



SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGÍA

ARCHIVOS ANDALUCES DE CANCEROLOGÍA

VOLUMEN 16. EDICIÓN ESPECIAL 2023

*BLOQUEO ANDROGÉNICO: UN PILAR ESENCIAL EN EL MANEJO DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA*

*Órgano de expresión de la Sociedad Andaluza de
Cancerología
Fundada en 1961*

INDICE

Junta Directiva y Comité.....	2
Prólogo	3
Resúmenes Comunicaciones.....	4
Programa de la Jornada	5
Comunicaciones	6
Resúmenes de Comunicaciones	7

JUNTA DIRECTIVA de LA SOCIEDAD ANDALUZA DE CANCEROLOGÍA

Presidente-	Ismael Herruzo Cabrera
Vicepresidente-	Elena Montero Perea
Presidente Asesor-	Ana Serradilla Gil
Secretario General-	Antonio Lazo Prados
Tesorero-	José Luis López Guerra
Vocal de Almería-	Mariana Teresa Peña Perea
Vocal de Cádiz-	Isabel Villanego Beltrán
Vocal de Córdoba-	Sonia García Cabezas
Vocal de Granada-	Vanessa Jerviz Guía
Vocal de Huelva-	José Manuel Rico Pérez
Vocal de Jaén-	Ángeles Sánchez Gálvez
Vocal de Málaga-	José M ^a Azcoaga Blasco
Vocal de Sevilla-	Santiago Velázquez Miranda

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente-	Ismael Herruzo Cabrera
Vicepresidente-	Elena Montero Perea
Presidente Asesor-	Ana Serradilla Gil
Secretario-	Antonio Lazo Prados
Vocales-	Mariana Teresa Peña Perea
	Sonia García Cabezas
	Manuel Luis Blanco Villar
	José Luis López Guerra
	Elena Montero Perea
	Vanessa Jerviz Guía
	Jose M ^a Azcoaga Blasco
	Ángeles Sánchez Gálvez
	Santiago Velázquez Miranda
	Isabel Villanego Beltrán

ISSN- 1577-6875

DISEÑO Y MAQUETACIÓN-
GRUPO SUREVENTS

PRÓLOGO

Este curso ha sido organizado con esmero por el grupo de trabajo de cáncer de próstata de la Sociedad Andaluza de Cancerología (SAC). En esta ocasión, nos sumergimos en uno de los aspectos más cruciales del manejo del cáncer de próstata: el bloqueo androgénico.

Hace más de 50 años el científico Charles Huggins revolucionó el tratamiento del cáncer de próstata al descubrir la relación entre los andrógenos y el crecimiento tumoral. En 1941, llevó a cabo orquiectomía en pacientes con cáncer de próstata metastásico, reduciendo los niveles de testosterona y logrando una mejoría clínica importante. En 1966, Huggins fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina por dicha contribución. Su descubrimiento allanó el camino para la terapia de deprivación androgénica (TDA), que sigue siendo fundamental en el tratamiento del cáncer de próstata, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

A medida que avancemos en este curso, exploraremos en detalle los aspectos fundamentales de la TDA, desde sus fundamentos biológicos hasta su aplicación clínica en cada una de las diferentes etapas de la enfermedad. A lo largo de las ponencias, contaremos con la experiencia de destacados expertos en la materia, quienes compartirán sus conocimientos y perspectivas, enriqueciendo nuestra comprensión colectiva y estimulando el diálogo enriquecedor. Este curso no solo es un foro académico, sino también un espacio para la colaboración y la reflexión crítica, elementos esenciales para avanzar y estar en la vanguardia en el cáncer de próstata.

En conclusión, que este curso sea un faro que ilumine nuestro camino hacia un tratamiento más efectivo y humano del cáncer de próstata.

Dr. Manuel Blanco
Coordinador GECAPRO
16 de Junio 2023

RESUMENES COMUNICACIONES

MESA 1- INAUGURACIÓN

Fisiología del eje hormonal masculino

Dra. Ana Serradilla Gil

Repaso de las opciones de tratamiento en TDA

Dra. Cristina Nuño Rodríguez

MESA 2- TRATAMIENTO AL DIAGNÓSTICO DE INICIO EN ENFERMEDAD LOCALIZADA Y LOCALMENTE AVANZADA. CONTROVERSIAS

Tratamiento con TDA en riesgo intermedio: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?

Dra. Paula Blasco Valls

Tratamiento con TDA en riesgo alto: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?

Dra. Asunción Villanueva Álvarez

Tratamiento con TDA en enfermedad localmente avanzada: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?

Dr. Jonathan Saavedra Bejarano

MESA 3: TRATAMIENTO CON TDA EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Recaídas. Recidiva bioquímica y recaída local y regional: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?

Dr. Manuel Luis Blanco Villar

El papel de la TDA en enfermedad metastásica

Dra. Mariana Teresa Peña Perea

MESA 4: ¿CÓMO MANTENER LA CALIDAD DE VIDA EN ESTOS PACIENTES?

Salud Ósea

Dra. Ángeles Belmonte López

Salud Cardio-Vascular

Dra. Marinela Chaparro Muñoz

Salud Sexual

Dr. Rodrigo García-Baquero García de Paredes

Salud Psico-Emocional

Dña. Carmen Yélamos Agua

PROGRAMA

PROGRAMA

**BLOQUEO ANDROGÉNICO:
UN PILAR ESENCIAL EN EL MANEJO DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA**

16 de junio de 2023

10.20-10.30 H INAUGURACIÓN
Dr. Ismael Herruzo. Presidente de la SAC
Dr. Manuel Blanco. Presidente GECAPRO

10.30-11.30 H MESA 1: INTRODUCCIÓN
Moderador: Dra. Sonia García Cabezas
Fisiología del eje hormonal masculino
Dra. Ana Serradilla Gil
Repaso de las opciones de tratamiento en TDA
Dra. Cristina Nuño Rodríguez

11.30-12.30 H MESA 2: TRATAMIENTO AL DIAGNÓSTICO DE INICIO EN ENFERMEDAD LOCALIZADA Y LOCALMENTE AVANZADA. CONTROVERSIAS
Moderador: Dr. Ismael Herruzo Cabrera
Tratamiento con TDA en riesgo intermedio: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?
Dra. Paula Blasco Valls
Tratamiento con TDA en riesgo alto: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?
Dra. Asunción Villanueva Alvarez

12.30-13.30 H MESA 3: TRATAMIENTO CON TDA EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
Moderador: Dra. Isabel Castillo Pérez
Recaídas. Recidiva bioquímica y recaída local y regional: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?
Dr. Manuel Luis Blanco Villar
El papel de la TDA en enfermedad metastásica
Dra. Mariana Peña Perea

13.30-16.00 H ALMUERZO DE TRABAJO

16.00-18.30 H MESA 4: ¿CÓMO MANTENER LA CALIDAD DE VIDA EN ÉSTOS PACIENTES?
Moderador: Dra. Pilar Vargas Arrabal
Salud Ósea
Dra. Angelines Belmonte López
Salud Cardio-Vascular
Dra. Marinela Chaparro Muñoz
Salud Sexual
Dr. Rodrigo García-Baquero García de Paredes
Salud Psico-Emocional
Dña. Carmen Yélamos Agua

18.30-19.00 H RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE MANEJO DE TDA EN ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA EN ANDALUCÍA- CONCLUSIONES
Dr. Antonio Lazo Prados

COMUNICACIONES

MESA 1- INAUGURACIÓN

Fisiología del eje hormonal masculino

Dra. Ana Serradilla Gil

Servicio de Oncología Radioterápica. H.U. Torrecardenas. Almería

EJE HIPOTALAMO-HIPOFISARIO

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata es uno de los tumores más prevalentes en nuestra población. Es un cáncer "hormonosensible", por lo que las terapias basadas en maniobras hormonales son fundamentales en su tratamiento y control.

Repasar el funcionamiento normal del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal es la base para conocer tanto los mecanismos de acción de los tratamientos hormonales empleados en su manejo como las toxicidades que se pueden derivar de estos tratamientos.

SISTEMA ENDOCRINO

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal forma parte del sistema endocrino del organismo. Es el encargado de coordinar el funcionamiento de los diferentes órganos, aparatos y sistemas a través de las hormonas.

El hipotálamo es el "centro de control" del sistema endocrino. Se localiza a nivel del diencefalo y está unido a la hipófisis a través del tallo hipofisario.

La hipófisis se localiza por fuera de la dura en la base del cráneo en una porción del hueso esfenoides (silla turca), localizado por debajo del quiasma óptico. Se divide en dos lóbulos, ambos con desarrollo embriológico, anatomía y funciones diferentes: anterior o adenohipófisis y posterior o neurohipófisis

La circulación entre hipotálamo e hipófisis está formada por dos sistemas de capilares complejos que favorecen la comunicación entre ambos. Esta configuración especial permite que las hormonas hipotalámicas lleguen a una concentración alta a la adenohipófisis sin requerir niveles elevados de dichas hormonas, este es el motivo por el que la detección de las hormonas hipotalámicas en el torrente sanguíneo se hace muy difícil.

FUNCIONES HIPOTÁLAMO

Control de glándulas endocrinas: Tiroides, suprarrenales, Gónadas mediante la secreción de hormonas estimulantes de la hipófisis: TRH, GnRH, CRH y secreción de GHRH (hormona del crecimiento).

Funciones no endocrinas: Regulación de la temperatura, regulación actividad de sistema nervioso autónomo (frecuencia cardiaca, presión arterial), regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas: Control del apetito, regulación del equilibrio hídrico; así mismo es responsable del control de la expresión fisiológica de la emoción

FUNCIONES HIPÓFISIS

Lóbulo anterior o adenohipófisis: Secreta hormonas que se encargan de regular diferentes glándulas endocrinas: GH, ACTH, TSH, prolactina, LH y FSH.

Lóbulo posterior o neurohipófisis: Se encarga de la secreción de vasopresina y oxitocina (liberadas directamente al torrente circulatorio sanguíneo)

La interacción entre el hipotálamo y la hipófisis funciona como un sistema de control por retroalimentación negativa que puede ser ultracorto (hipotálamo-hipotálamo), corto (Hipófisis-hipotálamo) y largo (Gónadas-hipófisis/hipotálamo).

El hipotálamo recibe estímulos de casi todas las áreas del sistema nervioso central y, a su vez, envía señales a la hipófisis. En respuesta, la adenohipófisis libera las diferentes hormonas que regulan a las glándulas endocrinas periféricas (tiroides, suprarrenales y gónadas). El hipotálamo detecta los cambios en las concentraciones circulantes de hormonas producidos por las glándulas endocrinas y como consecuencia, aumenta o disminuye la estimulación de la hipófisis para mantener la homeostasis en función de dicha concentración.

La síntesis y la secreción de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) hipofisarias son estimuladas por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) e inhibidas por la testosterona y por una serie de péptidos secretados por las gónadas (inhibina y activina).

Es importante reseñar que la producción de GnRH se produce de forma pulsátil, que es la que favorece la producción de LH y FSH, mientras que la liberación continua produce una disminución de hormonas sexuales por mecanismo de desensibilización.

La liberación de las hormonas hipofisarias regula una variedad de funciones importantes, incluidos el inicio de la diferenciación sexual y la pubertad, así como la producción de hormonas sexuales y la fertilidad en adultos. En el hombre la hormona luteinizante (LH) es la que estimula la producción de testosterona a partir de las células intersticiales de los testículos (células de Leydig).

