



BCC

BIBLIOTECA DE
CASOS CLÍNICOS

*de cáncer
de próstata*

VOLUMEN III
(2024)

**ORION
PHARMA**





BCC
BIBLIOTECA DE
CASOS CLÍNICOS

de cáncer
de próstata

VOLUMEN III
(2024)

©2024 Bayer Hispania, S.L.
Todos los derechos reservados
MA-M_DAR-ES-0543-1 01/2024

Edita:

GRUPO MAYO

Aribau, 185-187
08021 Barcelona

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

ISBN: 978-84-9905-332-5

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

Miguel Arrabal Martín
Andrea Barco Gómez
Marta Barrado Los Arcos
Erkuden Burillo Nuin
María Eugenia Folgueral Corral
María Jesús García Anaya
Marta Guerra Lacambra
Francisco Gutiérrez Tejero
Antonio Jiménez Pacheco
Irene Martínez Montesinos
Rocío Martínez Corral
Manuel Jesús Polonio Ruiz
Lombardo Orlando Rosas Gutiérrez
Salvador José Segado Guillot
Amaya Sola Galarza
Fátima Toyos del Castillo
Miguel Ángel Velasco Amador
Elena Villafranca Iturre
Ignacio Visus Fernández de Manzano

SUMARIO

CASO 1	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico durante el bloqueo hormonal del tratamiento inicial del cáncer de próstata localmente avanzado	1
CASO 2	Cáncer de próstata resistente a la castración y pruebas de imagen de nueva generación	5
CASO 3	Darolutamida en paciente anciano con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico	9
CASO 4	ARTA de elección en cáncer de próstata resistente a la castración M0 teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente	14
CASO 5	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico	18
CASO 6	Evaluar aspectos del tratamiento en fase CPRCMO con darolutamida	22

CASO 1

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico durante el bloqueo hormonal del tratamiento inicial del cáncer de próstata localmente avanzado



Marta Barrado Los Arcos, Elena Villafranca Iturre,
Lombardo Orlando Rosas Gutiérrez, Andrea Barco
Gómez, Erkuden Burillo Nuin, Ignacio Visus Fernández de
Manzano, Amaya Sola Galarza, Irene Martínez Montesinos

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





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Analizar un caso de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con tiempo de duplicación muy bajo y que se hace resistente a la castración durante la adyuvancia del bloqueo hormonal por su diagnóstico inicial de cáncer de próstata localmente avanzado.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente estudiado en Urología en mayo de 2018 por elevación del PSA: 19,7 ng/mL. En la exploración física del tacto rectal se observa una próstata indurada, pétrea. Tras biopsia de próstata, RM de próstata y gammagrafía ósea (GGO), se diagnostica de un adenocarcinoma de próstata cT3bN1M0 Gleason 9 (4 + 5) bilateral, PSA 19 ng/mL. Se propone tratamiento con bloqueo androgénico completo (BAC) durante 3 años y radioterapia externa guiada por imagen (IGRT) hasta completar 78 Gy en 39 fracciones.

Finaliza tratamiento de radioterapia (RT) en diciembre de 2018, y finaliza BAC en noviembre de 2020. Nadir del PSA: 0 ng/mL. En controles posteriores, elevación del PSA.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >75 y ≤80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Enfermedad cardiovascular.

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 1

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Omeprazol 20 mg 1-0-0.
- Tamsulosina 0,4mg 0-0-1.
- Fenofibrato 250 mg 1-0-0.





DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Se realiza estudio de extensión:

- TC abdominopélvica (01/10/2021):
 - Estudio de control en paciente con antecedente de neoplasia de próstata.
 - Artefacto metálico en próstata en relación con agujas para tratamiento de RT. Próstata pequeña con márgenes bien definidos.
 - No se identifican hallazgos sospechosos de recidiva tumoral ganglionar o a distancia.
 - Pólipos gástricos repelentes de curvatura mayor que se identifican de manera retrospectiva en el estudio previo de junio de 2018.
- GGO (28/09/2021): estudio negativo para metástasis óseas. Patología artrósica/degenerativa con aumento de la actividad osteoblástica sin cambios respecto al estudio previo.

