



BCC

BIBLIOTECA DE
CASOS CLÍNICOS

*de cáncer
de próstata*

VOLUMEN II
(2024)

**ORION
PHARMA**





BCC
BIBLIOTECA DE
CASOS CLÍNICOS

de cáncer
de próstata

VOLUMEN II
(2024)

©2024 Bayer Hispania, S.L.
Todos los derechos reservados
MA-M_DAR-ES-0542-1 01/2024

Edita:

GRUPO MAYO

Aribau, 185-187
08021 Barcelona

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

ISBN: 978-84-9905-331-8

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

Lucía Bermúdez Cameo
Inés Bezada Abadía
Mónica de Cabo Ripoll
Jorge García Rodríguez
Diego García García
Marta María García Ruiz
Sandra González Montiel
Ana Gutiérrez Aguilar
Estefanía Linares Espinós
Salvador Martínez Pérez
Héctor Martínez Domínguez
Maite Miqueleiz Legaz
Borja Moraleda de Heredia
Tamara Ortega Garrido
María Sánchez García

SUMARIO

CASO 1	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. ¿Qué debemos tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento?	1
CASO 2	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico en paciente pluripatológico	7
CASO 3	Darolutamida en el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico	12
CASO 4	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico con necesidad de reducción de dosis	17
CASO 5	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico: combatiendo al cáncer de próstata localmente avanzado tras 20 años desde el diagnóstico	21
CASO 6	Darolutamida y enfermedad de Crohn	27

CASO 1

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. ¿Qué debemos tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento?



Jorge
García Rodríguez

Unidad de Gestión de Urología.
Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Resaltar la importancia de una correcta identificación precoz de la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente, realizando los estudios de imagen pertinentes, valorando el estado general y la idoneidad para recibir distintos tratamientos. Todo mediante el uso de las herramientas disponibles y recomendadas en las guías de actuación clínica. La valoración de los criterios de edad, comorbilidades e interacciones farmacológicas es básica para poder orientar sobre el tratamiento óptimo.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 83 años derivado desde Atención Primaria por niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA). Entre los antecedentes personales refiere carcinoma epidermoide, hipertensión arterial (HTA), adenocarcinoma de colon intervenido quirúrgicamente (en 2001) y traumatismo craneoencefálico que motivó controles neurológicos. Como factores de riesgo cardiovascular (FRCV) presenta, además de HTA, fibrilación auricular y CHADS VASc score 4, por lo que precisa tratamiento anticoagulante con warfarina. El paciente se encuentra medicado con más de 3 fármacos. Antecedentes familiares desconocidos. Aporta un PSA de 18,11 ng/mL (segunda determinación).

En consulta se le efectúa tacto rectal, con resultado de próstata con lóbulo derecho de consistencia pétreo sugestivo. Se le realiza ecografía, observándose una próstata de 60 mL, por lo que se propone biopsia transrectal. El resultado de la biopsia es un adenocarcinoma acinar de próstata (CP), con componente ductal, Gleason score 8 (ISUP 4), que afecta a 8 cilindros derechos y ocupa un volumen máximo del 100 % por cilindro.

Con estos hallazgos (Tc 2-3/PSA <20 ng/mL/I SUP 4), se decide administrar tratamiento con terapia de privación androgénica (TPA) más calcio y vitamina D. En ese momento se opta por no pedir pruebas de estadificación¹.

La respuesta a TPA obtenida es un PSA de 0,66 ng/mL a los 6 meses y de 0,76 ng/mL a los 12 meses, por lo que se decide iniciar terapia intermitente^{2,3}.

El paciente presenta respuesta a TPA intermitente durante un periodo de 20 meses, hasta alcanzar una determinación de PSA de 22 ng/mL con un tiempo de doblaje del PSA (PSADT) de 5,2 meses, por lo que se decide reiniciar TPA. En este momento se plantea estadificación con estudio de imagen convencional, TC y GGO¹.

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





ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Enfermedad cardiovascular.

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- HTA: diurético (tiazida).
- FA: warfarina.
- Dispepsia: ranitidina.
- LUTS: alfabloqueante.



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

En la GGO se describe captación difusamente irregular y aumentada en raquis con depósitos puntiformes en uniones costales sugestivos de artropatía degenerativa.

La TC muestra la aparición de adenopatías iliacas en cadenas externa e interna, la mayor de 13 mm, sugestivas de diseminación ganglionar, y de ganglios por debajo de la bifurcación aórtica, en la cadena iliaca común derecha dentro de límites normales, aunque sospechosos por la morfología⁴.

La Figura 1 muestra los resultados tras la reintroducción de la terapia hormonal.

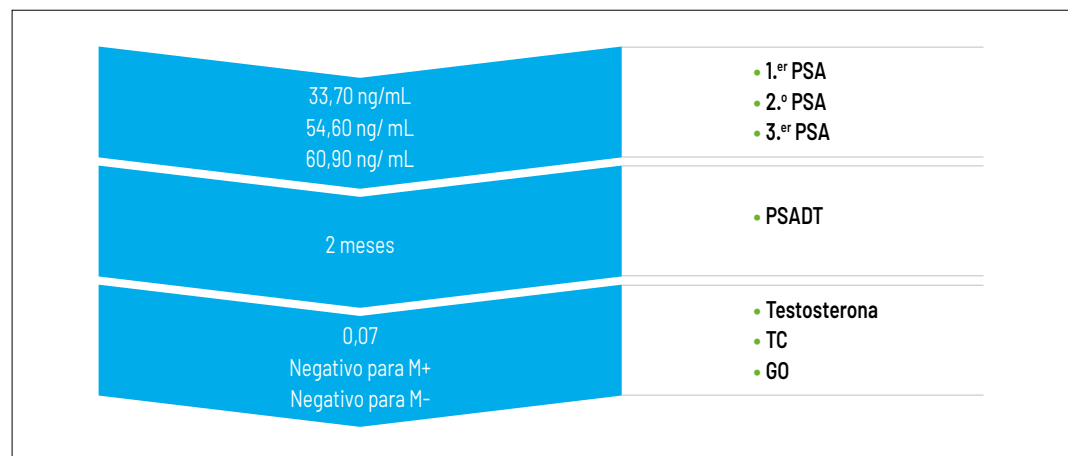


Figura 1. Resultados tras la reintroducción de la terapia hormonal

CASO 1 **Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico.** **¿Qué debemos tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento?**

Con dichos resultados, se define para el paciente la siguiente fase de la enfermedad: CPRCnm de alto riesgo.

