

Proyecto

MARSENSE

MAnejo del caRcinoma de
próstata hormono-SENSible
en España

COORDINADORES DEL ESTUDIO

Dr. Jesús Moreno Sierra

Jefe de Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dr. Juan Gómez Rivas

Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid



© Saned 2022

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.
gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall, 60, 1ª. Planta. 28020 Madrid.
Tel.: 91 749 95 00

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2º, 2ª. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.
Tel.: 93 320 93 30

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	5
1.1. Introducción	5
1.2. Justificación.....	5
1.3. Objetivos	6
2. MATERIAL Y MÉTODOS	6
3. GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	6
4. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	6
5. RESULTADOS	9
5.1. Guías de tratamiento, según tipo de paciente y riesgo.....	9
5.2. Diagnóstico del cáncer de próstata	10
5.3. Manejo terapéutico del cáncer de próstata hormono-sensible.	11
6. DISCUSIÓN	21
7. CONCLUSIONES.....	24
8. BIBLIOGRAFÍA.....	24

TÍTULO:

MAnejo del caRcinoma de próstata hormono-SENSible en España. Proyecto MARSENSE

COORDINADORES:**Dr. Jesús Moreno Sierra**

Jefe de Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dr. Juan Gómez Rivas

Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

AGRADECIMIENTOS:

A Casen Recordati por el patrocinio de la sección Investigación en Sistemas de Salud de la revista El Médico y El Médico Interactivo.

1. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1.1. Introducción

El cáncer de próstata es el segundo más frecuente en los hombres a nivel mundial¹ y se estima que doblará en los próximos 20 años². Dejando aparte los factores genéticos, la dieta y la edad, ligados al incremento de la esperanza de vida, son factores de riesgo a destacar³.

El cribado actual de cáncer de próstata se basa en la edad, tacto rectal y PSA, aunque esta estrategia está cambiando por una estrategia de detección temprana que incluye otros parámetros clínicos incluidos en calculadoras de riesgo^{4,5} y la realización de una resonancia magnética multiparamétrica previa a la biopsia prostática⁶⁻⁸.

El cáncer de próstata ha sido reconocido como una enfermedad andrógeno - sensible desde la investigación de Huggins y Hodge en 1941. La administración de testosterona aumenta el crecimiento prostático en modelos de animales. Además, la castración de los pacientes reduce de forma importante los niveles de testosterona resultando en regresión de la enfermedad avanzada. Gracias a estos hallazgos, recibieron el Premio Nobel en el año 1966. Este fue el inicio del desarrollo de la terapia supresora de andrógenos (ADT por sus siglas en inglés) como tratamiento para pacientes con cáncer de próstata.

Los testículos producen el 90-95% de los andrógenos circulantes, aunque las glándulas suprarrenales, así como las células malignas prostáticas, pueden también producir una cantidad considerable¹⁰. A menudo, reducir los niveles de andrógenos provoca que se reduzca el tamaño del cáncer o que crezca más lentamente por un tiempo¹¹.

La terapia hormonal es el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de próstata metastásico. En la enfermedad localizada, está indicada en monoterapia sólo en aquellos pacientes no dispuestos o no disponibles para recibir cualquier forma de tratamiento local si tienen un PSA – DT < 12 meses, y no presentan un PSA > 50 ng/mL, un tumor pobremente diferenciado o síntomas molestos relacionados con enfermedad localizada. En algunos casos tras la recidiva, después del tratamiento con cirugía o radioterapia.

En la práctica clínica, el uso de agonistas GnRH es el tratamiento de elección para alcanzar niveles de castración¹². Los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), se inyectan como implantes pequeños debajo de la piel en formulaciones “depot”. Dependiendo del medicamento usado, pueden administrarse desde una vez al mes, trimestrales o semestrales^{13,14}. La posibilidad de aplicar el tratamiento de forma espaciada en el tiempo mejora la percepción del paciente con respecto a esta enfermedad. En los pacientes de cáncer de próstata, es muy importante mantener una buena calidad de vida, además de la supervivencia y el control de la enfermedad. Una administración semestral permite a los pacientes mantener su estilo de vida y reducir los niveles de ansiedad asociados a su aplicación.

1.2. Justificación

Debido a la alta prevalencia de esta patología en los hombres, es importante optimizar la práctica clínica, esto mejorará la calidad de vida de los pacientes y en último término revertirá en una disminución del consumo de servicios. Este proyecto pretende evaluar la situación actual como punto de partida para establecer objetivos de mejora y poder valorar su cumplimiento.

1.3. Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar el manejo del cáncer de próstata hormono-sensible en consultas de Urología y de Oncología radioterápica de España.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar cómo se realiza el diagnóstico del CPHS.
- Analizar las opciones terapéuticas utilizadas en CPHS.
- Estudiar los factores que comprometen la calidad de vida del paciente con CPHS en opinión de los clínicos que le tratan.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Proyecto de investigación en sistemas de salud, descriptivo, transversal, multicéntrico y no aleatorizado.

El comité científico del proyecto desarrolló un cuestionario *adecuado* para completar los objetivos del proyecto, el cual se alojó en una micropágina web en el que se encontraban todos los elementos de este.

El cuestionario estaba estructurado en 4 bloques: Datos del investigador (6 ítems) datos del centro (3 ítems), Datos de la consulta (4 ítems), diagnóstico del CPHS (2 ítems), manejo terapéutico del CPHS (14 ítems), seguimiento del paciente con CPHS (7 ítems) y factores que comprometen la calidad de vida del paciente con CPHS (2 ítems).

3. GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SAS versión 9.1.3 Service pack 3.

En primer lugar, se procedió a realizar un análisis descriptivo de los datos del estudio mediante la elaboración de tablas de frecuencias para las variables de tipo nominal y medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas. Se estimaron los intervalos de confianza al 95% (IC95%) en el caso de estas últimas.

4. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

En total participaron 743 especialistas, urólogos y oncólogos radioterapeutas, que ejercían su labor en todo el territorio nacional (**figura 1**). El 93% tenían nacionalidad española.

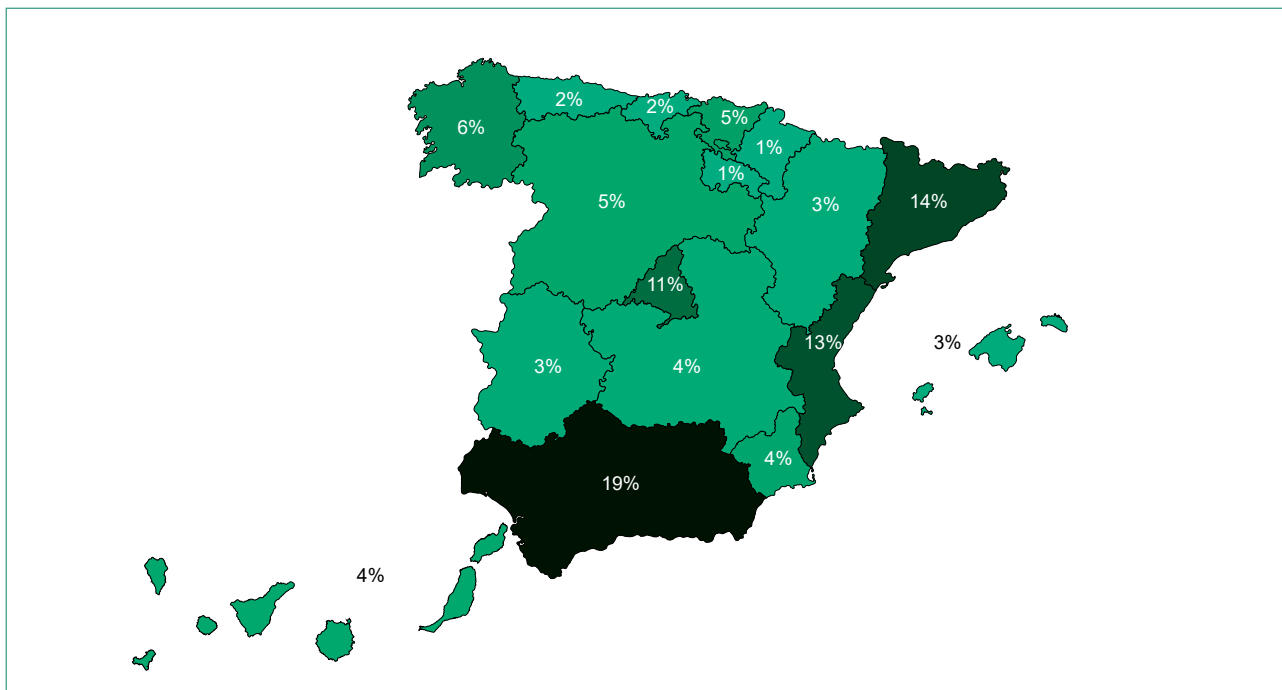


Figura 1. Porcentaje de participantes por comunidad autónoma. N = 743.

El 71% de los participantes eran hombres, la edad media fue de aproximadamente 44,3 (±10,3) años. La experiencia media fue de 13,7 (±10,1) años. El 75% de los encuestados había participado en alguna actividad de formación sobre cáncer de próstata en el último año, el 35% como profesor y el 86% como asistente.