El paciente refiere en consulta molestias en la cadera derecha de varios años de evolución y lumbalgia que le limita la actividad (crónicas, de años de evolución), pero practica ejercicio físico en piscina. En tratamiento con suplemento de calcio y vitamina D desde el inicio del BAC en 2018.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

Con el diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, ECOG 1 por osteoartrosis, se propone tratamiento con análogo GnRH y darolutamida (10/2022).

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

- Buena evolución analítica con disminución del PSA. Último PSA de junio de 2016: 0,16 ng/mL.
- Testosterona en rangos de castración bioquímica.
- Empeoramiento del dolor lumbar y coxalgia.
- Buena tolerancia a darolutamida, sin efectos adversos reseñables.

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: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO).

Pruebas complementarias:

- Se solicitan pruebas de imagen para estudio de CPRC.





CONCLUSIÓN

Se presenta un caso de CPRCnm con un tiempo de duplicación muy bajo y que ha progresado durante la primera línea de tratamiento tras diagnóstico inicial. En estos pacientes es importante tanto el diagnóstico como la instauración precoz de un tratamiento efectivo, monitorizando de forma estrecha al paciente y atendiendo a todas las comorbilidades y efectos secundarios que se puedan derivar de los mismos.



BIBLIOGRAFÍA

- Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1650-1663.
- 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.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020; 383(11): 1040-1049.
- López-Campos F, Conde-Moreno A, Barrado Los Arcos M, Gómez-Caamaño A, García-Gómez R, Hervás Morón A. Treatment landscape of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a window of opportunity. *J Pers Med.* 2021; 11(11): 1190.
- Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, Heidenreich A, Pérez-López R, Oyen WJG, et al. Managing non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2019; 75(2): 285-293.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(7): 1148-1159.
- 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.
- Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(23): 2197-2206.

CASO 2

Cáncer de próstata resistente a la castración y pruebas de imagen de nueva generación



Salvador José Segado Guillot,
Manuel Jesús Polonio Ruiz,
María Jesús García Anaya

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Clasificar bien a nuestros pacientes haciendo uso de pruebas de imagen de nueva generación, las cuales aportan información valiosa detectando metástasis incluso en >50 % de los casos de resistencia a la castración M0 por pruebas convencionales.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente tratado en 2010, a sus 63 años, de un adenocarcinoma de próstata de riesgo intermedio, PSA 10 ng/mL, Gleason 7 (3+4; lóbulo derecho, <60 % de afectación) cT1cN0M0 con pruebas de imagen (tomografía computarizada [TC] de abdomen y pelvis, y gammagrafía ósea [GGO]) sin evidencia de enfermedad, tratado con radioterapia radical hipofraccionada (72 Gy) y bloqueo androgénico completo (BAC) durante 6 meses. Realiza seguimiento semestral con analítica de sangre y PSA, el cual comienza a elevarse en 2016 hasta subir NADIR+2 (2,7 ng/mL, NADIR 0,1 ng/mL) en mayo de 2020. Se solicitan pruebas de imagen estándar (TC y GGO), descartando enfermedad metastásica, y comienza BAC como tratamiento sistémico indicado en aquel entonces (junio de 2020). En mayo de 2021, el paciente se hace resistente a la castración y se solicitan pruebas de imagen convencionales, siendo negativas para metástasis, por lo que requerimos PET-colina ya que el PSA era de 8 ng/mL (mayor sensibilidad en aquellos pacientes con PSA >2 ng/mL) y el *doubling time* PSA era <6 meses, objetivando dos lesiones metastásicas: rama pubiana izquierda y ala sacra derecha, la cual tratamos con radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT) 27 Gy en 3 fracciones de 9 Gy y añadimos antiandrógeno de nueva generación, dado que se ha producido una migración de estadio de resistente a castración no metastásico a resistente a castración metastásico, por lo que usamos enzalutamida 160 mg/24 h en vez de darolutamida. Actualmente la enfermedad se encuentra controlada y el PSA <0,01 ng/mL, sin sintomatología secundaria a radioterapia y terapia sistémica.