TESTOSTERONA

Pertenece al grupo de la familia de hormonas esteroideas que proceden de una única molécula precursora: El colesterol. Aunque, como ya se ha mencionado, la síntesis tiene lugar principalmente en los testículos (95%) existen otros tejidos como las glándulas suprarrenales, la piel, el hígado, sistema nervioso central y tejido adiposo donde es posible su síntesis.

La acción de la testosterona en sus tejidos diana se produce por dos mecanismos fundamentales:

Mecanismo de acción genómico o NISS (señalización esteroidea iniciada en el núcleo).

Mecanismo de acción no genómico o MISS (señalización esteroidea iniciada en la membrana).

ACCION GENÓMICA

Los efectos biológicos de la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) metabolito más potente, que son los principales andrógenos, son mediados a través del RECEPTOR ANDROGÉNICO (RA). El RA es un factor de transcripción perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares.

Los andrógenos difunden de forma pasiva al interior celular donde se unen al RA. Cuando los andrógenos se unen al RA, éste se activa, se transloca al núcleo y se une a secuencias específicas del DNA poniendo en marcha fenómenos de transcripción.

ACCION NO GENÓMICA

Es independiente del RA clásico. En este caso la reacción al estímulo hormonal se manifiesta en segundos o muy pocos minutos.

Se han descrito receptores de hormonas esteroideas de estructura molecular diferente al receptor clásico, localizados principalmente en la membrana celular implicados en este mecanismo de acción que interactúan con diversas vías de transducción de señales (MAPK; quinasas activadas por mitógenos; PI3K, fosfatidil inositol 3 quinasa). Por esta vía se desencadenan respuestas celulares rápidas, como cambios en la permeabilidad de la membrana, activación de enzimas específicas, modulación de la contractilidad muscular, entre otros. Así mismo, puede interactuar con otras vías de señalización, como las vías de señalización de factores de crecimiento o neurotransmisores, amplificando o modulando las respuestas celulares y puede modular la función de proteínas existentes en la célula, a través de la fosforilación, la desfosforilación u otras modificaciones post-traduccionales. Todo lo cual explica los efectos rápidos en la función de las proteínas y en la respuesta celular.

FUNCIONES DE LA TESTOSTERONA

Se considera una hormona “anabolizante” con efecto sobre diversos sistemas y órganos en el hombre (piel, músculos, hígado, huesos, cerebro, médula ósea, tejido adiposo, riñón, aparato genital).

En la próstata, la testosterona dirige el crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células epiteliales. Contribuye al crecimiento y mantenimiento de la glándula, así como a la producción de secreciones prostáticas.

El déficit de testosterona en el adulto produce una serie de alteraciones como pérdida de memoria, depresión, disminución de la libido, sofocos, osteoporosis, sarcopenia, aumento de la resistencia a la insulina, dislipemia o hipertensión. Efectos deletéreos que hay que tener en cuenta a la hora de realizar el control y seguimiento de los pacientes tratados mediante bloqueo hormonal en el cáncer de próstata.

Repaso de las opciones de tratamiento en TDA

Dra. Cristina Nuño Rodríguez

GenesisCare. Benalmádena

El objetivo de esta publicación es presentar una visión resumida de porque hacemos tratamiento hormonal en el cáncer de próstata y que opciones tenemos para hacerlo.

Los andrógenos son Hormonas esteroideas que regulan o estimulan el desarrollo y mantenimiento de caracteres masculinos secundarios, y la actividad de las glándulas sexuales accesorias. También impactan en músculo, piel, hígado, huesos y pelo. Se unen a receptores de andrógenos y son esenciales para la maduración sexual y la función sexual.

El más importante es la testosterona. Es crítica para el crecimiento, diferenciación y desarrollo de la próstata en el feto y estimula la maduración de la próstata en la pubertad.

En condiciones normales los testículos son la fuente principal de andrógenos, mientras que las glándulas adrenales producen aproximadamente un 10% de los andrógenos circulantes.

La síntesis de la testosterona está condicionada por la presencia de la Hormona Luteinizante (LH). Además de otros mecanismos inhibidores, la concentración de la

propia testosterona en sangre regula la producción de Gonadotropina (Gn) y LH en el eje hipotálamo-hipófisis .

En los años 40, Huggins and Hodges fueron los primeros en demostrar la dependencia de las células prostáticas a la señal androgénica tras observar la regresión de la enfermedad tras orquiectomía bilateral.(1)

Fueron conscientes de que se podrían paliar los síntomas de metástasis óseas en pacientes con enfermedad avanzada utilizando esta técnica. La orquiectomía bilateral es un procedimiento barato y accesible en casi todos los medios sanitarios, pero produce importantes secuelas psicológicas, y además es irreversible

Fue algo más tarde, en 1966, cuando el premio Nobel fue otorgado al Dr. Charles Huggins por este descubrimiento fundamental que luego conduciría al desarrollo de los regímenes modernos de terapia de privación de andrógenos (ADT) que se utilizan actualmente en el tratamiento del cáncer de próstata.

Los primeros antiandrogenos sintetizados fueron la bicalutamida y la flutamida. Son antiandrogenos no esteroideos que bloquean el efecto de la testosterona al competir con esta por los sitios de unión en los receptores de andrógenos. Sin embargo, una de las desventajas de la bicalutamida es su actividad agonista parcial y su afinidad relativamente baja por el receptor de andrógenos.

En dos ensayos aleatorizados multicéntricos con análisis combinado, la bicalutamida fue inferior a la castración en términos de eficacia, pero demostró un beneficio en términos de calidad de vida y respuesta subjetiva.(2)

Además de Huggins, el Dr. Schally se puede considerar el padre de la castración química porque desarrolló en los años 80 el primer agonista de la Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante ó LHRH. Se comporta como un análogo de esta hormona y consigue inhibir la señal en el eje hipotálamo -hipofisario de fabricación de testosterona en testículos.

Esta señal produce un efecto flare de testosterona que debe ser contenido con tratamiento concomitante con antiandrógenos durante 2-4 semanas mínimo. (3)

Posteriormente se sintetizaron también antagonistas de la LHRH.

La diferencia clínica entre agonistas y antagonistas se sitúa en la no necesidad de tratamiento concomitante inicial con antiandrógenos y en el probable incremento de eficacia marcado por un mayor tiempo libre de progresión de PSA siempre a favor de los nuevos antagonistas. Los ensayos se han realizado principalmente con Degarelix vs Leuprolide.

La supresión de testosterona inducida por agentes de GnRH o la orquiectomía puede no ser completa debido al potencial de producción continua de testosterona de

fuentes externas a los testículos, principalmente las glándulas suprarrenales. Además, la importancia clínica de la supresión inadecuada de testosterona y de la cinética de la testosterona, el efecto de "llamarada" de los agonistas de GnRH se ha vuelto más claro, lo que lleva a un mayor énfasis en el control de la testosterona durante la terapia de castración

Reciente mente ha sido aprobado por la FDA el primero de estos fármacos de administración oral, el relugolix.

En cuanto a la eficacia de estos fármacos frente a orquiectomía tenemos un metaanálisis de 10 estudios independientes que incluyeron 1908 pacientes, realizado por Seidenfeld et al. en el año 2000, y encontraron que la supervivencia general en pacientes con cáncer de próstata que recibieron castración médica (es decir, agonista o antagonista de GnRH) u orquiectomía quirúrgica no fue estadísticamente significativa. (4)

Además, un estudio prospectivo aleatorizado reciente (n = 58) realizado por Østergren et al. donde los pacientes fueron asignados al azar a orquiectomía quirúrgica o castración médica mediante el uso de triptorelina (agonista de GnRH), se encontró que la castración médica pudo lograr una reducción superior de testosterona. (5)

En general, estos resultados sugirieron que la castración médica es una alternativa eficaz a la orquiectomía quirúrgica y se ha convertido en el estándar de facto, mientras que la castración quirúrgica sigue siendo una opción alternativa válida.

Tras la TDA (terapia de deprivación de andrógenos) los andrógenos de las glándulas adrenales pasan a ser la fuente principal de andrógenos.

Posteriormente y en fases más avanzadas de la enfermedad son las propias células tumorales las productoras de andrógenos que nutren su crecimiento

Las células de cáncer de próstata eventualmente desarrollan resistencia al bloqueo androgénico central a través de múltiples mecanismos, dos de los cuales son alteraciones en la AR (mutaciones, amplificación) y la producción intracelular de testosterona a través de la regulación positiva de CYP17.

Aumentar el PSA a pesar de los niveles de castración de la testosterona define la transición de la castración sensible cáncer de próstata (CSPC) al estado de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

Incluso después del desarrollo de la resistencia a la castración, la señalización de AR sigue siendo fundamental para la progresión del cáncer en esta fase, como lo demuestra el gran éxito de los agentes que se dirigen a estos dos mecanismos de resistencia: el bloqueo de la producción de testosterona por las glándulas suprarrenales y las células cancerosas, es decir, el acetato de abiraterona, y el Unión / translocación de AR (es decir, apalutamida, darolutamida y enzalutamida). (6)

Los antagonistas de AR más nuevos y el acetato de abiraterona inhibidor de CYP17 se han desarrollado y aprobado para su uso junto con la terapia de castración.

Acetato de abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, disponible por vía oral, que inhibe selectiva e irreversiblemente CYP17 (P450c17), enzima que también se conoce como 17 α -hydroxylasa/17,20-lyasa. Inhibe las 2 isoenzimas. La enzima CYP17 está implicada en la formación de dihydroepiandrosterone (DHEA) y androstenediona, que en última instancia se metaboliza en testosterona. Como inhibidor de CYP17, acetato de abiraterona inhibe la producción de testosterona en los testículos, la glándula suprarrenal y la próstata.

Y además, cuando estos tejidos tumorales de pacientes con CPRCm se analizan para comprobar qué expresión enzimática domina y se compara con la existente en los tumores primarios, vemos que hay una sobreexpresión de las enzimas implicadas en los procesos de esteroidogénesis, es decir de obtención de testosterona a partir de precursores androgénicos o del propio colesterol.

Y de estas enzimas, la más frecuente con diferencia es la CYP17, un complejo enzimático clave en la síntesis de andrógenos tanto a nivel testicular, adrenal como en tejido prostático.

El receptor de andrógenos (AR) está presente de forma difusa en todo el citoplasma. La testosterona es el principal andrógeno en circulación y se convierte en dihidrotestosterona (DHT) en la próstata.

Cuando la DHT se une al AR, se producen cambios estructurales en el receptor que permiten el movimiento del AR hacia el núcleo. Este proceso se llama translocación. Una vez dentro del núcleo, el AR se une al ADN y regula la expresión génica, lo que lleva a la síntesis de proteínas necesarias para el crecimiento y la multiplicación de las células prostáticas.

- Translocación nuclear
- Formación de homodímeros
- Unión al ADN

Enzalutamida inhibe la señalización del RA en 3 puntos: Bloquea la unión del andrógeno al receptor, Impide la translocación nuclear y Bloquea la unión y activación al DNA.

Apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor de andrógenos, también con tres niveles de actuación: Inhibe la unión de los andrógenos al receptor androgénico (RA), inhibe la translocación del RA al núcleo e inhibe la unión del RA al ADN y la transcripción mediada por el RA.

Darolutamida es un antagonista no esteroideo de los RA con una estructura química singular. Presenta una fuerte actividad antagonista de los RA pues se une con una elevada afinidad a los mismos, inhibiendo la función del receptor y el crecimiento de las células del CP.

Darolutamida tiene una estructura flexible que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión de ligando del receptor α . Darolutamida cuenta con un triple mecanismo de acción: Se une con alta afinidad y selectividad al RA, con lo que inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, Inhibe fuertemente la translocación al núcleo del RA activado e inhibe la transcripción mediada por el RA.