Se considera al paciente candidato para recibir tratamiento en fase CPRCnm con las distintas alternativas: apalutamida, darolutamida o enzalutamida⁴⁻⁶.

Se valoran comorbilidades, polifarmacia y edad cronológica⁷.

Se evalúa al paciente aplicando la escala G8, y se obtiene una puntuación de 15.

Debido al riesgo cardiovascular, se deriva a Cardiología para su valoración.

Se considera apto para recibir tratamiento de intensificación con inhibidores del receptor androgénico de segunda generación.

Se realiza una evaluación de la medicación previa al tratamiento por posible interacción farmacológica y comorbilidades.

Durante el proceso, el paciente sufre una hemorragia digestiva que precisa ingreso hospitalario, aunque tras superar el episodio reanuda el tratamiento con warfarina⁸.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

Se inicia tratamiento con darolutamida en fase CPRCnm con un PSA de 60,9 ng/mL.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

El PSA con nadir obtenido hasta ahora es de 0,30 ng/mL, lo que podemos considerar una respuesta óptima. En este momento, el paciente se encuentra asintomático, con una puntuación de 0 en las escalas ECOG y EVA. El tratamiento actual es: TPA + darolutamida + calcio + vitamina D.

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >20 ng/mL

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Ninguno

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO).

Otras pruebas complementarias:

- Cuestionario geriátrico G8.





CONCLUSIÓN

Resaltamos en este caso la importancia de una correcta identificación precoz de la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente, realizando los estudios de imagen pertinentes. La intermitencia como tratamiento con bloqueo hormonal de primera generación no está basada en ensayos de superioridad; por ello se deben discutir con el paciente argumentos a favor y en contra, dado que es complejo confirmar una reducción clara de la mortalidad.

En la población geriátrica (>70 años) se debe realizar una valoración del estado general y de la idoneidad para recibir tratamientos, con las herramientas disponibles y recomendadas en guías de actuación clínica, como la escala G8. Una puntuación <14 exige una valoración geriátrica integral de los pacientes previa al inicio de tratamientos que puedan suponer la aparición de eventos adversos⁷.

La valoración de los criterios de edad⁹, comorbilidades e interacciones farmacológicas es básica para poder orientar sobre el tratamiento óptimo de los pacientes. La respuesta de PSA (reducción >90 % y obtener un PSA <0,2 ng/mL) es un factor a la hora de elegir la molécula. Puede predecir la evolución futura de los pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores del receptor androgénico de segunda generación en cuanto a supervivencia libre de progresión y libre de metástasis. En el ensayo clínico ARAMIS, el 50,9 % de los pacientes que recibieron darolutamida tuvieron una disminución ≥ 90 % del PSA frente al 1,8 % de los del brazo control^{10,11}.

Con todos estos datos, la elección de darolutamida, en este caso, parece ajustarse más al perfil del paciente por antecedentes, edad y polifarmacia, teniendo en cuenta la menor penetración de la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, menor actuación sobre el sistema nervioso central (riesgo de convulsiones, trastornos cognitivos, trastornos mentales y mareos, más prevalentes en población añosa), así como menor riesgo de interacciones farmacológicas.



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. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(14): 1314-1325.
3. Perera M, Roberts MJ, Klotz L, Higano CS, Papa N, Sengupta S, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2020; 17(8): 469-481.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. <https://uroweb.org/education-events/eau-guidelines-on-prostate-cancer>



CASO 1 **Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico.** **¿Qué debemos tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento?**

8. 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. doi: 10.1007/s11523-019-00674-0.
9. Feng Z, Graff JN. Next-generation androgen receptor-signaling inhibitors for prostate cancer: considerations for older patients. *Drugs Aging.* 2021; 38(2): 111-123.
10. Chi KN, Saad F, Chowdhury S, Graff JN, Agarwal N, Oudard S, et al. PD34-11 Prostate-specific antigen kinetics in patients with advanced prostate cancer treated with apalutamide: results from the Titan and Spartan studies. *The Journal of Urology.* 2021; 206(3S): e587.
11. Fizazi K, Shore N, Smith MR, Tammela TL, Le Berre MA, Petrenciuc O, et al. 633P Tolerability and treatment response to darolutamide (DARO) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in the phase III ARAMIS trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(S4): S522.



CASO 2

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico en paciente pluripatológico



María Sánchez García,
Mónica de Cabo Ripoll

Hospital Virgen de la Luz. Cuenca





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Importancia de la valoración geriátrica integral, así como de la edad, comorbilidades e interacciones farmacológicas para una correcta elección del tratamiento. Resaltar la importancia de un protocolo estandarizado basado en tres pilares básicos: seguimiento clínico, bioquímico y radiológico para detectar progresión o efectos secundarios del mismo. Manejo de los efectos secundarios asociados al tratamiento con antiandrógenos de segunda generación.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 73 años derivado desde Atención Primaria en 2012 por niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA). Entre los antecedentes personales del paciente destacan: hipertensión arterial (HTA); dislipemia (DL); síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), en tratamiento con CPAP nocturna; deterioro cognitivo, en seguimiento por Neurología y sin tratamiento farmacológico en la actualidad; apendicectomía, y herniorrafia inguinal derecha. No existen antecedentes familiares de tumores genitourinarios. Hermano con cáncer de colon no polipósico. El paciente aporta en ese momento un PSA de 5,1 ng/mL (segunda determinación elevada).

En consulta se realiza tacto rectal, con resultado de una próstata de volumen II/IV, palpando un nódulo pétreo de 7 mm de diámetro en lóbulo derecho. Se realiza ecografía abdominal, observándose una próstata de 38 mL, con calcificaciones groseras aisladas. Se decide biopsia transrectal ecodirigida. El resultado anatomopatológico de la biopsia es un adenocarcinoma acinar de próstata Gleason score 7 (ISUP 3), que afecta a 4 cilindros derechos y 2 izquierdos con un volumen máximo del 50 % por cilindro. 3/12 cilindros afectados, sin afectación linfovascular ni perineural.

Con estos hallazgos se decide realizar estudio de extensión con tomografía computarizada (TC) y gammagrafía ósea (GGO), resultando negativo para enfermedad a distancia.

Con un estadio cT2a cN0 cM0 de riesgo intermedio en paciente con más de 10 años de esperanza de vida, se decide tratamiento con intención curativa.