Palabras clave: Tiempo de duplicación del PSA.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >65 y ≤75 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Enfermedad cardiovascular.

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 1

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Tratamiento psiquiátrico para la esquizofrenia: olanzapina, clorazepato.
- Tratamiento antiviral para la hepatitis B crónica: tenofovir.
- Tratamiento para la FA: bisoprolol y rivaroxabán.





DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Tras no detectarse enfermedad en las pruebas de imagen convencionales y ver que el PSA seguía subiendo y el tiempo de duplicación era cada vez más rápido, se decide solicitar PET-colina, objetivando dos lesiones metastásicas óseas: una en pubis izquierdo y otra en ala sacra derecha. El paciente ha estado asintomático en todo momento.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El paciente fue tratado en octubre de 2010 con radioterapia hipofraccionada escalada asociada a bloqueo androgénico completo durante 6 meses. Tras confirmarse recidiva bioquímica con pruebas de imagen convencionales negativas, inicia bloqueo. Se vuelve resistente a la castración en apenas 1 año, con pruebas de imagen convencionales negativas y PSADT <6 meses, por lo que solicitamos PET-colina. Se detectan dos metástasis óseas, con lo que pasamos de CAPRCM0 a CAPRCM1. El paciente recibe SBRT 27Gy/3Fx de 9Gy en ambas localizaciones y añadimos antiandrógeno de nueva generación al tratarse de un paciente metastásico de baja carga. Tras tratamiento no existe actividad metabólica en las lesiones tratadas y el PSA es <0,01 ng/mL, con muy buena tolerancia a los tratamientos.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

Tras el tratamiento no existe actividad metabólica en las lesiones tratadas y el PSA es <0,01 ng/mL, con muy buena tolerancia a los tratamientos por parte del paciente. Lo seguimos con un valor de PSA a los 3 meses de tratamiento y PET-colina a los 6 meses, y ya sigue revisiones cada 6 meses con PSA.

PSA AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >4

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Radioterapia

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Técnicas de imagen:

- PET-colina.

Otras pruebas complementarias:

- Tc de abdomen y pelvis: sin lesiones que sugieran recidiva tumoral
- Gammagrafía ósea: negativa para metástasis
- PSA pre-SBRT: 5





CONCLUSIÓN

Las pruebas de imagen de nueva generación aportan una información valiosísima, cambiando la indicación terapéutica incluso en >50 % de los casos en los que las pruebas de imagen convencionales no detectan enfermedad metastásica. Su uso cada vez está más estandarizado, y con el tiempo seremos capaces de individualizar cada vez más los tratamientos escalando o desescalando los mismos en función de los resultados que arrojen las nuevas tecnologías. El campo de actuación dentro del cáncer de próstata cada vez es más amplio y complicado, por lo que la formación continuada es básica y las decisiones basadas en comités multidisciplinares fundamentales.



BIBLIOGRAFÍA

- Couñago F, Artigas C, Sancho G, Gómez-Iturriaga A, Gómez-Caamaño A, Maldonado A, et al. Importance of 68Ga-PSMA PET/CT in hospital practice. View of the radiation oncologist. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2018; 37(5): 302-314.
- García Garzón JR, De Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Álvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J, et al.; Oncology Task Force of Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2018; 37(2): 130-138.
- Mizokami A, Kadono Y, Kitagawa Y, Izumi K, Konaka H. Therapies for castration-resistant prostate cancer in a new era: the indication of vintage hormonal therapy, chemotherapy and the new medicines. *Int J Urol*. 2017; 24(8): 566-572.
- Riola-Parada C, Carreras-Delgado JL, Pérez-Dueñas V, Garcerant-Tafur M, García-Cañamaque L. 18F-choline PET/MRI in suspected recurrence of prostate carcinoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2018; 37(5): 296-301.
- Rogowski P, Roach M 3rd, Schmidt-Hegemann NS, Trapp C, von Bestenbostel R, Shi R, et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol*. 2021; 16(1): 50.
- Vlachostergios PJ, Puca L, Beltran H. Emerging variants of castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19(5): 32.
- Weber M, Hadaschik B, Ferdinandus J, Rahbar K, Bögemann M, Herrmann K, et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging of castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol Focus*. 2021; 7(2): 279-287.