El panorama de tratamiento en cada una de las fases de la enfermedad está en continuo cambio, con nuevas indicaciones que van surgiendo continuamente.

La decisión entre uno u otro tratamiento deberá hacerse en función de las características del paciente, sus comorbilidades y los protocolos existentes en ese momento.

BIBLIOGRAFIA

1. Huggins C. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941;43:209.
2. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-Releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma: Analysis of time to progression. Schellhammer PF et al. Cancer 1996;78:2164-2169
3. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonist. A. Schally, Proc Natl Acad Sci. , 1982
4. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132:566-77
5. Østergren et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. J Urol. 2017 June ; 197(6): 1441-1447
6. Hormonal manipulation in androgen signaling: a narrative review on using novel androgen therapy agents to optimize clinical outcomes and minimize side effects for prostate cancer patients Yung Lyou, Tanya B. Dorff. Transl Androl Urol 2021;10(7):3199-320.

MESA 2- TRATAMIENTO AL DIAGNÓSTICO DE INICIO EN ENFERMEDAD LOCALIZADA Y LOCALMENTE AVANZADA. CONTROVERSIAS

Tratamiento con TDA en riesgo intermedio: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?

Dra. Paula Blasco Valls

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital U. San Cecilio (Granada)

1. DEFINICIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE RIESGO INTERMEDIO

El objetivo de esta clasificación es agrupar pacientes con pronóstico similar, determinado por el riesgo de recurrencia tras tratamiento local¹. Pese a que los criterios de clasificación están bien establecidos, está conformado por pacientes con pronóstico heterogéneo por lo que en los últimos años se ha tendido a la división en dos subgrupos: riesgo intermedio favorable e intermedio desfavorable².

Según la definición de grupos de riesgo por la EAU³ (European Association of Urology) y ESTRO (European Society of Radiation Oncology), se considera riesgo intermedio de cáncer de próstata aquellos pacientes con un PSA entre 10-20 ng/mL o Gleason Score 7 (grados ISUP 2 o 3) o cT2b.

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ha subdividido este grupo en intermedio favorable: un solo factor de riesgo intermedio, ISUP 1 o 2 y < 50% de cilindros positivos por biopsia; mientras que el grupo desfavorable presentaría: 2 o 3 factores de riesgo, ISUP 3 o 50% o más biopsias positivas. Debemos tener en cuenta que para esta clasificación se considera grupo intermedio aquellos paciente cT2b o cT2c, a diferencia de la clasificación de la EAU-ESTRO⁴.

2. INDICACIONES PARA TDA

2.1. TDA EN MONOTERAPIA

La terapia de deprivación androgénica (TDA) no es un tratamiento recomendado en monoterapia. Sólo deberá valorarse en caso de contraindicación para tratamiento local en pacientes con una esperanza de vida inferior a 5 años o con comorbilidades importantes que impidan otro tipo de tratamientos⁵.

2.2. TDA COMBINADO CON RADIOTERAPIA

La TDA ha mostrado mejoría de la supervivencia global (SG) y supervivencia cáncer-específica según múltiples estudios.

- DFCI 95096 (2008)⁶: Comparó tratamiento radioterápico junto a TDA durante 6 meses vs. tratamiento radioterápico exclusivo en 206 pacientes con enfermedad localizada de características desfavorables entre los que se incluían pacientes de cáncer de próstata de riesgo intermedio. Con una mediana de seguimiento de 7,4 años observó una mejora de la SG y cáncer

- específica en pacientes en ausencia de comorbilidades severas cardiovasculares.
- RTOG 9408 (2011)⁷: Analizó el tratamiento radioterápico exclusivo y lo comparó con TDA 2 meses neoadyuvantes, radioterapia asociada a TDA concomitante/adyuvante, con una duración completa de 4 meses de la TDA. Con una mediana de seguimiento de 9,2 años, y tras realizarse un análisis por subgrupos de riesgo, se concluyó que se aumentó la SG y cáncer específica en el grupo asociado a tratamiento TDA.
 - Canadian PCS III (2021)⁸: 600 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de riesgo intermedio según NCCN se randomizaron en 3 grupos: radioterapia alcanzando dosis de 70 Gy y TDA durante 6 meses, radioterapia hasta 76 Gy asociado a TDA 6 meses o radioterapia alcanzando 76 Gy de manera exclusiva. Con una mediana de seguimiento de 11,3 años ambos grupos combinados con TDA durante 6 meses presentaron mejores resultados en control bioquímico, aunque sin impacto en SG. A destacar, 75-80% de los pacientes correspondían al grupo intermedio desfavorable.
 - EORTC 22991 (2021)⁹: Estudiaron 819 pacientes de riesgo intermedio y alto en los que se administró tratamiento radioterápico 74-78 Gy asociado a TDA durante 6 meses o radioterapia exclusiva. Con una mediana de seguimiento de 12,2 años se observó mejores resultados en control bioquímico y clínico en el brazo de tratamiento combinado, sin embargo, no impactó en SG.

3. DURACIÓN ÓPTIMA DE TDA

El estudio RTOG 9910¹⁰ (2015) analizó 1570 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de riesgo intermedio a los que se dividió en dos grupos: TDA durante 8 semanas y posterior concomitancia del tratamiento radioterápico con TDA durante otras 8 semanas; y un segundo grupo, en el que se administró TDA durante 28 semanas y posteriormente radioterapia concomitante con 8 semanas de TDA. Es decir, un primer grupo con 4 meses de tratamiento y otro de 9 meses de terapia de TDA. Con una mediana de 9,4 años se pudo observar que la extensión de tratamiento a 9 meses no aumentó la supervivencia cáncer específica, SG, supervivencia libre de enfermedad, progresión local, aparición de metástasis o recurrencia bioquímica.

4. SECUENCIACIÓN CON RADIOTERAPIA

El metaanálisis del MARCAP Consortium Group¹¹ analizó 12 ensayos que incluían un total de 10853 pacientes de cáncer de próstata de bajo, intermedio y alto riesgo. Se establecieron 3 grupos de tratamiento:

- RTE vs. RTE + TDA.
- Extensión neoadyuvante de TDA de 3-4 o 6-9 meses.
- Extensión adyuvante 4-6 o 18-36 meses.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de metástasis como objetivo subrogado a la SG. Como objetivos secundarios se valoraron las tasas de recidiva bioquímica, aparición de metástasis y supervivencia global. La mediana de seguimiento fue de 11,4 años. Se ha de destacar que la mayoría de los pacientes pertenecían a los grupo intermedio y alto riesgo según la NCCN.

Se observó que el tratamiento neoadyuvante no asoció mejoras en recurrencia bioquímica, aparición de metástasis, supervivencia libre de metástasis o SG, por lo que no debe recomendarse de rutina. La administración neoadyuvante superior a 2 meses en TDA de duración comprendida entre 4-6 meses no ha de recomendarse.

Ninguna estrategia de intensificación del tratamiento se encuentra afectada por las dosis de radioterapia, grupo de riesgo según NCCN o edad del paciente.

5. CONCLUSIONES

En cáncer de próstata de riesgo intermedio se recomienda tratamiento radioterápico IMRT/VMAT con TDA corto (4 a 6 meses) en aquellos pacientes que no tengan contraindicación. La secuenciación del tratamiento no impacta en resultados, si bien el tratamiento neoadyuvante no es recomendado. La duración óptima entre 4 o 6 meses aún no ha sido estudiada.

Dada la heterogeneidad del grupo de riesgo intermedio su beneficio puede estar limitado al grupo intermedio desfavorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane, C.J., et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 487.
2. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64:895-902
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
4. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1. 2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(12): 1288-1298.
5. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1324-1330.
6. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-295
7. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-118

8. Nabid A, Carrier N, Vigneault E, et al. Androgen deprivation therapy and radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2021;143:64-74
9. Bolla M, Neven A, Maingon P, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation in Prostate Cancer: 12-Year Results of EORTC Trial 22991 in Patients With Localized Intermediate-Risk Disease. *J Clin Oncol*. 2021;39(27):3022-3033.
10. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33:332-339.
11. Kishan, A.U., et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2022. 23: 304.

Tratamiento con TDA en riesgo alto: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?

Dra. Asunción Villanueva Álvarez

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital U. Regional de Málaga

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es un tumor mayoritariamente hormono-dependiente de los andrógenos. Por ello, la terapia de deprivación androgénica (TDA) es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento. A lo largo de este capítulo se repasarán las indicaciones en cuanto al tratamiento con TDA del CP de alto riesgo.

2. ¿A QUIÉN?

2.1. DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

Existen diferentes clasificaciones, normogramas, modelos o exámenes que nos ayudan a realizar la estratificación de riesgo, las cuales son divididos fundamentalmente en clínicos, radiológicos y test genéticos, teniendo como denominador común que son herramientas para evaluar el pronóstico de la enfermedad no teniendo un valor predictivo consolidado hasta la fecha.

Según la *American Urological Association (AUA)*, la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y la *European Association of Urology (EAU)*, los grupos de riesgo puntuación Gleason y el estadio al diagnóstico (1,2,3)

De entre estos grupos, la definición de alto riesgo no está suficientemente consensuada por estas guías ni por los protocolos de práctica clínica. De forma general, los pacientes con CP de alto riesgo se definen como aquellos con una alta probabilidad de recaída, progresión y muerte por CP. Sin embargo, hay que definir de manera más precisa las características de este grupo de pacientes. En un consenso de las sociedades de Uro-Oncología URONCOR (Grupo de Tumores Urológicos), GUO (Grupo de

Urología Oncológica) y SOGUG (*Spanish Oncology Genito Urinary Group*) propusieron una definición basada en las guías para clasificar al paciente de alto riesgo que incluye las siguientes variables 4:

- PSA > 20 ng/ml o
- Gleason score > 7 o
- Estadio clínico T3a-T4

Por lo tanto, esta definición incluiría no solo el CP localizado de alto riesgo, sino también los T3-4 localmente avanzados de alto riesgo y los T3a, T3b y T4 de muy alto riesgo. Por ello, es muy importante unificar los criterios para que los pacientes tengan acceso al tratamiento más adecuado según sus necesidades.

2.2 EVIDENCIA CLÍNICA DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

2.2.1 Recomendaciones del uso de TDA Guías AUA ¹

En los pacientes con CP de alto riesgo que son tratados con radioterapia (RT) se recomienda añadir curso largo de TDA entre 18 y 36 meses, siendo una recomendación fuerte con nivel de evidencia A.

2.2.2 Recomendaciones del uso de TDA Guías EAU ³

En los pacientes con CP de alto riesgo que son tratados con RT se recomienda añadir curso largo de TDA entre 24 y 36 meses, siendo una recomendación fuerte, y los pacientes tratados con RT externa más boost de braquiterapia también deben de recibir curso largo de TDA siendo ésta una recomendación débil.

2.2.3 Recomendaciones del uso de TDA Guías NCCN ²

Los pacientes con CP de alto riesgo deben de ser tratados con RT más TDA curso largo entre 1.5 y 3 años (recomendación categoría 1), cuando se utiliza boost de braquiterapia se puede añadir TDA entre 1 y 3 años (recomendación categoría 1) siendo una recomendación nueva el añadir a los pacientes de muy alto riesgo a la RT más TDA por 2 años, Abiraterona.

3. ¿CÓMO? ¿CUÁNTO? ¿EXISTE EVIDENCIA?

3.1 ESTRATEGIA DE TRATAMIENTOS. NECESIDAD DE COMBINACIÓN

- ¿Es mejor la RT asociada a TDA frente a RT exclusiva en pacientes con CP de alto riesgo?