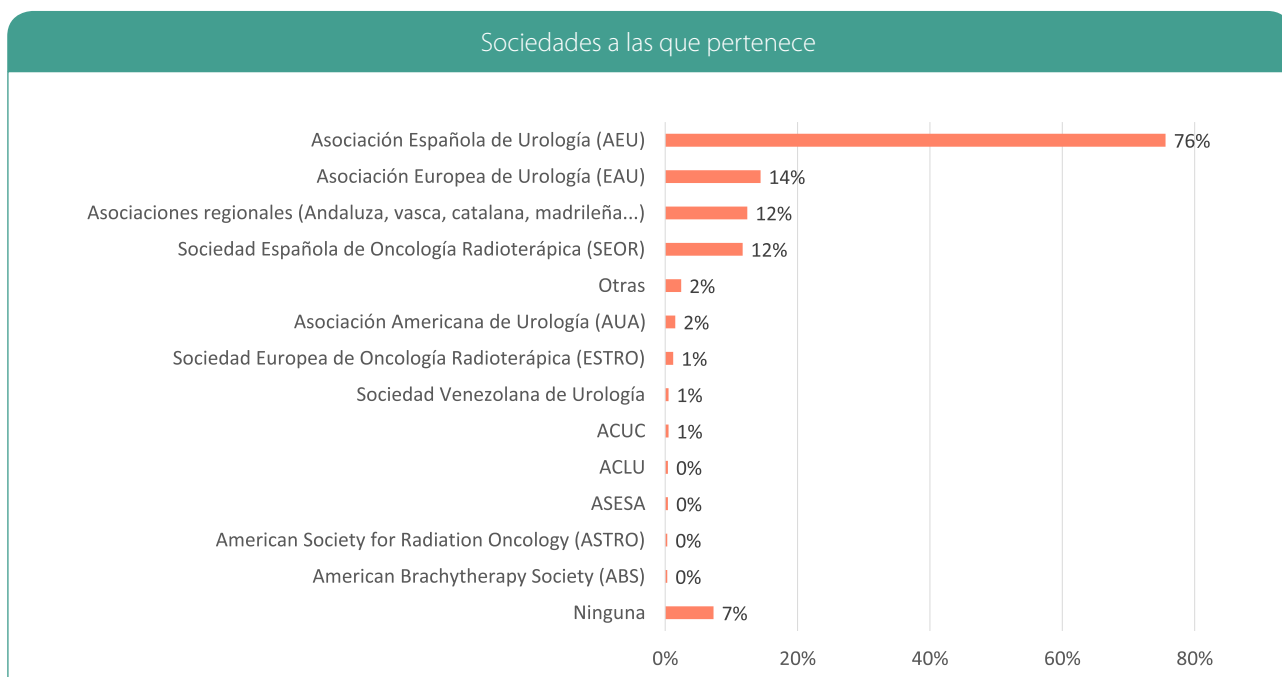


Figura 2. Porcentaje de participantes en función de las Sociedades Científicas a las que pertenecían. Multirrespuesta. N = 743.

El 93% de los participantes pertenecían a alguna sociedad, el 76% a la Asociación Española de Urología (figura 2). El 93% de los encuestados trabajaban en un hospital público (figura 3), el 66% de los cuales eran de tercer nivel (figura 4).

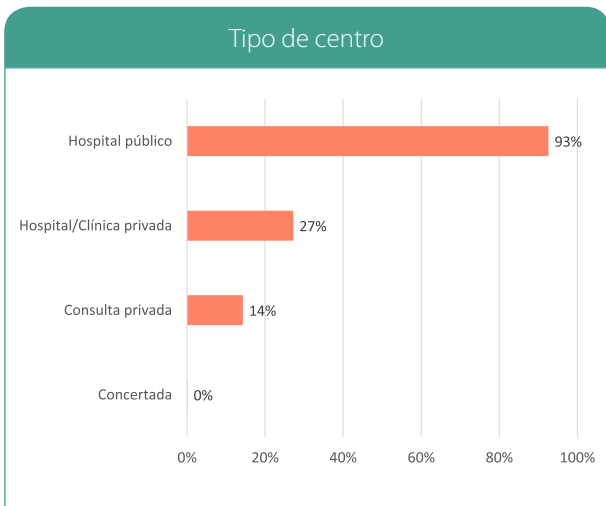


Figura 3. Porcentaje de participantes en función del tipo de centro en el que realizaba su labor asistencial. Multirrespuesta. N = 743.

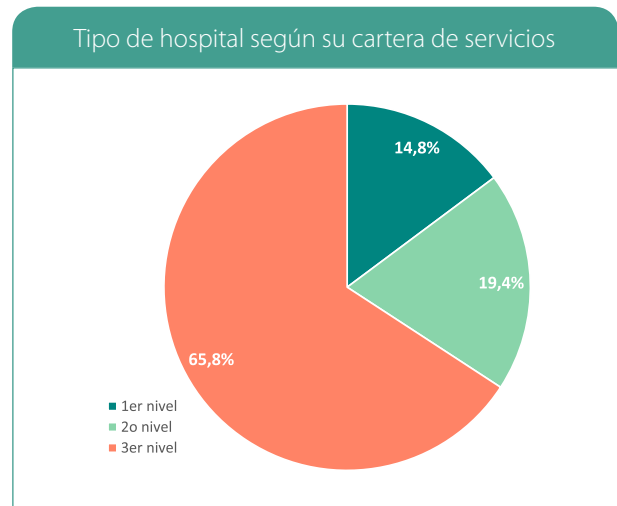


Figura 4. Porcentaje de participantes en función del nivel del hospital en el que realizaba su labor asistencial. N = 736.

En cuanto a la población de referencia en el 65% de los centros era de entre 100.001 y 500.000 habitantes (figura 5).

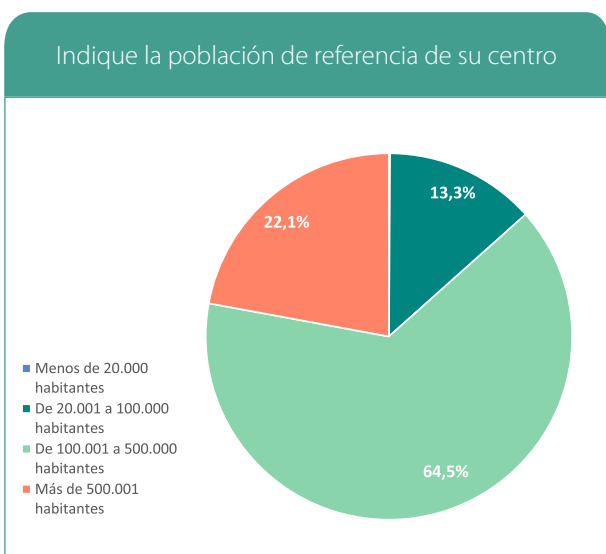


Figura 5. Porcentaje de participantes en función de la población de referencia de su centro. N = 743.

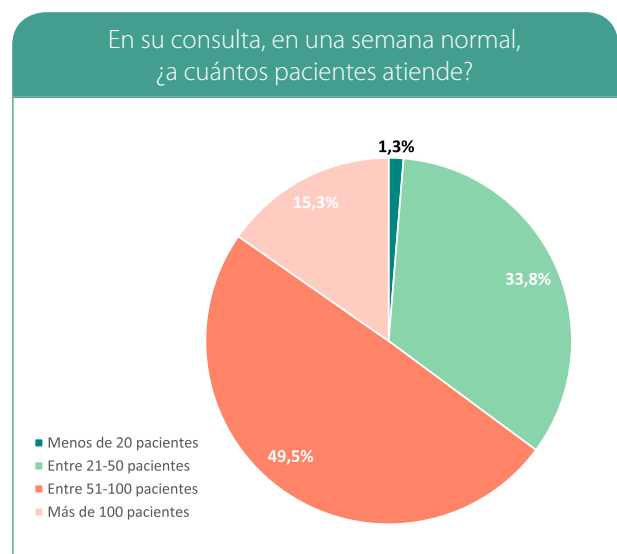


Figura 6. Porcentaje de participantes en función de los pacientes que atendía en una semana normal. N = 743.

El 50% de los participantes atendían en su consulta entre 51 y 100 pacientes en una semana normal (figura 6), de los cuales según la percepción del 46% de los encuestados, entre 11 y 20 presentaban CPHS (figura 7).

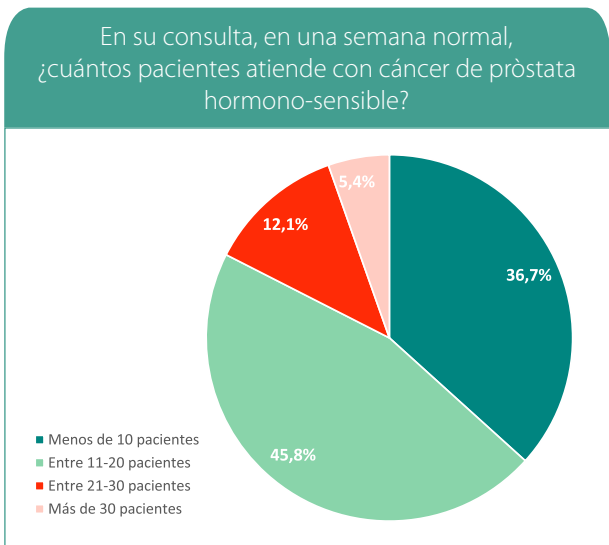


Figura 7. Porcentaje de participantes en función de los pacientes que en una semana normal atiende con CPHS. N = 743.

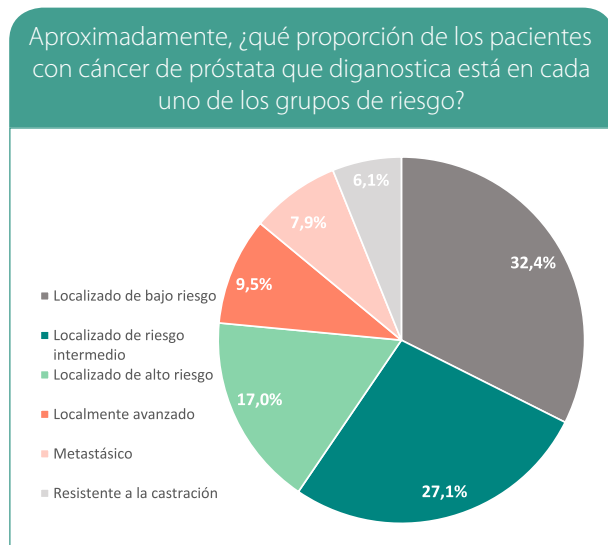


Figura 8. Porcentaje medio de pacientes en los distintos grupos de riesgo del cáncer de próstata en el momento del diagnóstico. N = 743.

En referencia al grupo de riesgo en que se encontraban los pacientes en el momento del diagnóstico, según la percepción de los participantes en el estudio, en media el 32% se encontraban en bajo riesgo y un 8% ya era metastásico (figura 8).

5. RESULTADOS

5.1. Guías de tratamiento, según tipo de paciente y riesgo

El 96% de los encuestados utilizaban las guías de tratamiento, el 83% de estos usaban la guía de la Asociación Europea de Urología (figura 9).