CASO 3

Darolutamida en paciente anciano con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico



Fátima Toyos del Castillo,
María Eugenia Folgueral Corral,
Marta Guerra Lacambra,
Miguel Ángel Velasco Amador,
Francisco Gutiérrez Tejero

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Presentación del caso de un paciente anciano con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo tratado con darolutamida en un hospital español de tercer nivel.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 89 años, diagnosticado en 2010 de carcinoma de próstata Gleason en biopsia de 5+3, con PSA inicial de 19 ng/mL. Se realizó estudio de extensión con gammagrafía ósea y tomografía computarizada (TC), cuyos resultados fueron negativos. Desde 2010 hasta 2022 ha sido tratado con terapia de privación androgénica (TPA) semestral, calcio y vitamina D, con ascenso progresivo del PSA y manteniendo estudios de extensión negativos.

En enero de 2022, se evidenció un tiempo de duplicación del PSA menor de 4 meses, por lo que, tras ser presentado en el Comité Uro-Oncológico, comenzó tratamiento con darolutamida 600 mg vía oral cada 24 h, con niveles de PSA de 138 ng/mL.

Cuatro semanas tras iniciar el tratamiento, el paciente sufrió un episodio de urticaria. Por consiguiente, el caso se presentó de nuevo en el Comité Uro-Oncológico, decidiéndose después la reducción de dosis del fármaco a la mitad.

Actualmente, el paciente recibe una dosis de 300 mg vía oral al día, con buena tolerancia y ausencia de efectos adversos, con niveles de PSA de 76 ng/mL y testosterona de 34 ng/dL.

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



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Insuficiencia renal.

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Dislipemia: simvastatina 40 mg cada 24 h.
- DM2: metformina 850 mg cada 24 h.
- HTA: hidroclorotiazida 50 mg cada 24 h.





DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Desde el año 2021, el paciente es portador de nefrostomía izquierda con recambios periódicos, tras deterioro de la función renal asociado a ureterohidronefrosis grado II izquierda, por invasión neoplásica del suelo vesical y del extremo distal del uréter izquierdo. Por el mismo motivo, el riñón derecho presenta una ureterohidronefrosis terminal. Por tanto, el paciente no tiene diuresis vesical.

A principios de 2022, se evidenció un tiempo de duplicación del PSA menor de 4 meses, por lo que, tras ser presentado en el Comité Uro-Oncológico, comenzó tratamiento con darolutamida 600 mg vía oral cada 24 h. Nos basamos en el ensayo clínico ARAMIS, donde los pacientes con CPRCM0 obtenían un aumento de la supervivencia libre de metástasis de forma significativa.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

Desde enero de 2022, el paciente sigue tratamiento con darolutamida, 600 mg vía oral cada 24 h, TPA semestral, calcio y vitamina D.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

Cuatro semanas tras iniciar el tratamiento, el paciente sufrió un episodio de urticaria. Por consiguiente, la dosis del fármaco tuvo que ser disminuida a la mitad. Además, recibió tratamiento antihistamínico vía oral durante 2 semanas.

Actualmente, el paciente recibe una dosis de 300 mg vía oral al día y es seguido en Consultas de Uro-Oncología cada 2 meses.

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

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:

- Densitometría ósea:
 - T-score: -3,5.
 - Osteoporosis.
- Ecografía de la vía urinaria:
 - Riñón izquierdo de tamaño normal con grosor cortical conservado (RI 11,1 cm). Riñón derecho disminuido de tamaño respecto al contralateral, con parénquima adelgazado (RD 9,8 cm). Ureterohidronefrosis izquierda moderada hasta la vejiga, y ureterohidronefrosis terminal derecha secundaria a atrapamiento de meatos por masa infiltrante de origen prostático.
 - Vejiga de escaso contenido. Próstata heterogénea con infiltración del suelo de la vejiga, de unos 65 mL de volumen estimado.
- Analítica actual (noviembre de 2022):
 - Creatinina: 1,5 mg/dL.
 - Perfil hepatobiliar: sin alteraciones.
 - PSA: 76 ng/mL.
 - Testosterona: 34 ng/dL.
- Escalas de valoración geriátrica:
 - G8: 14 puntos.
 - ECOG: 0.