Se realiza prostatectomía radical laparoscópica sin linfadenectomía, con resultado de la pieza quirúrgica: adenocarcinoma acinar de próstata Gleason 8 (4+4) pT3a pNx con extensión extraprostática en lóbulo derecho de 4 mm.

El PSA a las 8 semanas de la intervención resultó ser de 0,03 ng/mL. El paciente presenta una buena respuesta de PSA hasta transcurridos 22 meses desde la cirugía, donde se evidencia recidiva bioquímica con PSA de 0,27 ng/mL. Se realiza estudio de extensión con resonancia magnética (RM), sin objetivar recidiva a nivel local y pélvico; por ello se lleva a cabo radioterapia (RDT) de rescate (70 Gy sobre lecho quirúrgico), con buena respuesta de PSA y toxicidad genitourinaria grado I.

El paciente presenta una buena respuesta a la RDT durante un periodo de 4 años. Posteriormente muestra una progresión bioquímica con un PSA-Doubling Time (PSA-DT) inferior a 6 meses, por lo que se realiza estudio de extensión con TC, GGO y PET colina, resultando negativo para enfermedad a distancia.



En ese momento se inicia terapia de privación androgénica (TPA). El paciente presenta respuesta a TPA continua durante un periodo de 18 meses, hasta alcanzar una determinación de PSA de 3,7 ng/mL con PSA-DT de 3,9 meses y testosterona (T) de 0,31 ng/mL, siendo diagnosticado en ese momento de cáncer de próstata resistente a la castración.

En un primer momento se realiza reestadificación con pruebas de imagen convencionales: TC y GGO.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico, Comorbilidades, G8.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >65 y ≤75 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Varias comorbilidades.

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- HTA: calcioantagonista 5 mg/24 horas.
- DL: inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina).



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

La GGO no describe enfermedad ósea metastásica.

En la TC se describen adenopatías inespecíficas en cadena iliaca externa izquierda de 12 mm.

La PET-colina muestra un incremento de actividad en cadena iliaca externa izquierda, con un $Suv_{m\acute{a}x}$ de 68,7 y 18 mm de diámetro, así como adenopatía milimétrica en cadena obturatriz derecha con $Suv_{m\acute{a}x}$ de 20,2.

Con estos resultados radiológicos se define al paciente como un caso de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico: CPRCnm de alto riesgo por presentar PSA-DT inferior a 10 meses.

El paciente es subsidiario de recibir tratamiento en fase CPRCnm con las distintas opciones disponibles: apalutamida, enzalutamida o darolutamida.

Se valoran edad cronológica, polimedicación y comorbilidades.

Se realiza una primera aproximación geriátrica a través de la escala G8 y el Mini-Cog:

- G8: 15.
- Mini-Cog: 2.
- EVA: 0.



Debido al antecedente neurológico y a la puntuación en la escala Mini-Cog, se adelanta cita de revisión en Neurología.

Tras la valoración por Neurología, el paciente se considera apto para recibir tratamiento con antiandrógeno de segunda generación.

Se realiza una evaluación de la medicación previa del paciente para detectar posibles interacciones farmacológicas.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

Se inicia tratamiento con darolutamida 600 mg vía oral cada 12 horas asociado a TPA y protectores óseos (calcio + vitamina D).

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

El PSA nadir con darolutamida obtenido hasta la actualidad es de 0,42 ng/mL. A los 6 meses de iniciar el tratamiento, el paciente presenta una elevación brusca de enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT) hasta 7 veces el valor basal, por lo que se decide la suspensión inmediata de darolutamida y realizar una ecografía y serología hepática urgente. Se descartan afectación vírica y lesiones ecográficas. Se revisa de nuevo el tratamiento habitual del paciente, sobre todo el hipolipemiente, el cual no ha sido modificado en los últimos años, ni interacciona ni se ve afectado por darolutamida.

Tras 41 días sin darolutamida el paciente normaliza las enzimas hepáticas, por lo que se reintroduce tratamiento con mitad de la dosis, sin efectos secundarios hasta la actualidad.

En el momento actual, el paciente está recibiendo dosis plenas de darolutamida, con buena respuesta bioquímica de PSA y sin datos de hepatotoxicidad. Continúa con buen *performance status*, ECOG 0 y completamente asintomático. El tratamiento actual es: TDA + darolutamida + calcio + vitamina D.

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

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:

- PET-colina.



CONCLUSIÓN

Destacamos la importancia y la necesidad de una consulta de cáncer de próstata avanzada que unifique protocolos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento con el fin de ofrecerle al paciente el mejor tratamiento disponible.

La edad, las comorbilidades y la polimedicación serán algunos factores a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento con los nuevos fármacos.

Otros elementos importantes serán la disponibilidad de los fármacos en nuestro centro de trabajo, así como el valor de PSA-DT, las preferencias del paciente y la expectativa de vida del mismo. Por todo ello, es necesario llevar a cabo una consulta individualizada y minuciosa. Una correcta anamnesis e historia clínica nos ayudará a conocer la situación actual del paciente, sus comorbilidades, su medicación habitual y las posibles interacciones farmacológicas. Las principales patologías en este tipo de paciente por ser efectos secundarios de los tratamientos son: la hipertensión arterial, el deterioro cognitivo y las alteraciones del perfil hepático o tiroideo.

Además, se debe realizar una evaluación inicial del paciente a través del cuestionario G8 y el Mini-Cog con el fin de identificar a aquellos hombres subsidiarios de una valoración geriátrica integral por parte del especialista en Geriátrica.



BIBLIOGRAFÍA

- Crawford ED, Koo PJ, Shore N, Slovin SF, Concepcion RS, Freedland SJ, et al. A clinician's guide to next generation imaging in patients with advanced prostate cancer (RADAR III). *J Urol*. 2019; 201: 682-692. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077557/>
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1235-1246. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/>
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2465-2474. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/>
- Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, Heidenreich A, Pérez-López R, Oyen WJ. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2019; 75: 285-293. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119985/>
- Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2022. Último acceso 30.11.22. Disponible en: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1408-1418. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1715546>



CASO 3

Darolutamida en el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico



Salvador Martínez Pérez,
Estefanía Linares Espinós

Hospital Universitario La Paz. Madrid





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Mediante este caso clínico se pretende exponer la evolución natural de un paciente con diagnóstico de cáncer de próstata a los 76 años de edad, optando por la observación como manejo inicial. Además, se describe una situación ideal para el inicio del tratamiento con darolutamida, un antagonista no esteroideo del receptor de andrógenos, aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo.