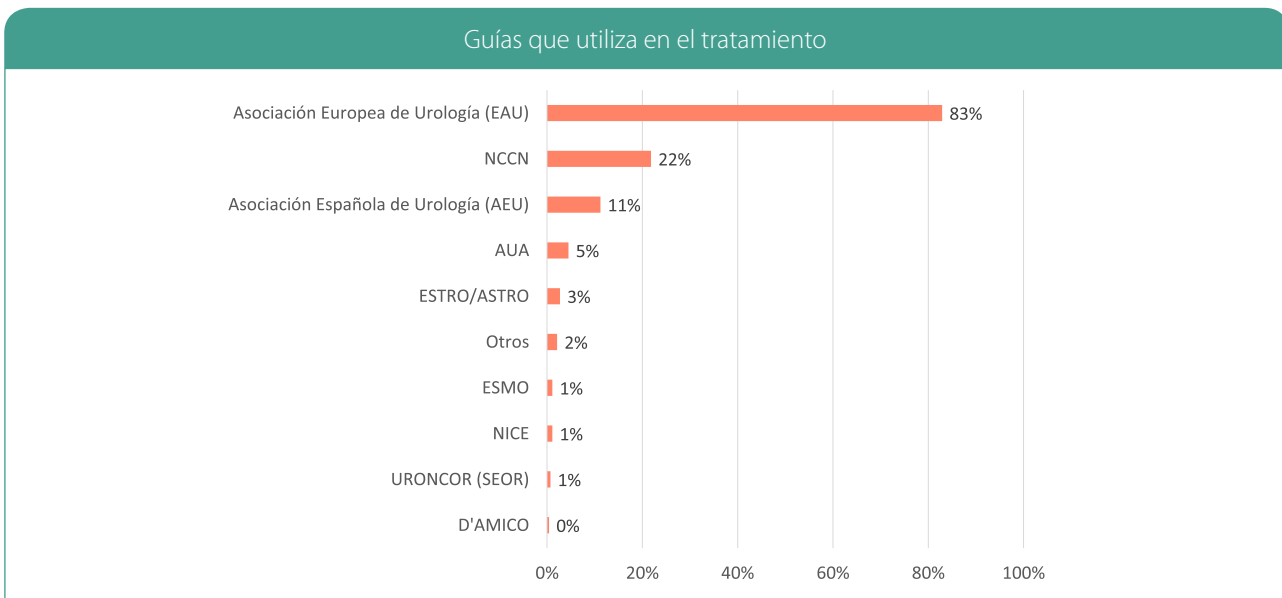


Figura 9. Porcentaje de participantes en función de las Guías de tratamiento que utilizan. Multirrespuesta. N = 712.

5.2. Diagnóstico del cáncer de próstata

El 72% de los panelistas utilizaban pruebas de cribado del cáncer de próstata a sus pacientes, de estos el 69% entre los 50 y los 70 años (**figura 10**).

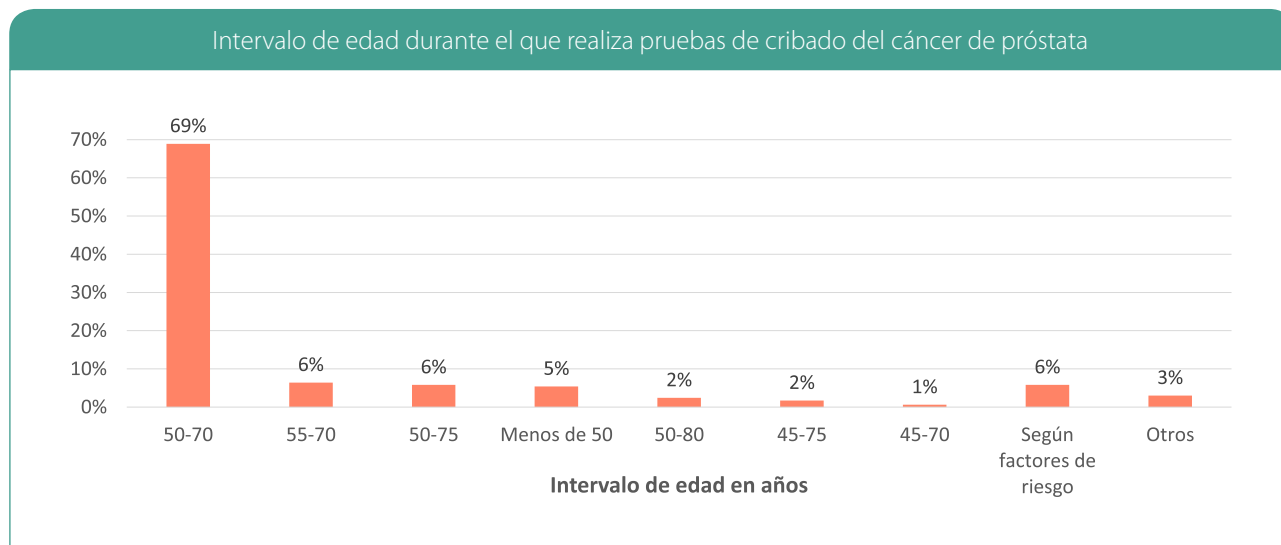


Figura 10. Porcentaje de participantes en función del intervalo en que realizaban cribado del CP. N = 534.

Se pidió a los participantes en el estudio que indicaran su grado de acuerdo con la frase: El cribado del cáncer de próstata reduce la mortalidad por cáncer de próstata a expensas de un sobrediagnóstico y un sobretratamiento por lo que no está recomendado. No se alcanzó consenso sobre aspecto, el acuerdo y el desacuerdo con la afirmación estuvieron prácticamente igualados (**figura 11**).

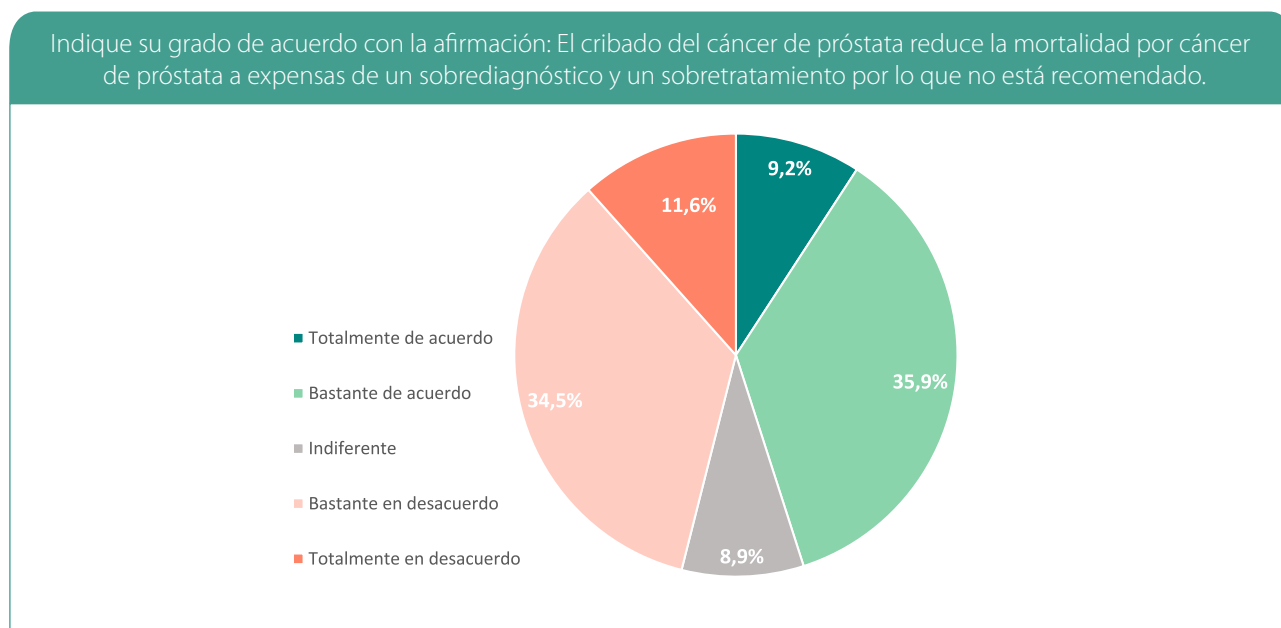


Figura 11. Porcentaje de participantes en función de su grado de acuerdo con la afirmación. N = 743.

5.3. Manejo terapéutico del cáncer de próstata hormono-sensible

Los análogos de la LHRH eran la terapia hormonal más utilizada por los participantes en el estudio (97%) seguida de los antiandrógenos (87%) (figura 12).

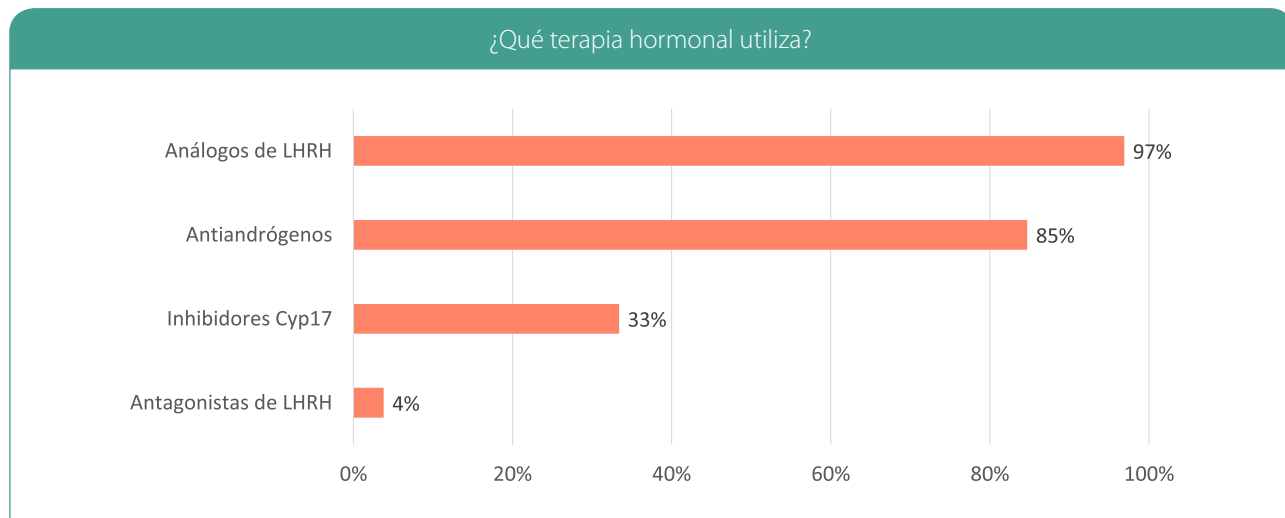


Figura 12. Porcentaje de participantes en función de la terapia hormonal que utilizaba. Multirresposta. N = 743.

En caso de recidiva bioquímica tras tratamiento con intención curativa prácticamente la totalidad de los participantes disponían de TC y G-ósea (98%) y PET colina (89%) (figura 13).