CONCLUSIÓN

Tras 10 meses de tratamiento con darolutamida 300 mg vía oral, el paciente ha presentado una buena tolerancia al fármaco, sin mostrar otros efectos adversos. Los niveles de PSA se mantienen estables y el último estudio de extensión mantiene su negatividad.

Gracias a la aparición de nuevos fármacos como darolutamida, podemos ofrecer un tratamiento a este subgrupo de pacientes. Darolutamida es un fármaco seguro en pacientes en edad geriátrica con CPRCnm. Su perfil de toxicidad cardiovascular y cognitivo parece más favorable al del resto de las moléculas contempladas en el tratamiento del cáncer de próstata RCnm, sin producir cambios en la calidad de vida en este grupo de pacientes respecto a otros grupos de edad.

Sin embargo, en la población geriátrica debemos realizar una valoración del estado general del paciente, con escalas validadas y recomendadas como la G8, previas a iniciar tratamientos para así hacer una correcta adecuación.



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.

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.

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



CASO 4

ARTA de elección en cáncer de próstata resistente a la castración M0 teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente



Rocío
Martínez Corral

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Con este caso clínico se pretende destacar el valor de la detección precoz de la enfermedad mediante pruebas de imagen según recomendaciones de las guías de práctica clínica, la importancia de tener en cuenta las comorbilidades del paciente, así como las posibles interacciones farmacológicas con su tratamiento habitual. La evaluación de estas últimas son claves para elegir el tratamiento óptimo.

RESUMEN DEL CASO:

Hombre de 89 años con los siguientes antecedentes personales: obesidad mórbida, IMC 41 kg/m²; fibrilación auricular permanente, anticoagulado con acenocumarol; esclerosis valvular aórtica con insuficiencia aórtica moderada, con función ventricular conservada; y HTA y dislipemia.

Intervenciones previas: apendicectomía. Tratamientos habituales: acenocumarol, simvastatina, furosemida, ramipril, triptorelina, calcio, silodosina.

Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata Gleason 9 (4+5) en junio de 2019, con un PSA_t al diagnóstico de 24 ng/mL. Se completa estudio de extensión con TC toracoabdominopélvica y gammagrafía ósea.

Una TC toracoabdominopélvica (julio 2019) no evidencia enfermedad metastásica. La gammagrafía ósea (julio de 2019) muestra captación en hemipelvis derecha que sugiere más enfermedad de Paget (en TC no sugiere enfermedad metastásica). Se trata, por tanto, de un pT3a N0M0.

Se decide inicio de tratamiento con terapia de privación androgénica (TPA) más calcio y vitamina D en agosto de 2019. Se desestima la administración de radioterapia por la negativa del paciente, la intensidad de los síntomas del tracto urinario inferior y la obesidad que presenta. Se alcanza el PSA_t NADIR en febrero de 2020, siendo este de 6,58 ng/dL.

Palabras clave: ARTA.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >80 años

SITUACIONES ESPECIALES:

- Enfermedad cardiovascular.

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Obesidad mórbida: medidas higiénico-dietéticas.
- Dislipemia: simvastatina.
- HTA: ramipril, furosemida.
- FA: acenocumarol.
- Dispepsia: ranitidina.
- LUTS: tamsulosina.





DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

- En la GGO captación en hemipelvis derecha que sugiere enfermedad de Paget.
- En la TC no se evidencian imágenes sugestivas de metástasis.
- Tras la introducción de la terapia hormonal se consiguen los siguientes valores de PSAt:
 - PSAt en mayo de 2020: 10,81 ng/mL; testosterona 0,16.
 - PSAt en junio de 2020: 13,63 ng/mL; testosterona 0,11.
 - PSAt en septiembre de 2020: 17,04 ng/mL; testosterona 0,13.
 - PSADT: 5,3 meses. Se comentó el caso en comité multidisciplinar para valorar inicio de tratamiento intensificador en fase de CPRCNm con las distintas alternativas: apalutamida, darolutamida o enzalutamida.
- Se valoran comorbilidades, polifarmacia y edad cronológica.
- Debido al riesgo cardiovascular y por estar bajo tratamiento anticoagulante con acenocumarol, el paciente se deriva a Cardiología. Recomiendan mantener tratamiento con acenocumarol bajo estricto control de INR por parte del Servicio de Hematología. En caso de control inadecuado, la mejor opción terapéutica sería probablemente dabigatrán.
- Se considera apto para recibir tratamiento de intensificación con inhibidores del receptor androgénico de segunda generación.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

A los 2 meses de suspensión de enzalutamida y presentar niveles de testosterona en rango de castración, presenta elevación de PSAt a 9,92 ng/mL, por lo que, según criterios RADAR III, se solicita nuevo estudio de extensión con TC toracoabdominopélvico y gammagrafía ósea, sin evidencia de enfermedad metastásica. Ante elevación progresiva de PSA y la adecuada respuesta al tratamiento hormonal se decide inicio de darolutamida por presentar un perfil de interacción más favorable.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

El nivel más bajo de PSAt obtenido tras inicio de darolutamida fue de 5,35 ng/mL, con adecuado control de la tensión arterial y de INR con una adherencia reportada por el paciente del 100 %.

Actualmente se encuentra sin datos de progresión, 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: >10-20 ng/mL

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Ninguno

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCNM: 2 líneas hormonales previas

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO).

Otras pruebas complementarias:

- Densitometría ósea.





CONCLUSIÓN

Resaltamos en este caso la importancia de una correcta identificación precoz de la fase de la enfermedad, realizando los estudios de imagen pertinentes.

La valoración de las 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.

Teniendo en cuenta el perfil de nuestro paciente, parece que darolutamida es el ARTA de elección por presentar menos interacción farmacológica, así como una buena tolerancia.



BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Beaver JA, Kluetz PG, Pazdur R. Metastasis-free survival – A new end point in prostate cancer trials. *N Engl J Med*. 2018; 378(26): 2458-2460. doi: 10.1056/NEJMp1805966.
- 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.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Smith MR; ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med*. 2020; 383(11): 1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342. PMID: 32905676.
- Hu JR, Duncan MS, Morgans AK. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer: contemporary meta-analyses. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020.
- 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.
- Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, Heidenreich A, Pérez-López R, Oyen WJG, et al. Managing non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2019; 75(2): 285-293.
- 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.
- Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieberet P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013; 31(30): 3800-3806.



CASO 5

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico



María Eugenia Folgueral Corral,
Marta Guerra Lacambra,
Fátima Toyos del Castillo,
Francisco Gutiérrez Tejero,
Antonio Jiménez Pacheco,
Miguel Arrabal Martín

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Identificar a pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que no cumplen criterios en España para la financiación del tratamiento con los antiandrogénicos de nueva generación (apalutamida, enzalutamida, darolutamida).

RESUMEN DEL CASO:

Paciente diagnosticado en diciembre de 2014, con 69 años de edad, de adenocarcinoma de próstata de alto riesgo (Gleason 4+5) con PSA 4,51 ng/mL y un TR cT2a-b, con estudio de extensión (TC y GO) negativo. Se le propone tratamiento con intención radical (PR o RT), que el paciente rechaza por diagnóstico sincrónico de cáncer de lengua. Se le propone iniciar tratamiento con terapia de privación androgénica (TPA), que el paciente también rechaza. Se acuerda seguimiento con PSA trimestrales y RM de control (sin biopsias porque el paciente las desestima) hasta finalizar el tratamiento del cáncer de lengua. Sin embargo, el paciente abandona el seguimiento hasta enero de 2017.

En marzo de 2017 se realiza RM, que sugiere infiltración extraprostática y de vesículas seminales y un estudio de extensión con TC y GO, que resulta negativo. Se le plantea de nuevo la posibilidad de tratamiento con intención radical, que el paciente desestima. Se inicia bloqueo androgénico intermitente (BAI), que se mantiene hasta evidencia de progresión bioquímica.