RESUMEN DEL CASO:

Varón de 90 años a quien, en 2008, a los 76 años, se le solicita una biopsia de próstata por elevación del PSA de hasta 6,52 ng/mL, con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata Gleason 3+3 en 1/12 cilindros, con afectación inferior al 5 %. Dada la edad del paciente y los resultados de la anatomía patológica, se opta por observación.

Cuatro años después, en 2012, con una cifra de PSA de 8,68 ng/mL y un PSA *doubling time* (PSA DT) de 11 meses, se solicita un estudio de extensión con tomografía computarizada (TC) y gammagrafía ósea (GMO), sin identificar afectación a distancia, por lo que se decide iniciar análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), leuprorelina, consiguiendo unas cifras nadir de PSA de 1,4 ng/mL, con cifras de testosterona de 0,20 ng/dL en marzo de 2013.

A los 6 años del inicio del bloqueo androgénico simple (BAS), se detecta durante su seguimiento habitual una curva ascendente de las cifras de PSA, llegando en septiembre de 2018 a un valor de 15,21 ng/mL, con un PSADT de 3,3 meses y unos niveles de testosterona de 1,4 ng/dL. Dado que la cifra de testosterona ha subido por encima de 0,5 ng/dL pese al bloqueo androgénico, se diagnostica al paciente de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) pendiente de nuevo estudio de extensión.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico, CPRCM0, Darolutamida, G8, Tiempo de duplicación del PSA.





ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >75 y ≤80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Varias comorbilidades.

COMORBILIDADES: <2

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- HTA en tratamiento con enalapril-hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg.
- Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, en tratamiento con CPAP.
- Cataratas.
- Artrosis.
- Dolor en miembros inferiores de posible causa neuropática, que responde a gabapentina.
- Déficit de vitamina D en tratamiento con hidroferol.
- Soporte social: vive solo con su mujer, que padece enfermedad de Alzheimer.
- Otras comorbilidades: camina con bastón, ánimo decaído.



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Ante el diagnóstico de CPRC, se solicita un nuevo estudio de extensión con pruebas de imagen convencionales:

- En la TC solo se identifica una ureterohidronefrosis izquierda leve.
- La GMO resulta negativa para afectación ósea.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

Una vez descartada la afectación a distancia y ante la ausencia de otras opciones terapéuticas aprobadas para el CPRCnm en 2018, se decide un bloqueo androgénico completo, añadiendo al tratamiento bicalutamida en noviembre de 2018. Tras completar la maniobra hormonal, se consigue un descenso de los valores de PSA con nadir de 1,25 ng/mL, con testosterona en niveles de castración, con un valor de 0,17 ng/dL.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

Durante el seguimiento el paciente refiere síntomas del tracto urinario inferior de predominio de vaciado. Tras evidenciar endoscópicamente datos de uropatía obstructiva a nivel prostático, se consensuó con el paciente una cirugía desobstructiva mediante enucleación prostática con láser Holmio.

Tras la cirugía desobstructiva de próstata se constata un descenso del PSA transitorio (PSA en marzo de 2021 de 1,79 ng/dL, con testosterona en 0,17 ng/dL), presentando a los 6 meses de la misma un nuevo ascenso, llegando a cifras de PSA de 5,24 ng/dL, con testosterona de 0,6 ng/dL y con PSA DT de 3,2 meses. Por ello se solicita una PET-colina, en la que se descarta de nuevo afectación a distancia. Dada la situación, el caso se presenta en el comité de tumores, donde se aprueba la prescripción de darolutamida.



CASO 3 Darolutamida en el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

Tras el inicio de darolutamida, el paciente describe astenia como único efecto secundario y precisa ajuste de la medicación antihipertensiva para lograr un control óptimo. No presenta deterioro cognitivo ni alteración de la marcha durante el seguimiento actual. En el último control analítico en octubre de 2022 muestra unas cifras de PSA de 0,22 ng/dL, sin nuevas incidencias ni eventos clínicos a destacar.

En la Figura 1 se muestra un gráfico a modo de resumen de la evolución del PSA y de la testosterona durante el seguimiento del paciente.

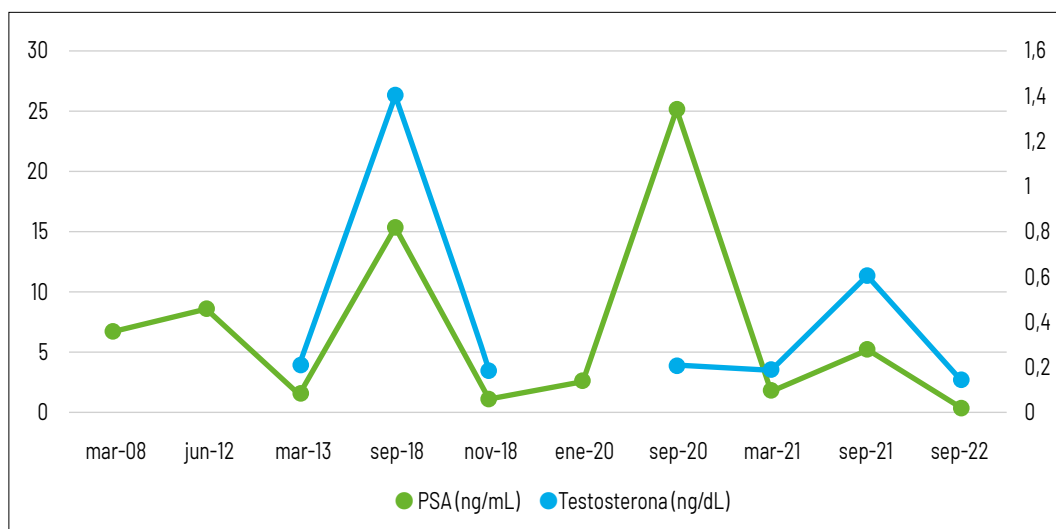


Figura 1. Evolución del PSA y de la testosterona durante el seguimiento del paciente

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

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Ninguno

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO).

Otras pruebas complementarias:

Para el estudio de este paciente se optaron por las pruebas de imagen tradicionales (TC y GGO) para descartar afectación a distancia, ya que son las que se emplearon en el estudio ARAMIS.