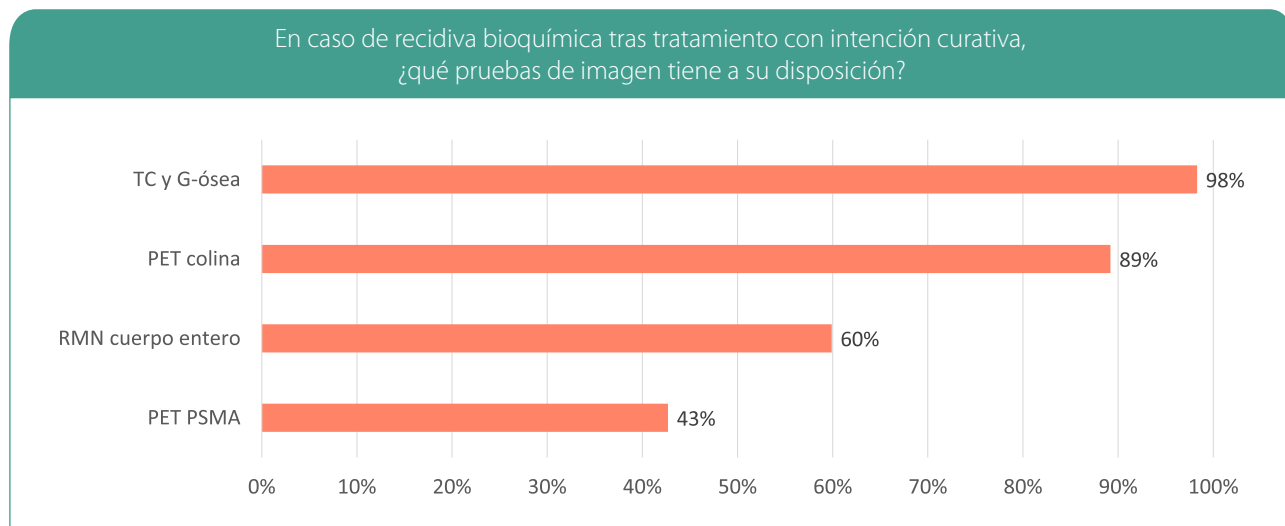


Figura 13. Porcentaje de participantes en función de las pruebas de imagen de las que disponía. Multirresposta. N = 743.

Se preguntó a los participantes cual sería el tratamiento que prescribirían en caso de diagnóstico de recidiva local, el 47% respondieron que radioterapia y un 45% añadirían a la radioterapia terapia hormonal (figura 14).

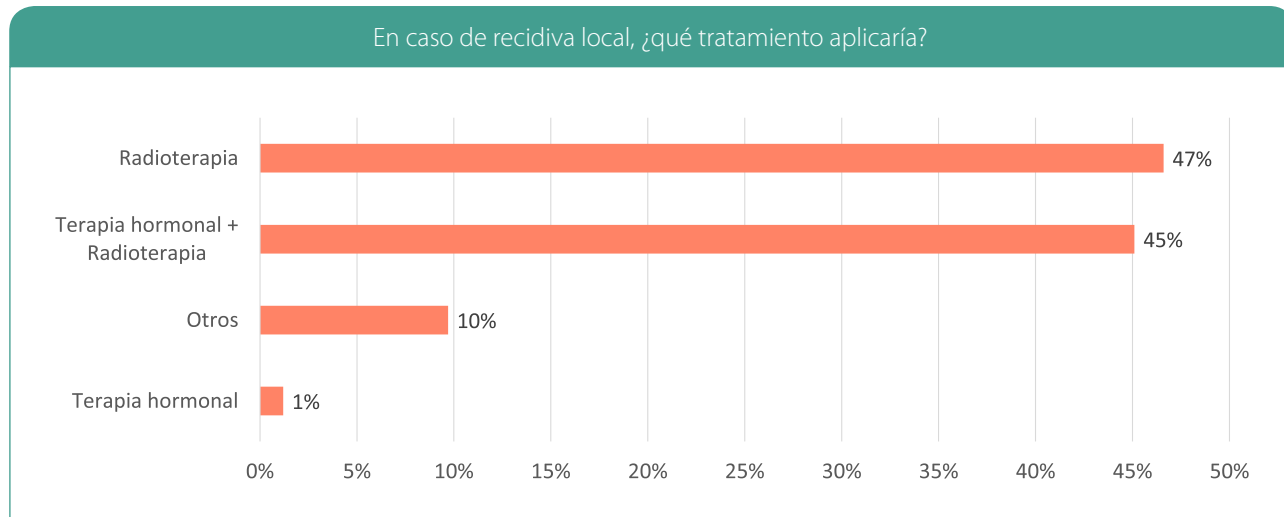


Figura 14. Porcentaje de participantes en función del tratamiento que aplicaría en caso de recidiva local. N = 743.

Cuando debían enfrentarse a una recidiva ganglionar pélvica mayoritariamente prescribirían terapia hormonal y radioterapia (figura 15).

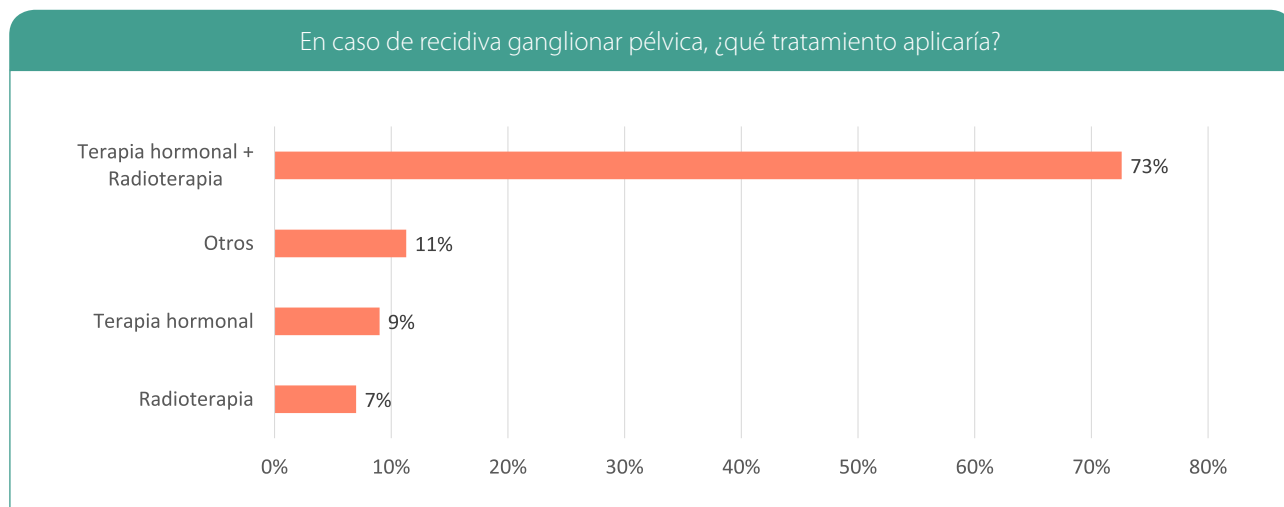


Figura 15. Porcentaje de participantes en función del tratamiento que aplicaría en caso de recidiva ganglionar pélvica. N = 743.

Si la recidiva era oligometastásica, el 54% de los encuestados optaban por la terapia hormonal más radioterapia (**figura 16**) y si era metastásica el 71% lo hacían por la terapia hormonal (**figura 17**).

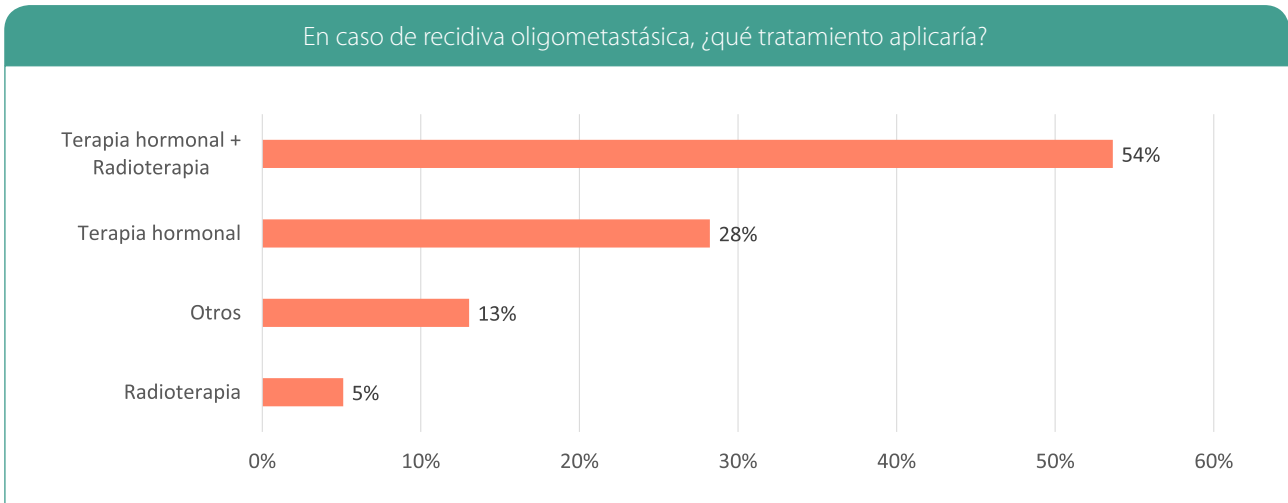


Figura 16. Porcentaje de participantes en función del tratamiento que aplicaría en caso de recidiva oligometastásica. N = 743.

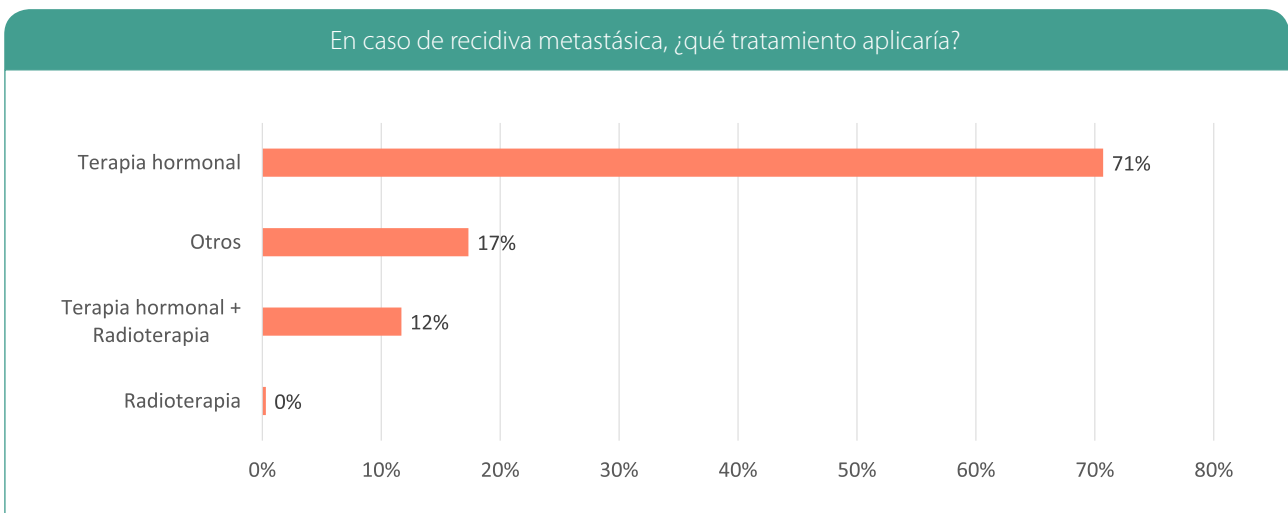


Figura 17. Porcentaje de participantes en función del tratamiento que aplicaría en caso de recidiva metastásica. N=743.

