

Ante un paciente al que se llega a diagnosticar de CPRCnm por pruebas de imagen negativas, se ha comprobado que la adición de darolutamida a la TDA implica un aumento de la supervivencia libre de metástasis, una mejor supervivencia global y una reducción significativa del riesgo de muerte. Además, también se observa mejoría en variables de beneficio clínico, como el tiempo hasta la progresión del dolor, la supervivencia libre de progresión, el tiempo hasta la progresión del PSA, hasta la siguiente terapia antineoplásica y hasta el primer evento esquelético sintomático, manteniéndose además la calidad de vida de los pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

- Crawford ED, Koo PJ, Shore N, Slovin SF, Concepción RS, Freedland SJ, et al.; RADAR III Group. A clinician's guide to next generation imaging in patients with advanced prostate cancer (RADAR III). *J Urol*. 2019; 201(4): 682-692.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al.; ARAMIS Investigators. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(13): 1235-1246. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
- Greenspan SL. Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(1): 2-7.
- Morote J, Planas J. Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation. *Actas Urol Esp*. 2011; 35(4): 232-239.
- Mottet N, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2020. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- Nubeqa®. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200327147390/anx_147390_es.pdf
- Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013; 368: 138-148. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
- Shore N, Zurth C, Fricke R, Gieschen H, Graudenz K, Koskinen M, et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS Trial. *Target Oncol*. 2019; 14(5): 527-539.
- Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt TJ, Mason M. Bisphosphonates for advanced prostate cancer (review). The Cochrane Collaboration. Publication status and date edited, published in Issue 2, 2010.