Otras herramientas utilizadas en consulta fueron los tests de valoración geriátrica, dirigidos a cribar la fragilidad y la demencia:

- Escala G8: es una herramienta útil en nuestro medio para identificar a pacientes vulnerables, con mayor riesgo de ingreso por complicaciones derivadas del tumor e infecciones. En el caso de un valor por debajo de 15 (sobre un total de 20) en el G8, se solicita derivación a Geriátrica para una valoración geriátrica integral. La importancia de este asunto radica en que la valoración integral de la fragilidad en pacientes ancianos tiene un valor pronóstico independiente del ECOG (escala que mide la calidad de vida en pacientes oncológicos), la edad y el tipo de tumor. En el caso de nuestro paciente se obtiene una puntuación de 15, por lo que no precisa mayor intervención por el momento.
- Mini-Cog: test empleado para evaluar una posible demencia, es una prueba cognitiva breve que incluye la evaluación de la capacidad de una persona mayor de recordar tres palabras y dibujar un reloj. En el caso de nuestro paciente, los resultados no sugieren demencia.



CONCLUSIÓN

Darolutamida se postula como un tratamiento efectivo para el CPRCnm, como se muestra en este caso clínico.

Este tipo de medicamentos se suelen priorizar en pacientes con muchas comorbilidades, siendo la tasa de aparición de eventos adversos similar a la de pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos. Además, presentan un perfil de interacciones farmacológicas reducido a la vez que mantienen la calidad de vida de estos pacientes.

Por tanto, en las guías de práctica clínica vigentes se recomienda ofrecer darolutamida a pacientes con CPRCnm con un alto riesgo de desarrollar metástasis, como el paciente de nuestro caso clínico.



BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS. Ficha técnica darolutamida. [Internet][consultado en noviembre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201432001/P_1201432001.pdf
- Fizazi K, Smith MR, Tombal B. Clinical development of darolutamida: a novel androgen receptor antagonist for the treatment of prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(5): 332-340.
- Markham A, Duggan S. Darolutamide: first approval. *Drugs*. 2019; 79(16): 1813-1818.
- Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, Ravanti L, Aho E, Wohlfahrt G, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep*. 2015; 5: 12007.
- Sugawara T, Baumgart SJ, Nevedomskaya E, Reichert K, Steuber H, Lejeune P, et al. Darolutamide is a potent androgen receptor antagonist with strong efficacy in prostate cancer models. *Int J Cancer*. 2019; 145(5): 1382-1394.



CASO 4

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico con necesidad de reducción de dosis



Maite Miqueleiz Legaz
Diego García García,
Borja Moraleda de Heredia,
Inés Bezada Abadía,
Tamara Ortega Garrido,
Marta María García Ruiz,
Lucía Bermúdez Cameo,
Héctor Martínez Domínguez

Hospital Virgen del Camino. Pamplona (Navarra)





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

El objetivo de este estudio es presentar un caso con necesidad de ajuste de dosis de los antiandrógenos de nueva generación, en nuestro caso darolutamida, consiguiendo un correcto control de la enfermedad sin toxicidad asociada.

Hombre de 87 años con antecedente de infarto agudo de miocardio tratado con revascularización percutánea en 2018, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica con filtrados basales en torno a 25-30 mL/min. Es diagnosticado en 2019 de adenocarcinoma de próstata «clínico» por PSA 138 ng/mL y tacto rectal sospechoso con afectación local (TNM: cT3NxMX).

RESUMEN DEL CASO:

Se inicia tratamiento con triptorelina semestral, alcanzando un PSA nadir indetectable en marzo de 2020 que se mantiene hasta el último control a finales de 2020, cuando se pierde el seguimiento de atención especializada.

Es derivado desde atención primaria en mayo de 2022 por cifras de PSA de 1,43 ng/mL, que se repiten en agosto de 2022, siendo de 4,6 ng/mL con testosterona en sangre en nivel de castración (<50 ng/dL).

Palabras clave: Interacciones farmacológicas.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Insuficiencia renal.

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Cardiopatía isquémica: edoxabán.
- Hipertensión arterial y enfermedad renal: furosemda, bisoprolol, olmesartán, amlodipino.
- Diabetes: linagliptina.





DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

En 2019 el paciente fue diagnosticado de adenocarcinoma de próstata clínico con los datos del PSA y el tacto rectal, iniciándose bloqueo hormonal y consiguiendo un PSA indetectable en menos de 12 meses. El paciente se perdió de seguimiento y apareció posteriormente con un PSA de 1,43 ng/mL y testosterona en niveles de castración. Seis meses después, en agosto de 2022, los niveles de PSA fueron de 4,6 ng/mL. Se calcula el tiempo de duplicación del PSA con la cifra de PSA de 10/2020 (indetectable), 02/2022 (1,43 ng/mL) y 08/2022 (4,6 ng/mL), siendo de 4,1 meses.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El paciente se diagnostica de CPRCM0 y se añade a la terapia de privación androgénica un antiandrógeno de segunda generación, en este caso, darolutamida.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

El paciente se cita en consulta urológica monográfica de cáncer de próstata e inicia tratamiento, ajustándose la dosis a su función renal, 300 mg/12 h por insuficiencia renal (filtrado de 25-30 mL/min).

Alcanza un PSA indetectable 4 meses después de iniciar el antiandrógeno, que mantiene en el momento actual (tras 5 meses de seguimiento), sin toxicidad asociada.

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

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Ninguno

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO).

Otras pruebas complementarias:

- Se solicita estudio de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) con TC abdominopélvica y gammagrafía ósea. La TC y la GGO descartan enfermedad a distancia. Se diagnostica de CPRC y en sesión multidisciplinar se estadia como no metastásico, añadiendo un antiandrógeno de segunda generación, darolutamida.





CONCLUSIÓN

En pacientes en quienes nos planteamos el empleo de antiandrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, es imprescindible realizar una evaluación de las comorbilidades que presentan con el fin de evitar efectos secundarios innecesarios. En este caso, fue imprescindible realizar una reducción de dosis de darolutamida de acuerdo con el filtrado glomerular, y durante los meses de seguimiento el paciente ha presentado una respuesta adecuada, con PSA indetectable y sin toxicidad asociada.



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.
- 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.
- Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JWF, N'Dow J, Sønksen J, et al. Prostate-specific antigen testing as part of a risk-adapted early detection strategy for prostate cancer: European Association of Urology position and recommendations for 2021. *Eur Urol.* 2021; 80(6): 703-711.