Para responder a esta pregunta tenemos cuatro estudios randomizados, fase III, donde los pacientes se aleatorizan a recibir RT exclusiva frente a RT exclusiva más TDA. En dos de ellos (EORTC 22863 y RTOG 8531) existe un beneficio en supervivencia global de manera estadísticamente significativa para el grupo combinado ^{5,6}. En el estudio RTOG 8610 se encuentra un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia

libre de metástasis y menor mortalidad causa específica a 10 años en el grupo combinado con una mejor supervivencia global, aunque no de manera significativa probablemente atribuible a una TDA insuficiente (4 meses) 7. Por último, en el estudio DFCI 95-096, existe una mejor supervivencia global de manera estadísticamente significativa para el grupo combinado, pero sólo en aquellos pacientes sin comorbilidades asociadas 8.

Se han realizado hipótesis de que con la escalada de dosis se podría perder el beneficio de asociar TDA, siendo una de las maneras de dar a esta escalada de dosis con un boost de braquiterapia. Se ha demostrado que no se debe de omitir la TDA en este grupo de pacientes, recomendándose TDA de al menos 12 meses cuando se asocia boost de braquiterapia a la RT externa 9.

Por último, con los datos del metaanálisis recientemente publicado 10 con más de 10.000 pacientes y una mediana de seguimiento de 11 años se observa un aumento de supervivencia libre de recidiva bioquímica, de supervivencia libre de metástasis y de supervivencia global a favor del tratamiento combinado de RT +TDA en pacientes con CP de alto riesgo.

- ¿Es mejor la RT asociada a TDA frente a TDA exclusiva en pacientes con CP de alto riesgo?

Para responder a esta pregunta tenemos dos estudios randomizados, fase III, donde los pacientes se aleatorizan a recibir TDA exclusiva frente a tratamiento combinado de RTE + TDA. En el primero de ellos, el SPCG-7/SFUO-3, se observa una disminución significativa del riesgo absoluto a 10 años en el brazo combinado sobre todo en los pacientes T3 PSA > 20 ng/ml 11. En el estudio PR.3/UK PROE 7 existe un aumento significativo de la supervivencia global para el grupo de tratamiento combinado 12.

3.2 DURACIÓN DE LA TDA: CORTA VS LARGA

Los principales estudios que han evaluado esta pregunta demuestran que es mejor el uso de TDA larga frente a TDA corta (<6 meses) para el CP de alto riesgo. El estudio EORTC 2261 establece que 36 meses es mejor que 6 meses con beneficio de supervivencia global 13. El estudio TROG 03.04 RADAR demuestra que 18 meses es mejor que 6 meses con una mejor mortalidad causa específica para el grupo de alto riesgo 14. Mientras que en el estudio PCS IV no se demuestra un beneficio el aumentar la TDA a 36 meses frente a 18 meses 15.

El estudio español DART01/05 después de un seguimiento prolongado de 10 años, no pudo respaldar el beneficio significativo de la TDA curso largo informado a los 5 años. Sin embargo, la magnitud del beneficio fue clínicamente relevante en pacientes de alto riesgo. Los pacientes de riesgo

intermedio tratados con radioterapia en dosis altas no se beneficiaron de la TDA curso largo ¹⁶.

Finalizando este punto con el metaanálisis ¹⁰ con más de 10.000 pacientes y una mediana de seguimiento de más de 11 años, se observa un aumento de supervivencia libre de recidiva bioquímica, de supervivencia libre de metástasis y de supervivencia global a favor del tratamiento con TDA curso largo frente a curso corto en pacientes con CP de alto riesgo.

3.3 SECUENCIA DE LA TDA CON RT: NEOADYUVANTE VS ADYUVANTE

El siguiente metaanálisis de pacientes individuales de dos estudios fase III, el Ottawa 0101 y el RTOG 9413, que analizan la secuencia óptima de TDA con RT. Se obtuvo información de 1.065 pacientes, 531 en el grupo de neoadyuvancia y 534 en el grupo de adyuvancia. Con una mediana de seguimiento de casi 14,9 años el grupo tratado con adyuvancia obtuvo mejores resultados estadísticamente significativos en supervivencia libre de progresión, en fallo bioquímico, en metástasis a distancia y en supervivencia libre de metástasis. Por lo tanto, estos autores concluyen que no es necesario retardar el inicio de la RT y que el tratamiento con RT + TDA concomitante y adyuvante tiene mejores resultados ¹⁷.

Volviendo a los resultados del metaanálisis ¹⁰, se observa que extender la duración de la neoadyuvancia no aumenta la supervivencia libre de metástasis ni en supervivencia global comparado con neoadyuvancia corta.

4. CONCLUSIONES

- Se establece la necesidad de unificar los criterios de clasificación de los pacientes con CP de alto riesgo con el fin de que tengan acceso al tratamiento más adecuado según sus necesidades.
- Los pacientes con CP de alto riesgo deben ser tratados con tratamiento combinado de RT + TDA.
- Existe la necesidad de asociar TDA a los pacientes tratados con RTE + Boost de braquiterapia.
- La TDA debe de ser preferentemente concomitante y adyuvante a la RT.
- La duración de la TDA con RT debe ser de curso largo.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Advanced Prostate Cancer Guidelines: AUA/ASTRO 2022. <https://www.auanet.org/guidelines/advanced-prostate-cancer>.

- 2** NCCN Clinical Practice in Oncology: Prostate Cancer guidelines. Version 1.2023. Available at NCCN. org.
- 3** Prostate Cancer EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guideline. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/2023>.
- 4** Henríquez I, Rodríguez-Antolín A, Cassinello J, González San Segundo C, Unda M, Gallardo E, et al. Consensus statement of definition, diagnosis, and management of high-risk prostate cancer patients on behalf of the Spanish Groups of Uro-Oncology Societies URONCOR, GUO, and SOGUG. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20 (3): 392-401.
- 5** Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010 nov ;11(11):1066-73.
- 6** Miljenko V Pilepich 1, Kathryn Winter, Colleen A Lawton, Robert E Krisch, Harvey B Wolkov, Benjamin Movsas, Eugen B Hug, Sucha O Asbell, David Grignon. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
- 7** Mack Roach 3rd¹, Kyoung-hwa Bae, Joycelyn Speight, Harvey B Wolkov, Phillip Rubin, R Jeffrey Lee, Colleen Lawton, Richard Valicenti, David Grignon, Miljenko V Pilepich. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008 feb 1;26(4):585-91.
- 8** D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW. Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2015 Sep;314(12):1291-3.
- 9** Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, Biner SR, Soni PD, Hearn JWD, Reichert ZR, Kishan AU, Mahal BA, Zumsteg ZS, Efsthathiou JA, Kaffenberger S, Morgan TM, Mehra R, Showalter TN, Krauss DA, Nguyen PL, Schipper MJ, Feng FY, Sandler HM, Hoskin PJ, Roach M 3rd, Spratt DE. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 10;38(26):3024-3031.
- 10** Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, Steigler A, Denham JW, Feng FY, Zapatero A, Armstrong JG, Nabid A, Carrier N, Souhami L, Dunne MT, Efsthathiou JA, Sandler HM, Guerrero A, Joseph D, Maingon P, de Reijke TM, Maldonado X, Ma TM, Romero T, Wang X, Rettig MB, Reiter RE, Zaorsky NG, Steinberg ML, Nickols NG, Jia AY, Garcia JA, Spratt DE; MARCAP Consortium group. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 feb;23(2):304-316.
- 11** Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
- 12** Pdraig Warde*, Malcolm Mason*, Keyue Ding, Peter Kirkbride, Michael Brundage, Richard Cowan, Mary Gospodarowicz, Karen Sanders, Edmund Kostashuk, Greg Swanson, Jim Barber, Andrea Hiltz, Mahesh K B Parmar, Jinka Sathya, John Anderson, Charles Hayter, John Hetherington, Matthew R Sydes†, Wendy Parulekar†, for the NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy

and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 2104-11.

13 Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 jun 11;360(24):2516-27.

14 Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, Atkinson C, Tai KH, Christie D, Kenny L, Turner S, Gogna NK, Diamond T, Delahunt B, Oldmeadow C, Attia J, Steigler A. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol*. 2019 feb;20(2):267-281.

15 Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, Bahoric B, Archambault R, Vincent F, Bettahar R, Duclos M, Garant MP, Souhami L. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol*. 2018 oct;74(4):432-441.

16 Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Álvarez A, San-Segundo CG, Rodríguez MÁC, Solé JM, Olivé AP, Casas F, Boladeras A, de Vidales CM, de la Torre MLV, Vara S, Sanz JL, Calvo FA. High-dose radiotherapy and risk-adapted androgen deprivation in localised prostate cancer (DART 01/05): 10-year results of a phase 3 randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2022 May;23(5):671-681.

17 [Daniel E Spratt¹](#), [Shawn Malone²](#), [Soumyajit Roy^{2,3}](#), [Scott Grimes²](#), [Libni Eapen^{2,4}](#), [Scott C Morgan²](#), [Julia Malone²](#), [Julia Craig²](#), [Robert T Dess¹](#), [William C Jackson¹](#), [Holly E Hartman^{1,5}](#), [Amar U Kishan⁶](#), [Rohit Mehra⁷](#), [Samuel Kaffenberger⁸](#), [Todd M Morgan⁸](#), [Zachery R Reichert⁹](#), [Joshi J Alumkal⁹](#), [Jeff Michalski¹⁰](#), [W Robert Lee¹¹](#), [Thomas M Pisansky⁴](#), [Felix Y Feng¹²](#), [William Shipley¹³](#), [Howard M Sandler¹⁴](#), [Mathew J Schipper¹](#), [Mack Roach 3rd¹²](#), [Yilun Sun¹](#), [Colleen A F Lawton](#). Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 10;39(2):136-144.

Tratamiento con TDA en enfermedad localmente avanzada: ¿A quién?, ¿Cuánto?, ¿Cómo?

Dr. Jonathan Saavedra Bejarano

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla

En primer lugar tenemos que tener claro qué consideramos cáncer de próstata localmente avanzado; según nuestra guía europea de práctica clínica EAU (European Association of Urology) realizada por distintas sociedades científicas europeas como EAU, EANM, ESTRO, ESUR, ISUP y SIOG; la enfermedad localmente avanzada es aquella con cualquier nivel de PSA, cualquier Gleason o ISUP pero con un estadio clínico cT3, cT4 o bien que presente afectación ganglionar (1).

Una vez tenemos claro el concepto de enfermedad localmente avanzada vamos a centrarnos en la indicación del tratamiento hormonal en estos pacientes.

Disponemos de varios ensayos fase III con publicación hace más de 20 años, donde se evaluó el beneficio de añadir tratamiento hormonal con análogos de la LHRH (aLHRH) asociada a radioterapia (RT) en comparación con RT exclusiva; en este estudio el 90% eran pacientes con enfermedad localmente avanzada y se observó un claro beneficio en supervivencia global (SG) así como en supervivencia cáncer específica (SCE) y en supervivencia libre de enfermedad (SLE) (2,3).

En otro estudio fase III donde se comparó el tratamiento exclusivo con RT dejando el tratamiento con hormonoterapia para la recaída versus radioterapia asociada a tratamiento hormonal de forma indefinida hasta la progresión, se incluyeron pacientes cT3 y/o con afectación ganglionar (N+) y por tanto considerados como localmente avanzado. En este estudio se observó con un seguimiento de 12 años un beneficio en el grupo de la radioterapia asociada a la hormonoterapia indefinida en cuanto a SG como en SCE (4).

También disponemos de metaanálisis que confirman estos resultados con beneficio en todos los end points estudiados como son la SG, SCE, supervivencia libre de progresión (SLP), recaída local (RL) (5).