Al preguntar por la posología que solían utilizar de análogo de LHRH, el 96% de los participantes eligieron la semestral, siendo el motivo elegido por más investigadores la comodidad del paciente (**figura 18**).

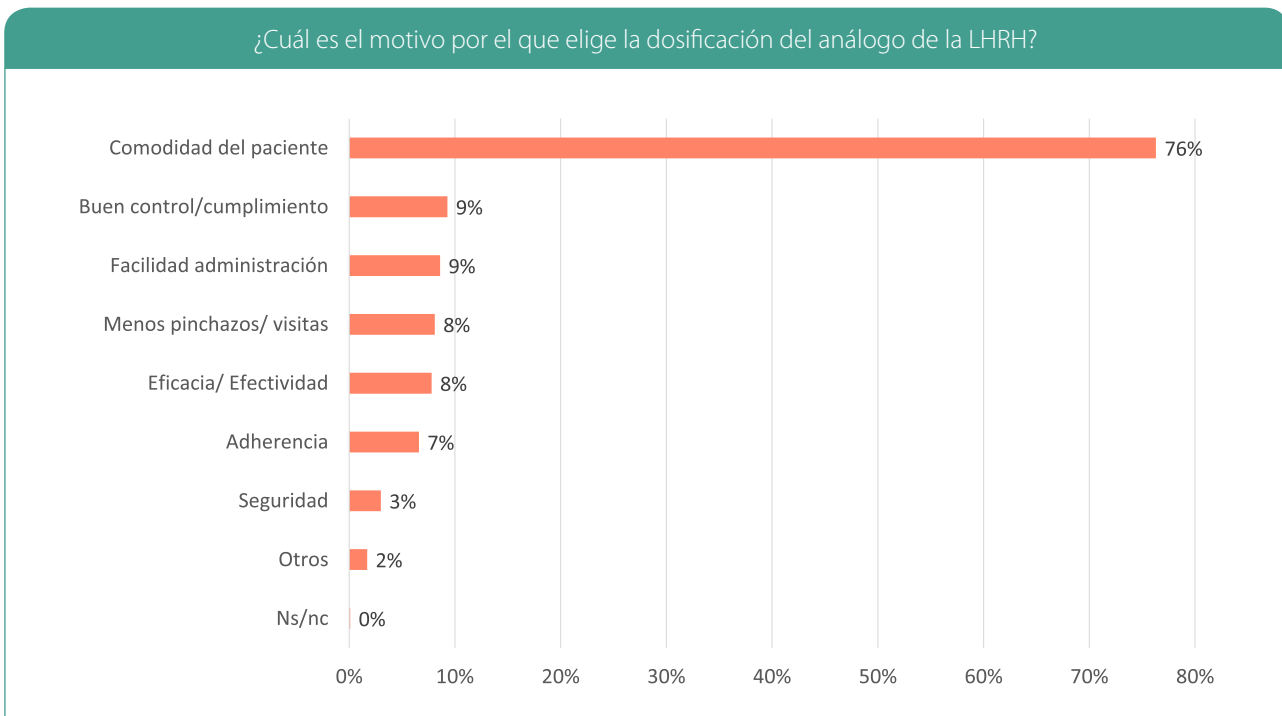


Figura 18. Porcentaje de participantes en función del motivo por el que elegía la dosificación del análogo de la LHRH. Multirrespuesta. N = 710.

De los 702 investigadores que consideraban la presentación semestral ventajosa, el 65% era por la comodidad del paciente y el 25% porqué representaba menos pinchazos/visitas (figura 19).

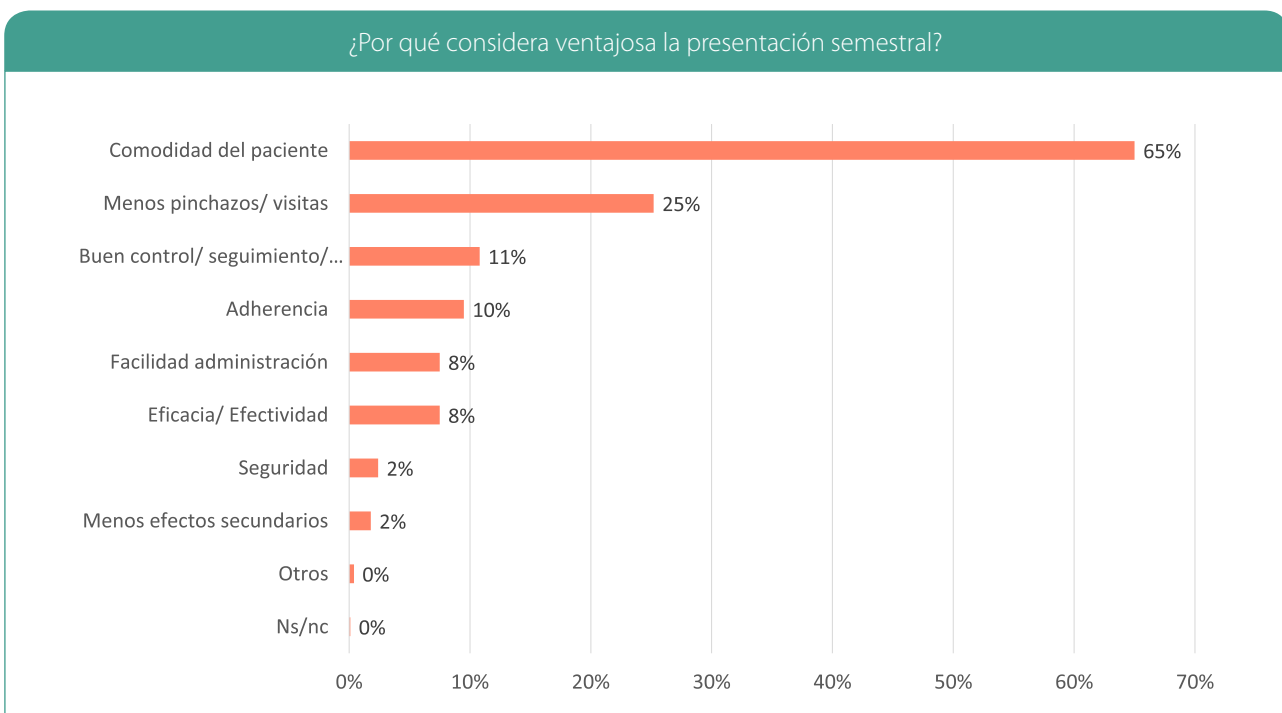


Figura 19. Porcentaje de participantes en función del motivo por el que consideraba ventajosa la presentación semestral. Multirrespuesta. N = 702.

En cuanto a la percepción del paciente sobre la posología, los panelistas opinaban que solían preferir la presentación semestral (86%) (figura 20).

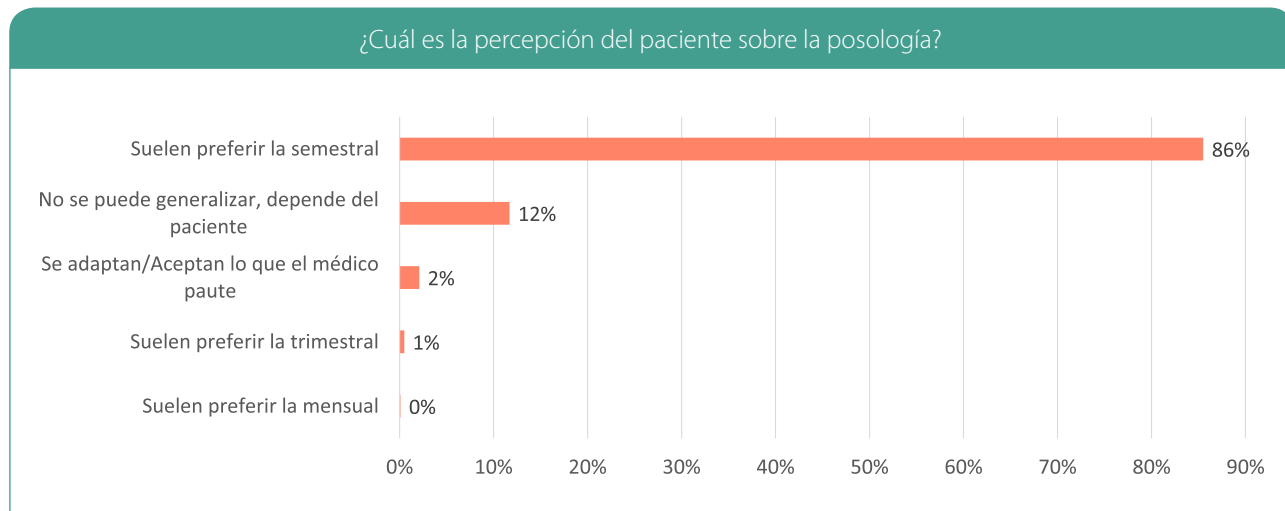


Figura 20. Porcentaje de participantes en función de cual opinaban que era la percepción del paciente sobre la posología. N = 743.

El 84% de los participantes consideraban que la inyección subcutánea era mejor tolerada por los pacientes frente a un 16% que pensaba que lo era la inyección intramuscular. El 60% de los participantes en el estudio consideraban que la administración subcutánea daba menos problemas de anticoagulación (48%), era mejor tolerada/producía menos dolor (34%) (figura 21).