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



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >65 y ≤75 años

COMORBILIDADES: >2 y ≤4

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Tratamiento antihipertensivo con ARA II + tiazida.
- Glaucoma tratado con colirio oftálmico: timolol/dorzolamida clorhidrato.
- Cáncer de lengua en seguimiento, sin tratamiento actualmente.





DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

El paciente mantiene bloqueo androgénico completo (BAC) durante varios años. En marzo de 2022, tras verificar varias elevaciones consecutivas del PSA (enero de 2020: 0,71 ng/mL, que asciende progresivamente hasta alcanzar 4,6 ng/mL en marzo de 2022), se estrecha el seguimiento y se solicitan estudios de extensión (TC y GO).

En julio de 2022 presenta un PSA de 6,3 ng/mL, un PSADT de 7,7 meses y un estudio de extensión negativo, por lo que se reclasifica como CPRC M0. Se presenta el caso en sesión clínica de Uro-Oncología y se decide continuar con BAC, nuevo control de PSA, TC y GO.

En octubre de 2022, se verifica un nuevo ascenso de PSA a 9,68 ng/mL, disminuye el PSADT a 5,6 meses y el estudio de extensión es negativo. Se presenta el caso en sesión de Urología Oncológica y se decide iniciar tratamiento con darolutamida.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El paciente inició tratamiento con darolutamida, con una dosis diaria de 1.200 mg, tomando 2 comprimidos de 300 mg cada 12 horas.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

El paciente inició el tratamiento en octubre de 2022, con una excelente tolerancia, y no ha manifestado efectos secundarios hasta el momento.

Se continuará seguimiento con revisiones periódicas, cada 3 meses.

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

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCNM: >6-10 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:

- En varias ocasiones durante el seguimiento del paciente, se le han realizado estudios de extensión convencionales, todos ellos negativos.

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





CONCLUSIÓN

Este caso clínico evidencia la importancia del seguimiento de los pacientes de forma periódica, tanto en su etapa de CPHS como en CPRC. En pacientes con CPRCM0, tanto si están en tratamiento con terapia de privación androgénica (TPA) solo como con TPA asociada a nuevos antiandrogénicos, se recomienda la monitorización con PSA cada 3 meses, siendo posible espaciar las visitas a 6 meses (en pacientes con PSADT >10 meses). También es recomendable calcular el PSADT de forma periódica, pues es el principal factor pronóstico para el desarrollo de metástasis y se utiliza como punto de corte (PSADT <10 meses) para asociar a la TPA uno de los nuevos fármacos (apalutamida, darolutamida o enzalutamida).

Es necesario que los pacientes con CPRCM0 con PSADT >6 meses y PSADT <10 meses, categorizados como pacientes con alto riesgo de metástasis, reciban financiación de los antiandrogénicos de nueva generación (apalutamida, enzalutamida, darolutamida) para poder ofrecer la mejor opción terapéutica en esta ventana temporal.



BIBLIOGRAFÍA

- Alcaraz Asensio A, Álvarez Ossorio JL, Cozar Olmo JM, Chantada Abal V, Juárez Soto A, Linares Espinós E, et al. Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico: recomendaciones de manejo. *Actas Urol Esp.* 2022; 46(4): 193-213.
- 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.
- Ficha técnica NUBEQA 300 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Aemps.es.
- 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.
- Gongora M, Stranne J, Johansson E, Bottai M, Thellenberg Karlsson C, Brasso K, et al. Characteristics of patients in SPCG-15-A randomized trial comparing radical prostatectomy with primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy in men with locally advanced prostate cancer. *Eur Urol Open Sci* [Internet]. 2022 [citado el 30 de noviembre de 2022]; 41: 63-73.



CASO 6

Evaluar aspectos del tratamiento en fase CPRCM0 con darolutamida



Marta Guerra Lacambra,
María Eugenia Folgueral Corral,
Fátima Toyos del Castillo,
Antonio Jiménez Pacheco

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada





PRESENTACIÓN DEL CASO

OBJETIVO ACADÉMICO:

Conocer el tratamiento del CPRCMO con la combinación de darolutamida junto con bloqueo hormonal.

RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 74 años con diagnóstico de cáncer de próstata de riesgo intermedio con PSA de 5,6 ng/mL tratado en 2005 mediante prostatectomía radical (diagnóstico AP ISUP 2, Gleason 3+4), con posterior recidiva bioquímica, de bajo riesgo en 2010, tratado con radioterapia junto con bloqueo hormonal intermitente (PSA en el momento del tratamiento de recidiva bioquímica de 1,2 ng/mL).

En 2019, ante el ascenso progresivo de nuevo del PSA, se decide realizar TC y GO, observando posible recidiva tumoral pélvica (engrosamiento de la cara lateral de la vejiga), por lo que se decide realizar cistoscopia. Se observa lesión excrecente en hemitrigono izquierdo, que posteriormente es resecada mediante RTU-V con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de próstata. Durante este tiempo se mantiene con bloqueo hormonal, con ascenso del PSA a pesar del mismo.

En febrero de 2022, con unPSA de 2,14 ng/mL y unos niveles de testosterona <50 ng/dL, se diagnostica de CPRCMO, añadiendo al tratamiento hormonal darolutamida 600 mg/12 h. Se realizan pruebas complementarias (TC y GO), con ausencia de metástasis.

Actualmente el paciente presenta un descenso del PSA, que se encuentra con un valor de 0,07, y testosterona <10 ng/dL, con buena calidad de vida y asintomático.

Palabras clave: Darolutamida.



ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

EDAD: >65 y ≤75 años

COMORBILIDADES: <2

PS-ECOG: 0

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES:

- Amlodipino 5 mg/24 h.





DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN:

Ante el ascenso del PSA a pesar de tratamiento hormonal con niveles de testosterona <50 ng/dL (PSA en septiembre de 2021 de 0,87 ng/mL, PSA en octubre de 2021 de 1,3 ng/mL, PSA en enero de 2022 de 2,06 ng/mL, PSA en febrero de 2022 de 2,14 ng/mL, con un PSADT <6 meses), se decide realizar TC y GO, con ausencia de afectación metastásica y confirmando el diagnóstico de CPRCM0.

TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El paciente comenzó con tratamiento con darolutamida en combinación con los análogos de la LHRH. La posología de darolutamida recibida fue de dos comprimidos de 300 mg cada 12 horas, con una dosis diaria total de 1200 mg vía oral.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

A continuación, en marzo de 2022, un mes desde el inicio del tratamiento, se observa un descenso significativo del PSA en 0,36 ng/mL. Actualmente, el paciente se encuentra con un PSA de 0,07 ng/mL y asintomático.

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

PSADT AL DIAGNÓSTICO DEL CPRCM: <6 meses

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO: Cirugía y radioterapia/braquiterapia

TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO AL CPRCM: 1 línea hormonal previa

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Técnicas de imagen:

- Convencionales (TC-RM-GGO).

Otras pruebas complementarias:

- Actualmente, solo en seguimiento el PSA, ante estabilidad del mismo.



CONCLUSIÓN

Darolutamida en combinación con los análogos de la LHRH constituye una terapia eficaz (descenso de los niveles de PSA con control de la enfermedad local) en aquellos pacientes con un CPRCM0.



BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al.; ARAMIS Investigators. Non-metastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med.* 2020; 383(11): 1040-1049.
- Halabi S, Jiang S, Terasawa E, Garcia-Horton V, Ayyagari R, Waldeck AR, et al. Indirect comparison of darolutamide versus apalutamide and enzalutamide for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *J Urol.* 2021; 206(2): 298-307.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site
- Prostate Cancer. Uroweb - European Association of Urology. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>
- Roumiguié M, Paoletti X, Neuzillet Y, Mathieu R, Vincendeau S, Kleinclaus F, et al. Apalutamide, darolutamide and enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2021; 17(14): 1811-1823.
- Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C, Würnschimmel C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022; 25(2): 139-148.