Si nos centramos exclusivamente en pacientes con afectación ganglionar, históricamente estos pacientes se han tratado exclusivamente con tratamiento hormonal, pero en la actualidad disponemos de numerosos estudios que han comparado el tratamiento hormonal exclusivo con la sociación del tratamiento radioterápico, observándose beneficio clínico en aquellos pacientes tratados con radioterapia más tratamiento hormonal (6).

Una vez claro el beneficio de la combinación del tratamiento hormonal con la radioterapia en aquellos pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, debemos analizar cuánto tiempo debemos pautar el tratamiento hormonal.

Sobre la duración del tratamiento también disponemos de varios estudios, entre ellos, en un estudio de no inferioridad publicado en New England cuyo objetivo fue comparar si el tratamiento hormonal de ciclo corto era no inferior que el ciclo largo de 36 meses en una población de pacientes que más del 75% eran cT3 o cT4 y por tanto localmente avanzado. En este estudio se observó como los pacientes tratados con 36 meses de hormonoterapia asociada a la radioterapia presentaron una mayor supervivencia global y cáncer específica en comparación con el grupo de radioterapia asociada a hormonoterapia de 6 meses (7).

En otro estudio fase III de la RTOG con una mediana de seguimiento de 20 años en el que se evaluó la radioterapia asociada a tratamiento hormonal durante 4 meses versus asociarlo a 24 meses, se observó como aquellos pacientes del grupo tratado con ciclo

largo de hormonoterapia (24 meses) presentaron mejores tasas de SG con una reducción de riesgo de muerte del 12%, así como en SCE con una reducción del riesgo de muerte asociada al cáncer de próstata del 30%, también se observó un beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de metástasis (8).

También disponemos de metaanálisis sobre el tiempo apropiado de asociar la hormonoterapia a la radioterapia en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada publicado este mismo año (2023) y donde se incluyen 9.147 pacientes de 12 estudios.

En este metaanálisis se observa una reducción del riesgo de muerte cáncer específica cuando a la radioterapia se asocia al menos 12 meses de hormonoterapia, observándose este beneficio también en pacientes que se asocia hormonoterapia 24, 30 o 36 meses e incluso en aquellos pacientes que se asocia de forma indefinida; observándose el mayor beneficio en aquellos pacientes que se asocia 36 meses de hormonoterapia (9).

En cuanto a cuándo empezar el tratamiento hormonal y por tanto cuánto tiempo realizar de neoadyuvancia, tenemos publicaciones recientes donde se ha observado que en paciente de riesgo intermedio o alto el mayor beneficio se encuentra en la adyuvancia condicionado controversia del beneficio de la neoadyuvancia en estos pacientes.

Si nos centramos en la neoadyuvancia de los pacientes con enfermedad localmente avanzada disponemos de estudios fase III con un seguimiento de más de 10 años en el que se compara la radioterapia exclusiva con la radioterapia asociada a 3 o 6 meses de tratamiento hormonal neoadyuvante observándose que el grupo de 3 meses de neoadyuvancia no presentó ningún beneficio en SG ni en SCE; por el contrario, el grupo de 6 meses de neoadyuvancia si que se observó un beneficio en ambos objetivos (10).

En otro estudio fase III publicado en 2011 en Radiation Oncology y en el que se comparó la radioterapia asociada a 4 u 8 meses de tratamiento hormonal neoadyuvante y en el que más del 60% de la población eran pacientes con estadios cT3 o cT4, se observó como no existía diferencias entre ambos grupos en SG ni en supervivencia libre de fallo bioquímico (11).

Por tanto y con los datos disponibles, sabemos que en los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado el tratamiento hormonal neoadyuvante si aporta beneficio, sin estar claro el tiempo de este tratamiento neoadyuvante que varía entre 3 y 6 meses.

Por último, comentar que en 2022 se publicó un metaanálisis en dos estudios fase III dentro del estudio STAMPEDE, en el que se incluyeron pacientes considerados de alto riesgo que fueron aquellos que presentaban afectación ganglionar o bien si cumplía dos de los siguientes tres criterios: PSA > 40 ng/ml, Gleason > 8 y estadio clínico > cT3. También se incluyeron pacientes con recaída bioquímica de alto riesgo aunque esta población sólo suponía entorno a un 3% de los estudios.

En estos estudios se comparó el beneficio de añadir al tratamiento hormonal durante 3 años con aLHRH, Acetato de Abiraterona durante 2 años +/- Enzalutamida; los resultados en cuanto a SG, SCE, SLP radiológica y supervivencia libre de metastásis a distancia fueron favorables en el grupo de la combinación de la radioterapia + aLHRH durante 3 años + Acetato de Abiraterona durante 2 años asociado o no a Enzalutamida, aunque la adición de Enzalutamida supuso un aumento importante de toxicidad por lo que los autores terminan concluyendo que no se debe añadir Enzalutamida a estos pacientes y así se recomienda en la guía de práctica clínica EAU (12).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Prostate Cancer. Uroweb - European Association of Urology..
- 2 Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9327):103-8.
- 3 Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1066-73.
- 4 Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1285-90.
- 5 Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cancer*. 2009;115(15):3446-56.
- 6 Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, et al. A systematic review of the role of definitive local treatment in patients with clinically lymph node-positive prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(3):294-301.
- 7 Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh ACM, Oddens J, Poortmans PMP, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2516-27.
- 8 Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: Long-term update of NRG oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):296-303.
- 9 Petrelli F, De Stefani A, Vavassori I, Motta F, Luciani A, Trevisan F. Duration of androgen deprivation with radiotherapy for high-risk or locally advanced prostate cancer: A network meta-analysis. *Tumori*. 2023 ;109(4):424-9.

- 10** Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):451-9.
- 11** Armstrong JG, Gillham CM, Dunne MT, Fitzpatrick DA, Finn MA, Cannon ME, et al. A randomized trial (Irish clinical oncology research group 97-01) comparing short versus protracted neoadjuvant hormonal therapy before radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):35-45.
- 12** Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet.* 2022;399(10323):447-60.

MESA 4- ¿CÓMO MANTENER LA CALIDAD DE VIDA EN ESTOS PACIENTES?

Salud Ósea

Dra. Blanca Panero Lamothe y Dra. Angelines Belmonte

Servicio de Reumatología. Hospital U. Virgen de la Victoria y H.U. Regional de Málaga

Tratamiento osteoporosis en pacientes que van a iniciar tratamiento mantenido con corticoides orales-parenterales, inhibidores aromatasa o bloqueo androgénico.

- Interrogatorio factores de riesgo de fractura (FRFx): 65 años edad o mayor, IMC menor de 20, antecedente personal o familiar de fractura por fragilidad¹, 3 o más caídas en el último año, tratamiento 3 meses o más con corticoides orales-parenterales (desde 5 mg prednisona o equivalente), inhibidores aromatasa, antiandrogénicos, analogos GnRH, bloqueo TSH, anticomiciales (carbamecepin, fenitoína, fenobarbital y primidona), antipsicóticos, litio, antrirretrovirales, heparina, menopausia antes de 45 años, tabaquismo activo, 3 dosis² alcohol diarias, anorexia-bulimia, malabsorción, celiaquía, hepatopatía o IR avanzada, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia, inmovilización prolongada.
- Añadir calcio con al menos 800 UI de vitamina D diaria, o constatar ingesta calcio en dieta suficiente y niveles séricos de vitamina D mayores de 30 ng/ml.
- Solicitar DMO³ y analítica con FG, calcio, fosfato, magnesio, FA y vitamina D.

Situaciones:

- **Antiandrogénicos y GnRH:** valorar en la DMO el T score en: L1-L4, cuello femoral y cadera total. Si en cualquiera de las tres localizaciones la T score es menor de -2.5, precisan tratamiento antirresortivo: iniciar⁴ o enviar a reumatología.
 - **Inhibidores aromatasas:** valorar los FRFx y en la DMO el T score en L1-L4, cuello femoral y cadera total. Iniciar⁴ terapia antirresortiva o enviar a reumatología si:
 - o en cualquiera de las tres localizaciones la T score es menor de -2.0
 - o en cualquiera de las tres localizaciones la T score es menor de -1.5 + 1 FRFx adicional
 - o 2 FRFx adicionales, independientemente de la DMO
 - **Corticoides orales-parenterales planificados para 3 o más meses:**
 - o Si dosis inicial es mayor de 30 mg prednisona o equivalente, no esperar a DMO para iniciar tratamiento antirresortivo: iniciar⁴ o enviar a Reumatología
 - o En mujeres **postmenopáusicas** o **varones mayores de 50 años** iniciar⁴ antirresortivo o enviar a reumatología si la dosis diaria es de 5 mg prednisona o equivalente y además:
 - o existe antecedente personal de **fractura** por fragilidad.
 - o T score es menor de -1.5
 - o FRAX^{®5} para fractura cadera $\geq 3\%$, o para fractura principal sin DMO $\geq 10\%$, o para fractura principal con DMO $\geq 7.5\%$
 - o En mujeres **premenopáusicas** o **varones menores de 50 años** iniciar⁴ antirresortivo o enviar a reumatología si la dosis diaria es de 7.5 mg prednisona o equivalente y además:
 - o existe antecedente de **fractura** por fragilidad
 - o Z⁶ score es menor de -3
- (1) Fractura por fragilidad es aquella que ocurre espontáneamente, provocada por un traumatismo cuya fuerza habitualmente no produciría fractura, o tras una caída de una altura no mayor a la del paciente
- (2) Una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de un licor
- (3) Fármacos de primera elección alendronato (por ejemplo Foxamax[®] Soludronate[®]) o risedronato (por ejemplo Acrel[®] Actonel[®], Arisocare[®]).
- (4) En la DMO se valoran siempre 3 localizaciones: L1-L4 (o L2-L4 en su defecto), cuello femoral y cadera total. En mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años se valora el T score.
- (5) FRAX: herramienta calculo riesgo de fractura a 10 años disponible en <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

(6) En mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años se valora Z score

Suplementación con Calcio y vitamina D

Lo ideal es el aporte dietético diario de calcio con la alimentación, se recomienda la ingesta de al menos 3-4 aportes de lácteos (yogurt, leche, queso...) en distintas tomas.

Existen suplementos de calcio con 500, 600 o 1000 mg de calcio elemento, elegir en función de los requerimientos.

Los suplementos de calcio pueden ir combinados o no con colecalciferol (con 400, 800, 880, 1000 y 2000 UI).

Existen suplementos de vitamina D sin calcio: calcifediol (Hidroferol) y colecalciferol (el resto).

El nivel sérico óptimo de 25-OH vitamina D es de al menos 30ng/ml. Controles cada 6 meses.

Pacientes con niveles entre 20-30 ng/ml probablemente necesiten 800 UI diarias de colecalciferol, o 25.000 UI mensuales de colecalciferol o 16.000 UI mensuales de calcifediol (Hidroferol 0,266©).

Con menos de 20 ng/ml probablemente necesite el doble de dosis de vitamina D pero no de calcio, por lo que para no incrementar la cantidad de calcio se pueden combinar los suplementos de calcio más vitamina diarios con una pauta mensual de calciferol o colecalciferol, o usar directamente una dosis quincenal de colecalciferol o calcifediol y calcio sin vitamina D. Recientemente han salido suplementos de calcio con 2000 UI de colecalciferol que es otra opción (Demilos 2000, con 600 mg Ca y 2000 UI colecalciferol).

Si el nivel sérico está cercano a 10 ng/ml probablemente necesite el triple de dosis de vitamina D pero no de Calcio. Una pauta cómoda es calcifediol 16.000 UI o colecalciferol 25.000 los días 1º, 11º y 21º de cada mes. En ocasiones se precisan pautas semanales.