CASO 5

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico: combatiendo al cáncer de próstata localmente avanzado tras 20 años desde el diagnóstico



Ana
Gutiérrez Aguilar

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

A través del caso de un paciente de 83 años se pretende exponer tanto la evolución como el cambio de paradigma en el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de próstata localmente avanzado, que, tras 20 años del diagnóstico y actualmente cumpliendo criterios de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm), es tratado finalmente con un inhibidor de los receptores de andrógenos de última generación como lo es darolutamida.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 83 años que, ante una elevación del PSA, es diagnosticado en 2001 de cáncer de próstata en estadio T3b, por lo que es tratado con radioterapia y bloqueo hormonal simple (análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas [GnRH]). En 2013 se objetivan cifras de PSA de 2 ng/mL y cifras de testosterona de 2,5 ng/mL, por lo que ante recidiva bioquímica se indica comenzar con bloqueo androgénico completo, es decir, leuprorelina y bicalutamida. Ante una correcta cinética de PSA, el paciente se mantiene desde 2013 a 2021 con la toma de leuprorelina semestral, vitamina D y calcio, asociándose terapia hormonal completa con antiandrogénico (bicalutamida) en 2013 y 2016.

En enero de 2021 se evidencian una cinética ascendente del PSA (2,54 ng/mL), testosterona de 0,28 ng/mL y un tiempo de duplicación (PSADT) de 17,3 meses. Se realiza estudio de estadificación con pruebas convencionales (TC y GGO), que resultan negativas para enfermedad a distancia. Por ello, ante el diagnóstico de CPRCnm, el paciente continúa con la toma de leuprorelina. Posteriormente se objetivan bajadas de las cifras de PSA, y nuevamente, tras un año del diagnóstico de CPRC, elevación de las mismas, solicitándose nuevo estudio de estadificación, que finalmente es negativo. Ante criterios de CPRC nm de alto riesgo (PSADT 2,9 meses), se presenta el caso en el Comité de Tumores Uro-oncológicos para comenzar tratamiento con darolutamida (600 mg/12 h).

Tras tres meses de la toma de darolutamida, el paciente consulta al Servicio de Urgencias por disnea y persistencia de deterioro de la función renal, por lo que se decide reducir la medicación a mitad de dosis (300 mg/12 h). Posteriormente comienza con dolor muscular en miembros inferiores, por lo que suspende la medicación, observándose que, a pesar de la suspensión, el paciente sigue refiriendo dicha sintomatología. Por ello, se reintroduce nuevamente y continúa administrándose la mitad de la dosis inicial (300 mg/12 h).

En el último control analítico realizado en febrero de 2023, se observan cifras de PSA de 0,18 ng/dL y niveles de testosterona <0,12 ng/mL, sin nuevos eventos adversos referidos.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, Darolutamida, PSADT.





ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Insuficiencia renal.
- Enfermedad cardiovascular
- Varias comorbilidades

COMORBILIDADES: >4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Diabetes mellitus tipo 2 tratada con insulina glargina (20 unidades), dapagliflozina (10 mg) y semaglutida (3 mg).
- Fibrilación auricular tratada con edoxabán (30 mg) y bisoprolol (5 mg).
- Hipertensión arterial tratada con manidipino (20 mg) y valsartán (320 mg).
- Hiperuricemia tratada con febuxostat (80 mg).
- Insuficiencia renal crónica tratada con torasemida (10 mg).
- Dislipemia tratada con rosuvastatina (20 mg).



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Tras el diagnóstico de CPRC, se actualiza estudio de extensión con pruebas de imagen convencionales:

- TC toraco-abdomino-pélvica: no se identifica afectación metastásica.
- GGO: no se evidencian metástasis óseas.

Ante episodios de hematuria se realiza cistoscopia diagnóstica, donde se objetiva mucosa vesical con trabéculas de lucha, sin apreciar lesiones endoluminales sugestivas de malignidad.

Una vez descartada la afectación metastásica a distancia, se decide continuar con bloqueo androgénico mediante la toma de leuprorelina (semestral) y se reevalúa nuevamente en tres meses. Se identifica un ascenso de PSA (2,71 ng/mL), así como un PSADT de 9,46 meses y una velocidad 0,26 ng/mL/año, con la testosterona en niveles de castración de 0,19 ng/dL. Ante estos hallazgos sugestivos de CPRC de alto riesgo (PSADT <10 meses), se solicita estudio con PET-TC colina, donde no se identifica enfermedad metastásica.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El paciente se mantiene con bloqueo androgénico simple mediante la toma de análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), leuprorelina (semestral).



EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

El paciente se mantiene en tratamiento con terapia de privación androgénica (leuprorelina semestral), objetivándose un descenso de las cifras de PSA a 2,05 ng/mL (previa 2,71 ng/mL) y posterior ascenso tras 11 meses del diagnóstico de CPRCnm a 6,6 ng/mL, con un PSADT de 5 meses y una velocidad de 0,6 ng/mL/mes, por lo que ante estos hallazgos se solicita estudio de reestadificación (TC y GGO). En la GGO se visualizan focos de aumento de recambio óseo en el 5.º arco costal derecho y en la cabeza femoral izquierda sospechosos de malignidad, no objetivándose en TC toraco-abdomino-pélvica, donde no se evidencia enfermedad neoplásica a distancia. Ante estos hallazgos, se solicita PET-TC colina, donde no se observan lesiones sugestivas de diseminación metastásica.

En controles sucesivos se objetivan un discreto descenso y un posterior ascenso de las cifras de PSA (5,63 ng/mL) tras 21 meses del diagnóstico de CPRCnm, observándose un PSADT de 2,9 meses y una velocidad de PSA de 1,14 ng/dL/mes, con cifras de testosterona de 0,22 ng/mL. Ante dicha situación clínica, y al tratarse de un paciente con diagnóstico de CPRCnm de alto riesgo, se presenta en Comité de Tumores Uro-oncológicos, acordándose comenzar tratamiento con darolutamida.

Se inicia tratamiento con darolutamida, precisando ajuste de estatina tomada como medicación domiciliar habitual (rosuvastatina) y recomendándose vigilar las cifras de tensión arterial al encontrarse en tratamiento antihipertensivo con un ARA-2 (valsartán). Tras tres meses de la toma de darolutamida, el paciente consulta al Servicio de Urgencias por disnea y persistencia de deterioro de la función renal, por lo que se decide reducir la medicación a mitad de dosis (300 mg/12 h). Semanas posteriores refiere, como único efecto secundario desde el comienzo de la toma de medicación, dolor muscular a nivel de miembros inferiores. Por ello, ante la suspensión de la misma y la ausencia de mejoría de dicha sintomatología, se acuerda mantener medicación a mitad de dosis (300 mg/12 h). En último control analítico realizado en febrero de 2023, se observan cifras de PSA de 0,18 ng/dL y niveles de testosterona <0,12 ng/mL, sin nuevos eventos adversos referidos.