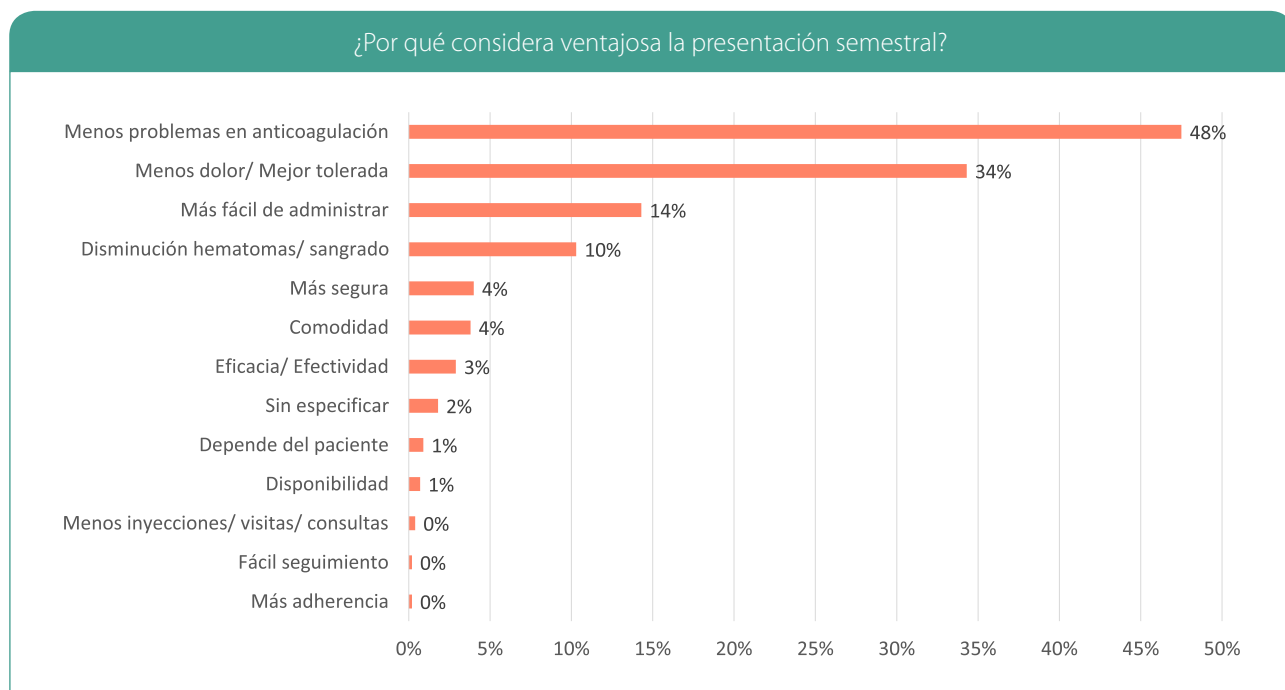


Figura 21. Porcentaje de participantes en función de porqué consideraba ventajosa la presentación semestral. Multirrespuesta. N = 446.

El 80% de los encuestados prescribirían la presentación semestral a los pacientes de edad avanzada, el 60% a pacientes con un diagnóstico antiguo del cáncer de próstata y el 41% a pacientes aislados (figura 22).

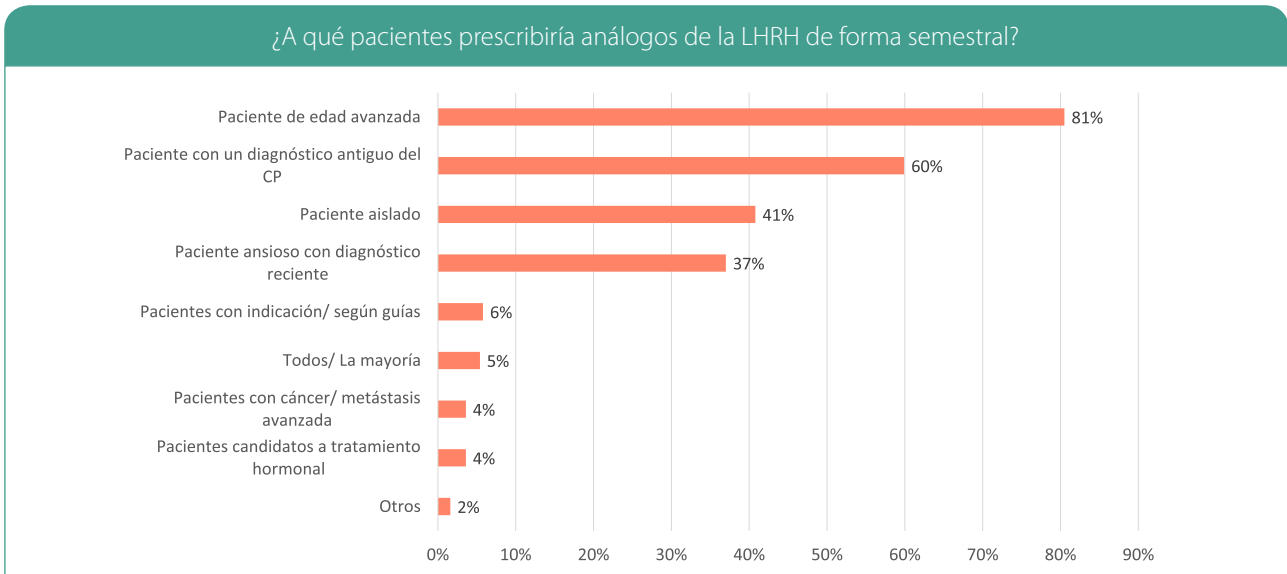


Figura 22. Porcentaje de participantes en función del perfil de paciente al que prescribiría análogos de la LHRH de forma semestral. Multirrespuesta. N = 743.

El 65% de los participantes no utilizaba la terapia hormonal en pacientes con CaP de bajo riesgo, el 41% la mantenían de 1 a 6 meses para pacientes con CaP de riesgo medio y el 43% más de 2 años en pacientes con CaP de alto riesgo (figura 23).

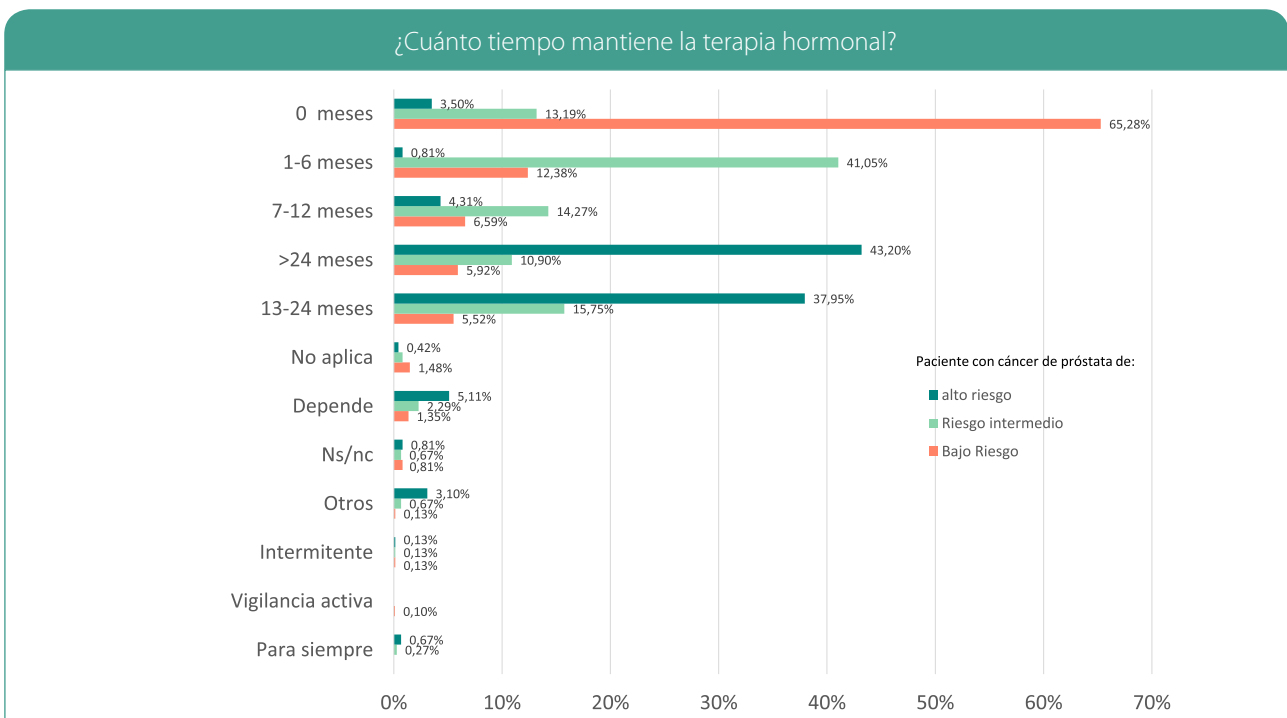


Figura 23. Porcentaje de participantes en función del tiempo que mantenían la terapia hormonal, estratificado por riesgo del cáncer de próstata. N = 743.

El 51% de los encuestados consideraba el control de la enfermedad/retraso de los síntomas uno de los beneficios de la terapia hormonal, el aumento de la supervivencia y la buena respuesta/eficacia, fueron considerados como un beneficio por el 20% de los participantes (figura 24).

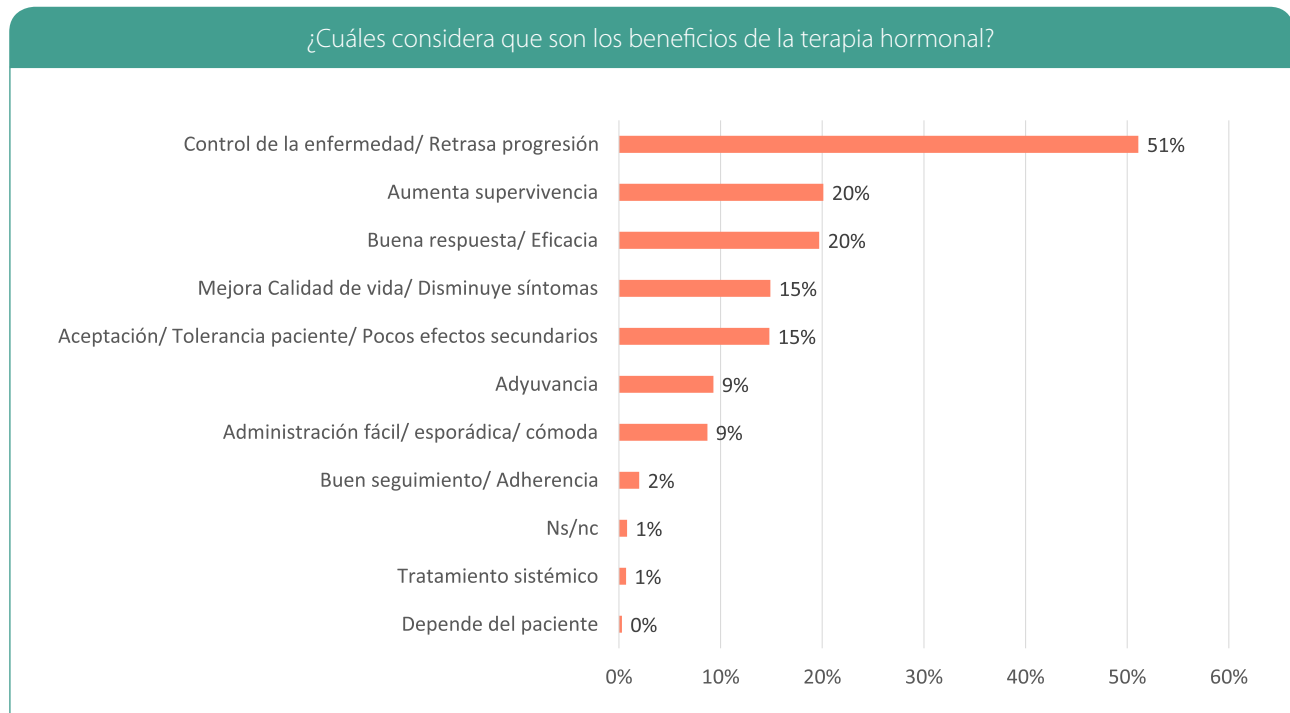


Figura 24. Porcentaje de participantes en función de cuáles consideraban que eran los beneficios de la terapia hormonal. Multirresposta. N = 743.