En los pacientes con pautas de vitamina D semanales, cada 10 días, quincenal, cada 3 semanas, o mensual, los controles de vitamina D se deben realizar mediante la extracción de sangre el mismo día que le toque la vitamina D pero antes de haber tomado la dosis de calcifediol o colecalciferol. Objetivo mantener niveles de vitamina D entre 30 y 60. Si nivel menor 30, reducir frecuencia pauta vitamina D y si mayor 60 espaciar pauta de vitamina D. Niveles de 70-80 ng/dl pueden encontrarse en caso de que por error el paciente realice analítica justo después (y no justo antes) de haber realizado la toma de vitamina D. Si no es el caso, espaciar la pauta.

En los pacientes con pautas no diarias de vitamina D es recomendable fijar los días de toma (ejem.: pauta 1º de mes, pauta 1º y 15º de mes, pauta 1º, 11º y 21 de mes, pauta semanal (ej lunes)) para mejorar adherencia y para el control y programación de la fecha de los análisis.

Salud Cardio-Vascular

Dra. Marinela Chaparro Muñoz

Servicio de Cardiología. Hospital U. Virgen Macarena (Sevilla)

Cáncer y enfermedad cardiovascular (ECV) comparten factores de riesgo, entre los que destacan, además de una predisposición genética, factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) clásicos como la edad, tabaco, obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia o diabetes. Si a ello sumamos el efecto cardiotoxico de los tratamientos oncológicos, capaces de afectar a cualquier nivel del sistema cardiovascular, nos encontramos un aumento de la patología cardiovascular en pacientes supervivientes de cáncer.

Si revisamos los datos que nos aporta la literatura, prácticamente la mitad de los pacientes con FRCV, abandonan su tratamiento preventivo al ser diagnosticados de cáncer, aumentando su mortalidad.

Además, aquellos pacientes con ECV que son diagnosticados de cáncer, únicamente el 50% de estos pacientes son remitidos a Cardiología para tratamiento óptimo según guías de práctica clínica. Por ello nos encontramos pacientes infratratados de su ECV por tener cáncer y pacientes infratratados de cáncer por tener ECV, con el impacto pronóstico que ello conlleva.

De ahí la necesidad de un abordaje multidisciplinar de estos pacientes, donde estén incluidos todos aquellos profesionales que van a estar involucrados en su manejo, con el objetivo de establecer estrategias de prevención para que los pacientes puedan recibir el tratamiento antineoplásico óptimo, minimizando los efectos secundarios cardiovasculares y fundamentalmente las interrupciones de tratamiento, que es lo que verdaderamente impacta en el pronóstico del paciente.

Recientemente han sido publicadas las primeras guías de Cardio-Oncología de la Sociedad Europea de Cardiología en colaboración con el resto de las sociedades científicas de Oncología y Hematología, donde destacan los siguientes puntos:

- 1- Necesidad de una estratificación del riesgo cardiovascular basal de que el paciente desarrolle cardiotoxicidad, estratificándolos en bajo, moderado y alto-muy alto riesgo. Para ello utilizaremos scores habituales (SCORE2, SCORE2 AP) o sugeridos por la HFA-ICOS donde tienen en cuenta además de FRCV clásicos, el tipo de tratamiento oncológico y potencial cardiotoxico, la presencia de ECV previa, alteraciones en electrocardiograma o ecocardiograma, etc.
- 2- Una vez realizada dicha estratificación y valoración del riesgo/beneficio del tratamiento, debemos establecer estrategias cardioprotectoras en los de más alto riesgo, con optimización del tratamiento de FRCV y ECV de base.
- 3- Realizar una monitorización personalizada durante el tratamiento según protocolos establecidos en las guías, con el objetivo de detectar y tratar precozmente estos

efectos secundarios cardiovasculares, minimizando las interrupciones de tratamiento oncológico.

5- Valoración al año de finalizar los tratamientos para identificar qué pacientes precisan un seguimiento a largo plazo.

6- Establecer programas de vigilancia de supervivientes de cáncer, de especial importancia en aquellos pacientes que han recibido radioterapia (RT), con posibilidad de afectar también a cualquier nivel del sistema cardiovascular. Si afecta al corazón, puede producir a largo plazo alteraciones valvulares, coronaria, miocárdica o sobre pericardio. En otras localizaciones, puede producir enfermedad arterial periférica precoz.

Las guías también nos ofrecen una estratificación de riesgo de eventos en aquellos que han recibido RT sobre tórax, basándose fundamentalmente en dosis y combinación o no con altas dosis de antraciclinas.

Recomiendan realización de ecocardiograma de forma periódica para descartar enfermedad valvular.

Así mismo, establecen la periodicidad con que deben ser evaluados a largo plazo estos pacientes, recomendando realizar test de detección de isquemia a partir de 5-10 años de haber recibido RT en tórax (> 15 Gy MHD), comenzando a los 5 años de la radiación. Misma periodicidad para estudio de troncos supra-aórticos si han recibido RT en cabeza/cuello.

En los pacientes con cáncer de próstata, la ECV es la primera causa de muerte en los pacientes no relacionada con el cáncer.

La terapia de deprivación androgénica, incluida dentro de los tratamientos potencialmente cardiotóxicos, se ha relacionado con ganancia ponderal y aumento de grasa visceral, pérdida de masa muscular, resistencia a la insulina, aparición de diabetes o empeoramiento del control de la misma, dislipemia, hipertensión, aterosclerosis precoz con aparición de eventos cardíacos (como infarto, angina de pecho) fundamentalmente en pacientes con eventos cardíacos previos, ictus y otros efectos secundarios como arritmias (fibrilación auricular, QT largo) e insuficiencia cardíaca.

Recomendaciones desde el punto de vista cardiovascular en pacientes con cáncer de próstata y tratamiento con terapia de deprivación androgénica.

Debemos **identificar aquellos pacientes de más alto riesgo**, con el fin de implementar estrategias de prevención, detección y manejo precoz de cardiotoxicidad.

Los puntos clave son:

- 1- **Cambio en hábitos de vida:** alimentación cardiosaludable basada en dieta mediterránea, actividad física (se recomiendan al menos 150 min a la semana), evitar sobrepeso, abstención de tabaco (incluido cigarrillos electrónicos), consumo moderado de alcohol.

- 2- **Control estricto de FRCV:** Hipertensión arterial, diabetes, hiperlipemia. Tratamiento y valores objetivo establecidos en guías de práctica clínica.
- 3- **Tratamiento óptimo de ECV base** (cardiopatía isquémica, valvulopatía, etc) según guías de práctica clínica.

Es necesario individualizar los objetivos marcados así como el manejo según: pronóstico, fragilidad, comorbilidades: riesgo sangrado/TE, discapacidades. Es preciso una evaluación continua ya que las características y comorbilidades del paciente van cambiando a lo largo del tiempo, prestando especial importancia a las interacciones farmacológicas.

Con estas medidas podemos reducir un 30-40% aparición de cáncer de diversas localizaciones y complicaciones cardiovasculares, así como se ha descrito la reducción del 50% de mortalidad por cáncer de próstata, páncreas y colon, además de enlentecimiento de progresión del cáncer de próstata.

Claves de monitorización/vigilancia para prevención de cardiotoxicidad en estos pacientes:

- 1- Es necesario realizar una valoración basal del riesgo cardiovascular: se recomienda el uso de escala de riesgo SCORE2 o SCORE2-OP. **Se recomienda derivar a valoración cardiológica previa a inicio de tratamiento a pacientes de alto-muy alto riesgo.**
- 2- Se recomienda realización de electrocardiograma basal y seriados: valoración del segmento QT, arritmias, signos de isquemia.
- 3- Se recomienda uso de antagonistas GnRH si el paciente presenta cardiopatía isquémica previa.
- 4- Se recomienda valoración anual del riesgo cardiovascular durante tratamiento. **Se recomienda derivación a Cardiología a pacientes que desarrollen cardiotoxicidad durante el tratamiento.**

Salud Sexual

Dr. Rodrigo García-Baquero García de Paredes

Unidad de Andrología y Cirugía Reconstructiva Urogenital. Hospital U. Puerta del Mar (Cádiz)

¿Cómo mantener la calidad de vida sexual en pacientes con cáncer de próstata tras recibir radioterapia y/o terapia de deprivación androgénica?

La preocupación por la calidad de vida sexual en pacientes con cáncer de próstata suele ser importante. De hecho, en muchas ocasiones, la elección entre un tratamiento y otro se realiza en función de los efectos adversos sexuales esperables con cada opción terapéutica.

Aunque pueda considerarse que la actividad sexual se reduce drásticamente con la edad, se sabe que es frecuente en pacientes con edades en torno a los 70 años, donde más del 70% de los individuos tiene relaciones ocasionales y hasta el 30% las tiene semanalmente o con más frecuencia.

La disfunción eréctil es la disfunción sexual más frecuente tras cualquiera de las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata. La disfunción eréctil de novo no es exclusiva como secuela de una prostatectomía radical, sino que también es frecuente tras radioterapia externa o braquiterapia, con una incidencia del 34% y del 57% tras el primer y quinto año respectivamente tras finalizar el tratamiento radioterápico. Estos datos no exactos ya que son pocos los estudios observacionales que emplean cuestionarios validados como el IIEF o el SHIM para definir la disfunción eréctil, no se suelen evaluar las comorbilidades asociadas (fundamentalmente cardiovasculares) que condicionan una mayor sensibilidad a la radioterapia y no se suele registrar el uso de medicación para mejorar la función eréctil.

A grandes rasgos, se puede afirmar que la radioterapia ofrece una mejor función eréctil y sexual a corto y a medio plazo en comparación con la cirugía. Sin embargo, la evidencia proviene de series prospectivas longitudinales (cohortes poblacionales) o de comparaciones no randomizadas, como los estudios PCOS, ProCESS o CEASAR, donde los pacientes que reciben radioterapia suelen ser más añosos, con una peor función eréctil basal y con mayor número de comorbilidades. El estudio ProtecT es el único estudio randomizado que comparó vigilancia activa, prostatectomía radical y radioterapia en un total de 1643 pacientes con cáncer de próstata. En este estudio se observó un efecto deletéreo en la función eréctil en los 3 grupos tras el tratamiento, siendo más acusado en el grupo sometido a prostatectomía radical frente al que recibió radioterapia, sin embargo, esta diferencia tendió a ser más discreta con el paso del tiempo, siendo poco relevante a los 5 años de seguimiento.

La disfunción eréctil tras radioterapia tiene un origen vascular. Los estudios histológicos en modelo animal demuestran un aumento de la apoptosis de las células musculares lisas cavernosas, un aumento de los depósitos de colágeno y un engrosamiento de la íntima de la pared de las arteriolas cavernosas, que incluso llegan trombosarse con el tiempo. Por otra parte, estudios en humanos mediante cavernosotomía y cavernosografía observaron datos de insuficiencia arterial en un 75% de los pacientes tratados con radioterapia. Conocer la fisiopatología ayuda a la hora de intentar preservar la función eréctil.

La región crítica a respetar durante el tratamiento es la porción más próxima del bulbo esponjoso uretral, zona de entrada de las arterias pudendas internas a ambos cuerpos cavernosos, en íntima relación con el ápex prostático. Protocolos de reducción de dosis y de planificación previa mediante angio-resonancia han demostrado reducir las tasas de disfunción eréctil de novo. A día de hoy, la evidencia no apoya ninguna modalidad de radioterapia sobre otra a la hora de ofertar una mayor preservación de la función eréctil. La recomendación general es intentar perfeccionar al máximo la técnica que suele emplear en aras de reducir la dosis de radiación en la región crítica anteriormente mencionada.