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

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >10 meses*

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Radioterapia

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO).

Otras pruebas complementarias:

En el estudio de estadificación se emplearon las pruebas de imagen convencionales (**TC toraco-abdomino-pélvica y GGO**), llevándose a cabo **PET-TC colina** en dos ocasiones, la primera por PSADT <10 meses (CPRC alto riesgo) y, posteriormente, estudio de reestadificación ante la sospecha de afectación metastásica ósea en GGO, no siendo dichos focos hipercaptantes sugestivos de enfermedad neoplásica ósea en esta prueba de imagen.

*En España solo están reembolsados los casos con un PSADT <6 meses.

Ante la mala dinámica miccional, se realiza estudio con **flujometría**, objetivándose un residuo posmiccional de 130 cc y un flujo máximo de 10,2 mL/s. Se realiza estudio con **ecografía abdomino-pélvica**, hallándose: dilatación pielocalicial bilateral, que se resuelve tras la micción; vejiga de aspecto trabeculado con engrosamiento difuso de sus paredes, compatible con vejiga de lucha; y un residuo vesical posmiccional de aproximadamente 180 cc.

Para conocer el estado funcional del paciente durante el proceso oncológico, se emplearon dos escalas:

- **ECOG:** su objetivo es objetivar la calidad de vida del paciente mediante la evolución de las capacidades del mismo en su vida diaria, manteniendo al máximo su autonomía. En el caso del paciente presentado, la puntuación del mismo fue 0 (totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria).
- **KARNOFSKY:** escala empleada para medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias, siendo útil para determinar el pronóstico del paciente. En el caso del paciente presentado, la puntuación del mismo fue 100 % (indicando dicha puntuación que tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas).



CONCLUSIÓN

El tratamiento del CPRCnm ha experimentado un cambio de paradigma, tanto en el diagnóstico como en el manejo terapéutico, con los inhibidores de los receptores de andrógenos de última generación. Anterior al año 2018, el manejo de atención de los pacientes con CPRCnm que progresaban con terapia de privación androgénica (TPA) no se encontraba bien definido, por lo que estos eran tratados mayormente con un bloqueo máximo androgénico (adición de un antiandrogénico de primera generación como bicalutamida a la TPA), como el paciente presentado anteriormente.

Los ensayos SPARTAN, PROSPER y ARAMIS han demostrado que apalutamida, enzalutamida y darolutamida reducen significativamente el riesgo de progresión metastásica y muerte en pacientes con CPRCnm sin empeorar su calidad de vida. Pero también conducen a pensar en la posibilidad de una aparición más temprana de resistencia al tratamiento, que puede afectar a la disponibilidad de opciones terapéuticas después de la progresión a una terapia dirigida en el escenario de CPRC metastásico.

Los pacientes con CPRCnm de edad avanzada constituyen una población en la que coexisten con frecuencia comorbilidades. Es necesario el uso de medicación concomitante, por lo que debemos vigilar especialmente que los tratamientos dirigidos a prolongar la supervivencia libre de metástasis no provoquen toxicidad, pongan al paciente en riesgo de interacciones o deterioren su calidad de vida. Darolutamida, el antiandrogénico elegido en este paciente, presenta un perfil reducido de interacciones farmacológicas, pudiendo disminuir las potenciales complicaciones en pacientes polimedcados y manteniendo una buena calidad de vida en estos pacientes.





BIBLIOGRAFÍA

- Cattrini C, Caffo O, De Giorgi U, Mennitto A, Gennari A, Olmos D, et al. Apalutamide, darolutamide and enzalutamide for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): a critical review. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(7): 1792.
- Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh RS, Qahal F, Laukhtina E, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020; 25(11): 1892-1900.
- Scott LJ. Darolutamide: a review in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Target Oncol*. 2020; 15(6): 791-799.
- Tripathy S. The ARAMIS trial: why darolutamide is better than apalutamide and enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Indian J Urol*. 2021; 37(3): 293-294.
- Turco F, Gillessen S, Cathomas R, Buttigliero C, Vogl UM. Treatment landscape for patients with castration-resistant prostate cancer: patient selection and unmet clinical needs. *Res Rep Urol*. 2022; 14: 339-350.



CASO 6

Darolutamida y enfermedad de Crohn



Sandra
González Montiel

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Conocer las posibles toxicidades y el modo de actuación con darolutamida en pacientes con enfermedad de Crohn.

RESUMEN DEL CASO:

Hombre de 71 años. Antecedente de IAM con dos *stents* en 2018, litotricia en agosto de 2021 que causa hidronefrosis grado II-III, y enfermedad de Crohn ileocólica con fístula enterocutánea y absceso retroperitoneal drenado radiológicamente e intervenido posteriormente mediante hemicolectomía izquierda en septiembre de 2007. Desde entonces en tratamiento con sulfasalazina con algún brote ocasional que precisa corticoides. En seguimiento cada 4-6 meses por Medicina Digestiva. Diagnosticado en 2007 de adenocarcinoma de próstata T3a (nódulo izquierdo con mínima invasión capsular) NOMO, Gleason 3+4 con PSA de inicio 37 ng/mL (riesgo muy alto) en tratamiento hormonal por considerar imposible el tratamiento con radioterapia por toxicidad intestinal. Desde entonces en tratamiento con bloqueo hormonal.

En septiembre de 2021 PSA de 3,36 ng/mL. En febrero de 2022 se realizan GOCE y TC toraco-abdomino-pélvica, resultando negativas. PSA en febrero de 2022 de 5,07 ng/mL. Paciente hormono-resistente no metastásico con PSADT <6 meses. Inicia tratamiento con darolutamida en febrero de 2022 con una dosis total diaria de 1200 mg.

Presenta importante toxicidad digestiva, que se consigue controlar y mantener con tratamiento, con buen control bioquímico y clínico hasta la actualidad.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a la castración, Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, CPRCMO, Darolutamida.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >65 y ≤75 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Insuficiencia renal.