La frecuencia media con que medían los participantes el nivel de testosterona era de 5,8 meses para pacientes con CaP de bajo riesgo, 6 meses para CaP de riesgo intermedio, 4,6 meses para CaP de alto riesgo, 4,2 meses para CaP avanzado, 4 meses para CaP metastásico y 3,2 meses para CaP resistente a la castración. En cuanto a los niveles de PSA era de 7,1 meses para pacientes con CaP de bajo riesgo, 6,4 meses para CaP de riesgo intermedio, 4,9 meses para CaP de alto riesgo, 4,4 meses para CaP avanzado, 4 meses para CaP metastásico y 3,4 meses para CaP resistente a la castración (figura 25).

El 96% de los participantes en el estudio afirmó que asesoraba a los pacientes sobre su estilo de vida. El 47% establecía el nivel de testosterona en menos de 50 ng/dL, un 52% en menos de 20 ng/dL, el 2% restante establecían otros objetivos.

Al preguntar a los clínicos si creían que era importante el control del nivel del PSA por parte de los agonistas de la LHRH el 99% afirmó que lo era.



Figura 25. Distribución de caja y bigotes de la frecuencia en que se medían los niveles de testosterona y PSA según el nivel de riesgo. N = 736.

El 88% de los participantes realizaba recomendaciones o seguía algún protocolo para la protección ósea de los pacientes tratados con terapia hormonal, recomendando de forma mayoritaria ejercicio y suplementos nutricionales (**figura 26**).

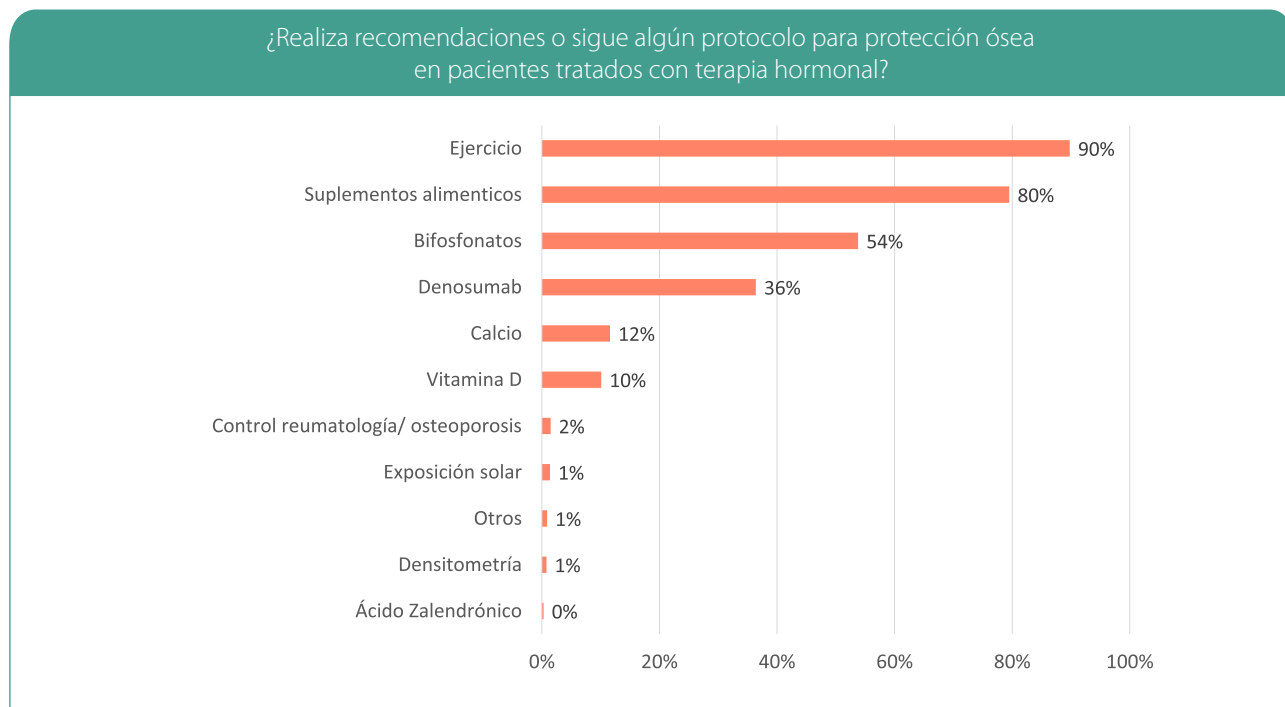


Figura 26. Porcentaje de participantes en función de las recomendaciones o protocolos para la protección ósea que realizaba. Multirresposta. N = 654.

En relación a la protección cardiovascular de los pacientes tratados con terapia hormonal el 67% de los encuestados tomaba medidas, recomendando de forma mayoritaria ejercicio, dieta y control del peso (**figura 27**).

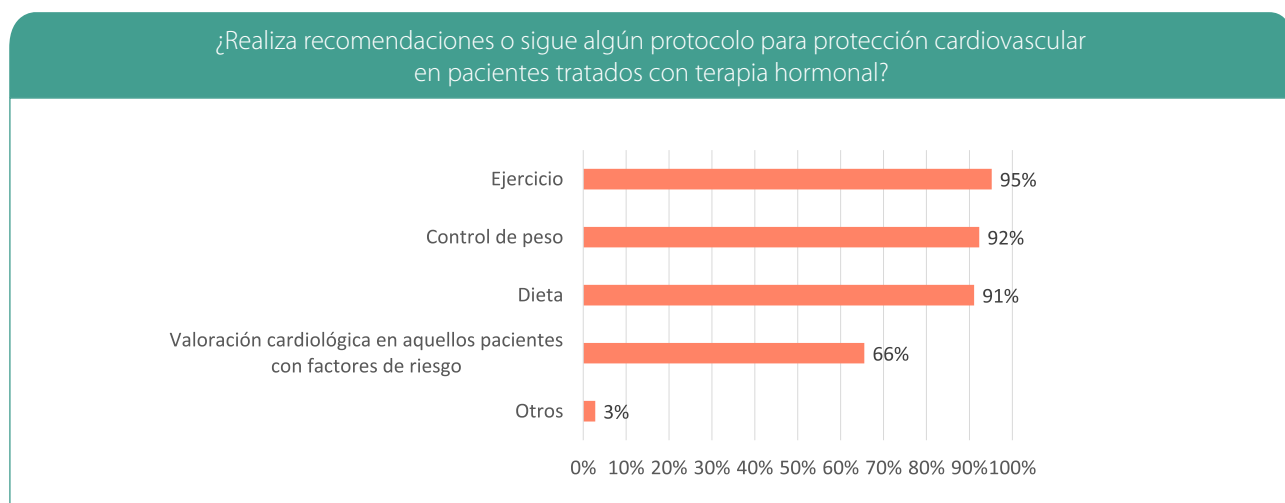


Figura 27. Porcentaje de participantes en función de las recomendaciones o protocolos para la protección cardiovascular que realizaba. Multirresposta. N = 495.

La mayoría de los participantes, 62% no trabajaban con otra especialidad a la hora de utilizar la terapia hormonal, en aquellos casos en que colaboraban mayoritariamente lo hacían con oncología médica o radioterápica (**figura 28**).

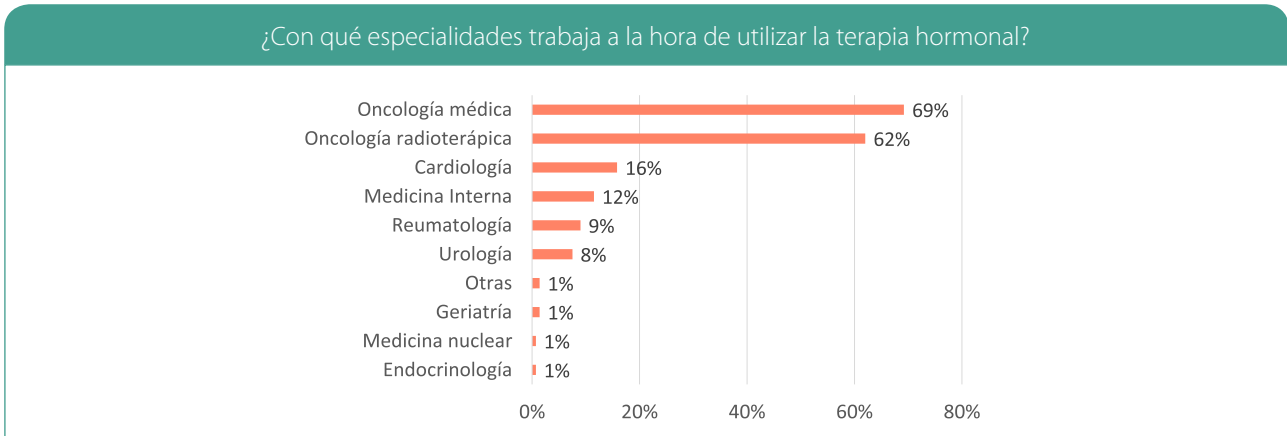


Figura 28. Porcentaje de participantes en función de las especialidades con las que colaboraba en el manejo de la terapia hormonal. Multirrespuesta. N = 279.