Ante un paciente con disfunción eréctil siempre se deben registrar las comorbilidades asociadas, presentes en más de un 60% de los casos, realizar una exploración general y urogenital, y solicitar una analítica con perfil glucémico, lipídico y hormonal. La aplicación de cuestionarios, como el IIEF o el SHIM es recomendable. Una vez confirmado el diagnóstico puede iniciarse el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE5), tales como el sildenafil, vardenafil, tadalafil o avanafil.

En pacientes radiados, la tasa de respuesta se estima del 70 al 91%. A la hora de prescribir estos fármacos, es necesario conocer su farmacocinética. La gran mayoría de ellos requiere su toma al menos 1 hora antes de la relación sexual, con el estómago vacío y recibir un estímulo sexual adecuado. En casos donde la respuesta no sea satisfactoria, dar unas instrucciones claras y entendibles ha demostrado rescatar a más de la mitad de los pacientes. En relación a la elección entre uno u otro IPDE5, hasta la fecha, no hay datos de estudios multicéntricos a doble o triple ciego que comparen la eficacia o las preferencias de los pacientes entre ellos. La elección depende de la frecuencia de relaciones sexuales y de la experiencia personal de cada paciente. Los datos son muy limitados en relación a que un cambio del IPDE5 suponga un beneficio. Estas diferencias pueden deberse a las propias diferencias en la farmacocinética entre los distintos IPDE5.

La terapia de combinación de un IPDE5 con el alprostadil intrauretral es una maniobra útil en pacientes con respuesta insuficiente a IPDE5. Esta maniobra supone un 72% de tasa de rescate de los pacientes no respondedores. La combinación resulta efectiva por el mecanismo sinérgico entre ambos fármacos, ya que el alprostadil actúa por la vía del AMPc y los IPDE5 por la vía del GMPc, ambos induciendo independientemente el descenso del calcio intracelular, dando lugar a una mayor relajación del músculo liso del pene y con ello una mejor erección. La escasa invasividad del tratamiento intrauretral lo convierte en una opción de tratamiento atractiva. Aun así, es probable que el tratamiento combinado no sea efectivo y deban considerarse otras opciones más invasivas, pero más efectivas. Los dispositivos de vacío consiguen una erección mediante el llenado del pene con sangre venosa que es mantenida con la colocación de una banda constrictora en la base del pene. Su eficacia es superior al 90%, sin embargo, es un tratamiento incómodo sujeto a

complicaciones leves pero frecuentes como dolor, equimosis cutánea o hematomas. Las inyecciones intracavernosas de alprostadil son un tratamiento con una efectividad de más del 70%, pero la ansiedad que puede generar autoinyectarse y el dolor hacen que más del 70% de los pacientes abandonen el tratamiento tras los primeros meses de uso, incluso resultado efectivo para conseguir una erección. Como última opción se encuentran las prótesis de pene que se implantan dentro de los cuerpos cavernosos mediante una cirugía relativamente sencilla. Existen 2 tipos de prótesis, las maleables y las hidráulicas. Los dispositivos semirrígidos disponen de un núcleo maleable (de acero o plata) pero rígido, recubierto de silicona. Los dispositivos hidráulicos tienen 3 componentes, 2 cilindros que se implantan dentro de cada cuerpo cavernoso, una bomba que se coloca dentro del escroto y un reservorio que se coloca a nivel paravesical a través del anillo inguinal interno. La satisfacción tras el implante es sumamente alta, pese a ello, suele ser frecuente la queja del acortamiento peneano, ya que la capacidad de expansión en longitud de estos dispositivos es limitada. En el contexto de pacientes que han recibido radioterapia, puede existir una mayor dificultad a la hora de implantar el reservorio a nivel pélvico pero la tasa de complicaciones (lesión vascular por una disección más compleja o infección del dispositivo) no se ha visto aumentada.

Además de la disfunción eréctil, tanto posterior a la prostatectomía radical como posterior a la radioterapia, se suelen producir otros efectos adversos sexuales que generalmente son olvidados. Las disfunciones orgásmicas se presentan hasta en el 80% de los pacientes, con alteración de la percepción orgásmica, dolor, climacturia (incontinencia urinaria asociada al momento del orgasmo) o ausencia de eyaculación. Alrededor de un 25% de los pacientes refiere cambios sensitivos en el pene, entre un 40 y 55% refiere un cierto acortamiento en la longitud del mismo y en torno al 15% alguna deformidad asociada o incurvación.

Otra opción de tratamiento del cáncer de próstata es el bloqueo androgénico o la terapia de privación androgénica, que puede emplearse en combinación con la radioterapia o en fases más avanzadas de la enfermedad. La terapia de privación androgénica consiste en eliminar de la ecuación a la testosterona, principal estímulo de replicación y proliferación de la célula neoplásica prostática. La testosterona tiene un papel fundamental en toda la fisiología sexual masculina, con un efecto central a nivel neurológico (perfusión cerebral) y periférico a nivel vascular (tono simpático, expresión de PDE5, vía del óxido nítrico). El bloqueo androgénico genera un gran impacto a nivel sexual, mediante un efecto directo, produciendo baja libido y disfunción eréctil, pero también mediante un efecto indirecto, ya que genera cambios corporales significativos (aumento de tejido adiposo, ginecomastia, pérdida de masa muscular, sofocos, retracción genital) y cambios en el estado de ánimo (astenia, depresión).

Sin duda, el descenso de la libido es el efecto más comúnmente observado.

Con el objetivo de minimizar estos efectos secundarios sexuales se ha propuesto llevar a cabo una deprivación androgénica intermitente, y no continua o permanente. Aunque en los distintos estudios publicados se observara una cierta tendencia a la mejoría tanto de la disminución de la libido como de la disfunción eréctil, la evidencia no apoya suficientemente esta intermitencia. Sin embargo, podemos asegurar que son maniobras seguras desde el punto de vista oncológico, sin diferencias ni la supervivencia ni en el tiempo hasta la progresión. En estos pacientes el manejo debe ser fundamentalmente educacional y sexológico. Las parejas deben estar informadas sobre los cambios que se esperan con el tratamiento. Pese al gran impacto que supone el bloqueo hormonal, determinadas funciones de la esfera sexual se mantienen, como la capacidad orgásmica. Un programa educacional adecuado, descentralizando la penetración de la relación sexual, permite mantener una actividad sexual satisfactoria, siempre favoreciendo la comunicación abierta entre profesional y paciente, y, fundamentalmente, entre los 2 miembros de la pareja.

La vida sexual de los pacientes con cáncer de próstata, de un modo u otro, siempre se ve afectada. Oncólogos, Oncólogos Radioterapeutas y Urólogos deben ser conscientes de estos efectos y mostrar una actitud proactiva para que estos temas sean abordados en consulta y convenientemente tratados. Es fundamental disponer de un equipo multidisciplinar de referencia, con andrólogos, psicólogos y enfermería especializada, para manejar los casos más complejos y refractarios a las maniobras terapéuticas más básicas. La excelente tasa de supervivencia tras las distintas opciones de tratamiento hace que los pacientes con cáncer de próstata demanden con frecuencia una solución a estos problemas sexuales con el paso del tiempo, en su búsqueda natural de una calidad de vida plena.

Salud Psico-Emocional

Dña. Carmen Yélamos Agua

Psicóloga Especialista en Psicología Clínica. Experta en Psico-Oncología y Cuidados Paliativos. Responsable de Psico-Oncología (AECC). Madrid

El cáncer de próstata y los tratamientos oncológicos producen alteraciones en la calidad de vida de las personas que se enfrentan a dicho diagnóstico. Es una enfermedad que afecta a los diferentes ámbitos de la vida del paciente tanto físico como psicológico, social, laboral...

Aunque el tratamiento del cáncer de próstata es el objetivo clínico primario, asegurar la mejor calidad de vida posible durante y después del mismo es siempre necesario. Por ello, el bienestar psicológico y emocional es un componente clave a contemplar a la hora de abordar la patología oncológica. Sin embargo, y pese a los avances

producidos en este campo, sigue siendo una de las “necesidades insatisfechas”¹. comúnmente informadas por los pacientes y supervivientes de cáncer y que exige un abordaje desde la oncología, que no siempre se realiza dada la insuficiente cobertura por parte del Sistema Nacional de Salud².

¿Por qué es importante? Visibilidad versus Invisibilidad del bienestar psicológico en los pacientes con cáncer de próstata

A pesar de la invisibilidad que se observa en el abordaje de la problemática psicológica derivada del cáncer de próstata, es una cuestión completamente visible cuando se señalan las siguientes variables claves³:

- El cáncer y los tratamientos oncológicos (efectos secundarios, secuelas y discapacidades asociadas) afectan psicológicamente al paciente. El cáncer es un evento estresante que deja al hombre en un riesgo potencial de desajuste emocional ante la presencia de incertidumbre, pérdida de control, temor ante la percepción de amenaza de muerte, inseguridad...
- Enfermedad que afecta a los hombres que en general, son más reacios a admitir malestar psicológico y utilizan menos los servicios de salud y atención psicológica que las mujeres.
- Enfermedad asociada a envejecimiento. El 85% de los diagnósticos se produce a partir de los 65 años. También la edad está relacionada con un menor uso de los recursos de atención psicológica.
- Enfermedad vinculada a la sexualidad. La alteración de la sexualidad es una de las principales secuelas y un motivo de preocupación para los pacientes/parejas. El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres.
- Efectos adversos de los tratamientos. La deprivación androgénica conlleva un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes que con frecuencia afecta a la función sexual de manera permanente o transitoria. Dependiendo del diagnóstico y tratamientos, el porcentaje de disfunciones

¹ Yélamos Agua, C. El impacto del diagnóstico y del tratamiento oncológico en la sexualidad de las personas con cáncer. Recomendaciones para la práctica clínica. Rev Cancer 2020;34(4): 193-202.

² Echarte Ventura, A; Fuster, E; Roda, F; Velasco Trujillo, A. Estudio sobre la atención psicológica en cáncer en el Sistema Nacional de Salud en España. 2019. https://observatorio.contraelcancer.es/sites/default/files/informes/Atencion_psicologica_SN_S_Espa%C3%B1a.pdf. doi:10.5281/zenodo.2556827 fatcat:hj7uua7i3ndf7kkmmobr6nt66i

³ Bondil, P. A Comprehensive Guideline on Sexual Care in Case of Cancer. In: Reisman Y, Gianotten WL (eds.). Cancer, intimacy and sexuality: a practical approach. New York: Springer; 2017: 37-47.

sexuales en el hombre durante el cáncer de próstata puede ser muy alto (35-85%), hasta alcanzar el 100 % con algunas modalidades terapéuticas⁴.

- La gran mayoría de los/las pacientes tiene pareja, por lo que la problemática sexual cuando uno de los miembros está afectado tiene un efecto multiplicador.

Necesidades psicológicas en los pacientes derivadas del diagnóstico de cáncer de próstata

Las principales necesidades psicológicas de los pacientes con cáncer de próstata durante el proceso de enfermedad se centran en:

- **Información y comunicación.** Permite tener cierto control sobre el proceso de enfermedad y tratamiento, influyendo de forma positiva en el afrontamiento de la enfermedad y en la toma de decisiones sobre su atención médica. La literatura nos muestra que no todos los pacientes encuentran ayuda en el proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento y en el afrontamiento del malestar psicológico durante la enfermedad⁵.
- **Gestión emocional.** El diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata pueden generar una amplia gama de emociones, como miedo, ansiedad, tristeza y depresión. Los hombres sometidos a bloqueo androgénico presentan mayor prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en comparación con aquellos que no recibían esta terapia⁶. La literatura muestra una asociación significativa entre el bloqueo androgénico y la depresión en hombres con cáncer de próstata⁷ así como mayor riesgo de suicidio⁸.