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

Hombre de 71 años. Antecedente de IAM con dos *stents* en 2018, litotricia en agosto de 2021 que causa hidronefrosis grado II-III, y enfermedad de Crohn ileocólica con fístula enterocutánea y absceso retroperitoneal drenado radiológicamente e intervenido más tarde mediante hemicolectomía izquierda en septiembre de 2007. Desde entonces está en tratamiento con sulfasalazina con algún brote ocasional que precisa corticoides. En seguimiento cada 4-6 meses por Medicina Digestiva.



Diagnosticado en 2007 de adenocarcinoma de próstata T3a (nódulo izquierdo con mínima invasión capsular) N0M0, Gleason 3+4 con PSA de inicio 37 ng/mL (riesgo muy alto) en tratamiento hormonal por considerar imposible el tratamiento con radioterapia por toxicidad intestinal. Desde entonces está en tratamiento con bloqueo hormonal.

El paciente se halla en tratamiento con ramipril, ácido acetilsalicílico, calcio/colecalciferol (vitamina D3), hidrocloreuro de metformina, paracetamol, fumarato de bisoprolol, lorazepam, omeprazol, prednisona, atorvastatina, alopurinol y sulfasalazina.



DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

En abril de 2021 el paciente presenta un PSA de 2,84 ng/mL; en septiembre de 2021, PSA de 3,36 ng/mL. En febrero de 2022 se realizan GOCE y TC toraco-abdomino-pélvica, que resultan negativas. PSA en febrero de 2022 de 5,07 ng/mL.

Paciente hormono-resistente no metastásico con PSADT <6 meses.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

Inicia tratamiento con darolutamida en febrero de 2022 con una dosis total diaria de 1200 mg (600 mg 2 veces al día con alimentos).

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

PSA en marzo de 2022 0,66 ng/mL; PSA en abril de 2022 0,3 ng/mL. En consulta el paciente refiere un aumento importante del dolor cólico intestinal, náuseas grado 3 con dificultad para la ingesta oral y pérdida de peso importante, así como diarrea grado 3 con más de 7 deposiciones diarias y precisando en dos ocasiones hidratación IV.

Valorado en abril de 2022 en consultas externas de Medicina Digestiva, en colonoscopia: colon con lesiones aftoides (sin cambios respecto a la previa) y afectación algo mayor del íleon terminal que en la colonoscopia previa al inicio de darolutamida. Se aumenta la dosis de sulfasalazina 500 mg un comprimido cada 8 horas.

El médico de Digestivo considera que la clínica digestiva se debe a la toma de darolutamida, sin considerar brote de enfermedad de Crohn en ese momento.

Dada la toxicidad digestiva grado 3, según ficha técnica de darolutamida, se decide tratamiento con 300 mg 2 veces al día.

Tras la disminución de la dosis de darolutamida, el paciente comienza a presentar náuseas con la ingesta y una pérdida importante del apetito, lo que conlleva una pérdida notable de peso. El paciente refiere un empeoramiento significativo de su estado general y de su calidad de vida, por lo que desea finalizar el tratamiento a pesar del buen control de PSA (en julio PSA 0,16 ng/mL).

Se plantea tratamiento sintomático; si persiste la sintomatología, se planteará cambio de tratamiento.

Propongo tratamiento sintomático con metoclopramida 10 mg, 1 comprimido media hora antes de cada comida, y acetato de megestrol 160 mg, 1 comp/24 h. Derivo a seguimiento por nutrición.



Tras este tratamiento sintomático durante 2 meses se produce una mejoría muy importante de la sintomatología: cese de náuseas y diarreas y mejora importante del apetito. Ganancia ponderal de 3 kg en 1 mes. El paciente refiere una mejoría notable de su calidad de vida, ahora lleva una vida normal. Sale con amigos, practica deporte y puede salir a comer fuera de casa.

En octubre de 2022 refiere que está como previamente al tratamiento con darolutamida, por lo que desea continuar con el tratamiento. Actualmente se halla en tratamiento ocasional con ondansetrón cuando tiene náuseas. PSA en octubre de 2022 0,3 ng/mL y testosterona 0,1 ng/mL.

Consulta de nuevo en enero de 2023, tras empeoramiento de la sintomatología a finales de diciembre de 2022, volviendo a presentar diarrea grado 3 y náuseas grado 3. Valorado por Medicina Digestiva, la colonoscopia muestra un empeoramiento significativo de las lesiones aftoides y una mayor afectación del íleon terminal. Se considera brote de su enfermedad de Crohn y se pauta tratamiento con prednisona y mesalazina, suspendiendo el tratamiento con sulfasalazina.

Tras este tratamiento el paciente presenta una mejoría importante de la sintomatología. Se comenta el caso con Digestivo y se decide volver a dosis de darolutamida 600 mg 2 veces al día al ceder la sintomatología digestiva.

En febrero de 2023 el paciente se encuentra en tratamiento con darolutamida 600 mg 2 veces al día, con muy buena tolerancia y control de PSA 0,16 ng/mL (febrero de 2023).

Pendiente de repetir gastroscopia en abril de 2023 si no aparecen incidencias previas.

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >4

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: <6 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:

- En febrero de 2022 se realizan GOCE y TC toraco-abdomino-pélvica, que resultan negativas. PSA en febrero de 2022 de 5,07 ng/mL.





CONCLUSIÓN

En el caso de estar ante un paciente CPRC no metastásico, se observa un beneficio bioquímico al añadir darolutamida en segunda línea. En el caso de presentar toxicidades, lo primero es descartar otras causas (lo más importante, dado que puede crear confusión en la tolerancia al tratamiento), y una vez descartado esto, disminución de dosis a la mitad y tratamiento sintomático. En el momento en que cesa la toxicidad se debe volver a la dosis inicial si el paciente lo permite. Así se puede conseguir un control clínico y bioquímico de la enfermedad sin necesidad de cambios de tratamiento, como ocurre en este caso. Debemos tener muy en cuenta los antecedentes del paciente para realizar un buen tratamiento y un manejo adecuado de sus toxicidades.



BIBLIOGRAFÍA

- 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. PMID: 30763142.
- Fizazi K, Smith MR, Ramos R, Shore N. Efficacy and safety outcomes of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer with comorbidities and concomitant medications from ARAMIS. *J Clin Oncol.* 2022; 40(6): 256.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site
- NUBEQA (darolutamide) European Public Assessment Report. European Medicines Agency. Primera publicación el 31 de enero de 2022. Acceso el 22 de julio de 2022.