Es importante que los hombres reciban apoyo emocional para hacer frente a la problemática psicológica derivada del proceso de enfermedad y tratamiento. Aproximadamente 1/3 pacientes presenta necesidad de información y gestión de la incertidumbre. La mitad de los pacientes habrían

⁴ Schavelzon, J. Desadaptación afectiva, sexualidad y cáncer. En: Schavelzon J (ed). *Psique*. Buenos Aires: Científica Interamericana; 1992.258-74

⁵ Schover, L.R.; Fouladi, R.T.; Warneke, C.L.; Neese, L.; Klein, E.A.; Zippe, C.; Kupelian, P.A. The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Dec 1;95(11):2397-407. doi: 10.1002/cncr.10970. PMID: 12436448.

⁶ Sharifi, N.; Gulley, J.; Dahut, W. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294: 238 - 44

⁷ Shahinian, V.B.; Kuo, Y.F.; Freeman, J.L.; Goodwin, J.S. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med* 2006;166: 465-71.

⁸ Llorente, M.D.; Burke, M.; Gregory, G.R.; Bosworth, H.B. Prostate cancer: A significant risk factor for late-life suicide. *Ame J Geriatr Psychiatry* 2005;13:195-201.

accedido al servicio de psicooncología en caso de habérselo ofrecido o haber sido informados de este recurso⁹.

- **Manejo del estrés:** El bloqueo androgénico puede tener efectos secundarios como fatiga, disminución de la libido, cambios en el estado de ánimo y disminución de la masa muscular. Estos cambios pueden generar un estrés adicional en el paciente con cáncer.
- **Sexualidad y relaciones de pareja:** El bloqueo androgénico puede tener un impacto en la sexualidad, como la disminución de la libido, la dificultad para mantener una erección, etc. Es importante abordar estas preocupaciones y explorar opciones para mantener una vida sexual y de pareja satisfactoria.
- **Autoestima e imagen corporal:** Los cambios físicos asociados con el cáncer de próstata y el bloqueo androgénico, como la pérdida de cabello, el aumento de peso o la disminución de la masa muscular, pueden afectar la autoestima y la imagen corporal de los hombres.

El bloqueo androgénico puede tener efectos físicos, como la pérdida de cabello, el aumento de peso y los cambios en la composición corporal, que pueden afectar la imagen corporal y la autoestima de los hombres. En este sentido, Letho et al¹⁰ ya mostraron que los hombres sometidos a bloqueo androgénico experimentan una disminución de la autoestima relacionada con la apariencia y la imagen corporal. Dichas alteraciones del autoconcepto y autoestima permanecen durante la supervivencia.

- **Apoyo social:** Contar con un sistema de apoyo sólido, que incluya a familiares, amigos o grupos de apoyo de personas que hayan pasado por experiencias similares, puede brindar un valioso respaldo emocional.

Screening y evaluación de la problemática psicológica

El estado psicológico del paciente es fundamental para valorar la vulnerabilidad al cáncer, la reacción al tratamiento y el progreso de la enfermedad. Habitualmente la literatura se ha centrado en la incontinencia, la presencia de dolor y en la problemática sexual como variables clave en relación con la calidad de vida en los hombres con cáncer de próstata. El efecto de los tratamientos oncológicos sobre el bienestar psicológico ha sido menos estudiado y debe ser un factor importante a considerar en la selección de los tratamientos.

⁹ Lintz, K.; Moynihan, C.; Steginga, S.; Norman, A.; Eeles, R.; Huddart, R. et al. Prostate cancer patients' support and psychological care needs: Survey from a non-surgical oncology clinic. *Psychooncology* 2003;12:769-83. Doi:10.1002/pon.702.

¹⁰ Lehto, US., Tenhola, H., Taari, K. et al. Patients' perceptions of the negative effects following different prostate cancer treatments and the impact on psychological well-being: a nationwide survey. *Br J Cancer* 116, 864-873 (2017). <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.30>

La atención al paciente con cáncer de próstata debería contemplar siempre los siguientes criterios:

- **Identificación del distrés o malestar psicológico.** El screening y evaluación de la problemática psicológica debe plantearse en las consultas de oncología de forma rutinaria, sistemática e individualizada. Para ello son útiles preguntas sencillas y abiertas: “¿Cómo te encuentras? ¿Qué tal estás llevando tu enfermedad? ¿Qué es lo que te ha preocupado especialmente durante el último mes?” o más directivas, incluyendo ítems directos o indirectos: “Desde que has empezado con la medicación, ¿has notado algún cambio en tu estado de ánimo?” “Con frecuencia algunos pacientes me comentan que, como consecuencia de la enfermedad y de los tratamientos, han notado una pérdida de interés por el sexo, ¿has notado algo similar?”, Incluyendo ítems que puedan completar la información, tales como “presencia de dolor durante la relación sexual”, “dificultad para la excitación o el orgasmo” ...

El uso de herramientas validadas y estandarizadas puede ayudar a identificar la presencia y la gravedad de estos síntomas tales como el Termómetro de distrés (DT), escala visual analógica que evalúa el distrés del paciente o la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), cuestionario de autoinforme diseñado para detectar síntomas de ansiedad y depresión hospitalaria.

- A partir de dicha detección del distrés, se contempla el **Acompañamiento y Derivación a los servicios especializados de Psicooncología** (internos/externos) para abordar la problemática detectada y ofrecer el tratamiento más adecuado al paciente. Las áreas clave de evaluación son:
 - **Síntomas de ansiedad y depresión:** Evaluar la presencia y la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión.
 - **Estrés y afrontamiento:** Evaluar los niveles de estrés y los mecanismos de afrontamiento utilizados por el paciente para hacer frente a la enfermedad.
 - **Calidad de vida general:** Evaluar el impacto del cáncer de próstata y su tratamiento en la calidad de vida general del paciente.
 - **Funcionamiento sexual y calidad de vida relacionada con la sexualidad:** Evaluar el impacto del bloqueo androgénico y del cáncer de próstata en la función sexual y la calidad de vida relacionada con la sexualidad.

Intervención psicológica

Tras dicha evaluación, nunca es demasiado pronto para proporcionar información y orientación sobre las consecuencias del cáncer y los tratamientos. En este sentido, el abordaje de la problemática psicológica y sexual de las personas afectadas por cáncer de próstata en el servicio de oncología tiene claros beneficios:



En líneas generales, es destacable que pese a solicitar con menos frecuencia atención psicológica, los hombres se benefician más de los efectos terapéuticos de las intervenciones psicológicas que las mujeres¹¹. Asimismo, también se ha observado mayor beneficio ante menor autoestima y autoeficacia y mayor sintomatología depresiva.

La intervención psicológica en cáncer de próstata puede basarse en los siguientes enfoques terapéuticos:

- **Terapia individual.** La **terapia cognitivo-conductual** y las **terapias de tercera generación** proporcionan un espacio seguro para que los pacientes expresen sus preocupaciones, emociones y experiencias relacionadas con el cáncer de próstata y el bloqueo androgénico¹². El terapeuta brinda apoyo emocional, validación y orientación, ayudando al paciente a desarrollar estrategias de aceptación, afrontamiento y a mejorar su bienestar psicológico. Esta terapia

¹¹ Steginga, S.K.; Occhipinti, S.; Dunn, J.; Gardiner, R.A.; Heathcote, P., Yaxley, J. The supportive care needs of men with prostate cancer (2000). *Psychooncology* 2001. Jan-Feb;10(1):66-75.

¹² Carlson, L.E. & Bultz, B.D. Efficacy and medical cost offset of psychosocial interventions in cancer care: making the case for economic analyses. *Psycho-Oncology* 2008. 17(5): 466-476.

puede ayudar a manejar la ansiedad, la depresión, el estrés y mejorar la calidad de vida¹³.

- **Terapia grupal**

- Programas de **psicoeducación y autocuidado**, dirigidos tanto al paciente como a sus parejas.
- **Grupos de apoyo.** La participación en grupos de apoyo o terapia de grupo puede ser beneficiosa para los pacientes, ya que brinda un entorno de apoyo social y comprensión. Los grupos permiten compartir experiencias, aprender de otros pacientes y recibir apoyo emocional de individuos que están pasando por situaciones similares¹⁴.
- **Terapia de pareja y terapia sexual.** Ayuda a abordar problemas de disfunción eréctil, alteraciones en la libido y la comunicación sexual con la pareja¹⁵.

Impacto en la imagen corporal y la autoestima: ¿Preguntamos a los pacientes qué tal lo llevan? ¿Debemos hablar de ello? Sí, sin duda

En este contexto no podemos olvidar en nuestra intervención como profesionales de la oncología con los pacientes de cáncer de próstata y sus parejas:

1. Crear un contexto de comunicación grato y de confianza.
2. Animar al paciente a comunicar las cuestiones que le preocupen
3. Identificar precozmente el malestar emocional o distrés.
4. Hablar con el paciente y su pareja sobre el impacto psicológico de la enfermedad desde el inicio. Buscar espacios para hablar con el paciente a solas
5. Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su pareja: preocupaciones, cambios percibidos y nuevas necesidades

¹³ Chambers, S.K.; Pinnock, C.; Lepore, S.J.; Hughes, S.; O'Connell, D.L.; Aitken, J., ... & Dunn, J. A systematic review of psychosocial interventions for men with prostate cancer and their partners. *Patient Education and Counseling* 2013. 92(2): 135-150.

¹⁴ Helgeson, V.S., Cohen, S. & Fritz, H.L. Supportive and unsupportive social interactions in relation to psychosocial adjustment among individuals with cancer. *Journal of Social and Personal Relationships* 2000. 17(6): 843-861.

¹⁵ Schover, L.R. *Sexuality and fertility after cancer*. 2008, Wiley-Blackwell

6. Informar y derivar al paciente a los recursos especializados para abordar la problemática presentada. Abordar no solo la disfunción eréctil, sino también cualquier problemática psicológica que pueda ser motivo de preocupación.
7. Realizar un enfoque e intervención con un equipo interdisciplinar ya que el impacto del cáncer de próstata es multidimensional: oncología, urología, psicología, sexología, fisioterapia...
8. Mantener expectativas realistas y ajustarlas continuamente durante el tratamiento y supervivencia. La edad, comorbilidades, función sexual previa, relación de pareja y otros factores personales pueden impactar en el plan terapéutico y en la recuperación de la función sexual.
9. Ofrecer recursos de salud para mejorar la problemática derivada de las alteraciones de la imagen corporal.
10. Ser proactivo. No esperar a que el paciente plantee problemas psicológicos. Es frecuente observar mayores barreras en la comunicación en los profesionales que en los propios pacientes.

Los equipos de oncología necesitan abordar, orientar y aconsejar sobre la calidad de vida y el bienestar psicológico durante el proceso de enfermedad del paciente con cáncer. Es necesario abordar de forma temprana en consulta todas aquellas dudas y preocupaciones que pueda manifestar el paciente. Por otra parte, durante y después del tratamiento debe incluirse información adicional sobre la salud emocional y sexual y la posibilidad de derivar a servicios especializados de atención y soporte psicológico, farmacológico, etc. que pueda mitigar la problemática resultante y mejorar la calidad de vida del paciente.



SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGÍA

**ARCHIVOS ANDALUCES DE CANCEROLOGÍA
VOLUMEN 16. EDICIÓN ESPECIAL 2023**