Se pidió a los encuestados que puntuaran la afectación que producían los distintos aspectos de la vida del paciente cuando se le diagnostica un cáncer de próstata hormonosensible, el aspecto que obtuvo una media más alta y que por tanto se veía más afectado fue la afectación personal con un 3,76 sobre 5, seguido de la afectación familiar, con un 2,99 (**figura 29**). De igual forma se valoró la afectación de la calidad de vida del paciente por los distintos aspectos del tratamiento, el aspecto que en opinión de los participantes en el estudio producía una mayor afectación era la disfunción sexual, con una media de 4,14 (**figura 30**).

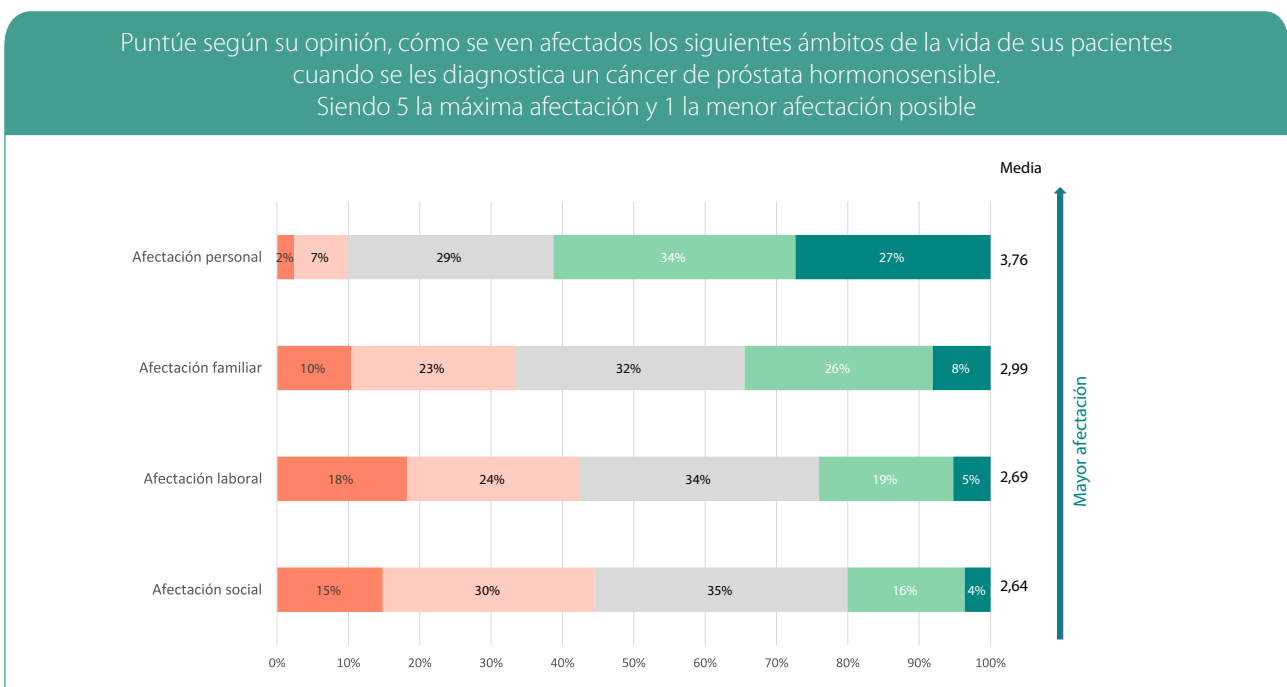


Figura 29. Porcentaje de participantes en función de la puntuación que otorgaban a la afectación de los distintos ámbitos de la vida de los pacientes cuando se les diagnosticaba un cáncer de próstata hormonosensible. En una escala de 1 a 5, siendo 5 la mayor afectación posible. N = 473.

Puntúe según su opinión, cómo se afectan los siguientes aspectos del tratamiento la calidad de vida de sus pacientes. Siendo 5 la máxima afectación y 1 la menor afectación posible

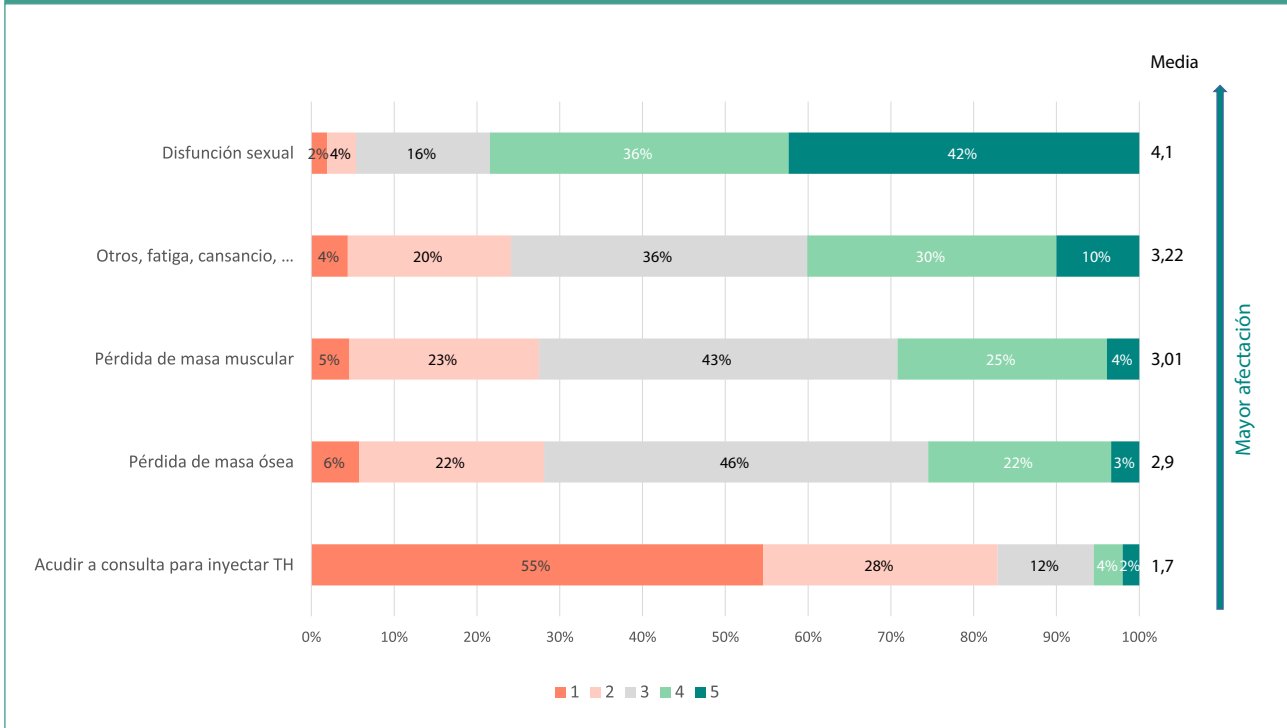


Figura 30. Porcentaje de participantes en función de la puntuación que otorgaban a la afectación de la calidad de vida de sus pacientes por los distintos aspectos del tratamiento, en una escala de 1 a 5, siendo 5 la mayor afectación posible. N = 473.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio presenta una descripción de la realidad del manejo del cáncer de próstata (CaP) hormono-sensible en consultas de urología y de oncología radioterápica en España. Sabemos que muchas veces la realidad choca con la evidencia y es necesario conocer nuestros patrones de actuación para poder buscar puntos de mejora en nuestra práctica clínica habitual y mejorar la calidad que prestamos a nuestros pacientes.

El inicio del manejo del CaP pasa por una buena estrategia diagnóstica. La mayoría (72%) de los encuestados usan pruebas de cribado del CaP, y en la pregunta sobre el acuerdo con la polémica frase “el cribado del cáncer de próstata reduce la mortalidad por cáncer de próstata a expensas de un sobrediagnóstico y un sobretratamiento por lo que no está recomendado”, no hubo consenso. El objetivo principal del cribado es identificar el CaP en fases localizadas, en la que necesita un tratamiento menos agresivo, con menos efectos secundarios y una mayor probabilidad de curación. El European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) determinó que el cribado con PSA conduce a una reducción del 20% en el riesgo relativo de la mortalidad específica por CaP tras 16 años y del 30% de la enfermedad metastásica tras 12 años, esto a costa de procedimientos de biopsia innecesarios y de sobrediagnóstico y el consiguiente sobretratamiento⁹. Las posteriores recomendaciones contra el cribado basado en el PSA por parte del US Preventive Services Task Force de Estados Unidos para los hombres ≥ 75 años en 2008 y para todos los hombres en 2012 han provocado un aumento de los diagnósticos en estadios avanzados y metastásicos¹⁵. A la vista de las nuevas tecnologías, el cribado basado

únicamente en el PSA se considera una estrategia obsoleta. La llegada de la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp), las calculadoras de riesgo y el mayor conocimiento sobre la evolución natural de los distintos grupos de riesgo mejoran el equilibrio individual entre los daños y los beneficios de la detección precoz. Las últimas recomendaciones del Consejo Europeo sobre el cribado del CaP apoyan una estrategia estratificada de riesgo para su detección precoz⁵.

La estimulación cíclica de la GnRH en la hipófisis anterior estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH), que a su vez estimula la síntesis de andrógenos testiculares en el huésped normal¹⁶. El CaP es un tumor dependiente de andrógenos y en la práctica clínica, el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es el tratamiento preferido (97%) para lograr niveles de testosterona en rango de castración.

A pesar de los tratamientos locales, hay un 30-50% de pacientes que tendrán una recidiva bioquímica (RB)¹⁷. Siguiendo las directrices de las guías de práctica clínica^{18,19}, la mayoría de los encuestados (89%) dispone de pruebas de imagen de nueva generación (PET-colina) para el manejo de la RB, sin embargo, la utilización del PET-PSMA es menos común. Clásicamente, la tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía ósea (GO) son las herramientas de imagen más utilizadas tras la RB. La sensibilidad y la especificidad de la TC son <40% y 98% y de la GO son 79% y 82%, respectivamente. Por estas razones, la evidencia actual sugiere que la imagen convencional es insuficiente para definir la localización de la enfermedad y la subsecuente planificación del tratamiento. Las imágenes moleculares pueden contribuir a las decisiones clínicas, como la PET/TC con radiotrazadores como la colina, el ácido 1-amino-3-fluorociclobutano-1-carboxílico (fluciclovina), el PSMA, la 18-fluorodeoxiglucosa y el NaF (ref). Aún queda por determinar el impacto real de los cambios de tratamiento guiados por estas pruebas de imagen de nueva generación en la evolución del CaP²⁰.

El aumento de la captación del radiotrazador se ha asociado a la proliferación celular, así que las pruebas de imagen de nueva generación nos permiten ver el lugar donde se encuentra la recidiva tumoral. Los encuestados no tienen un consenso en el manejo de los distintos tipos de recidiva (local, ganglionar, oligometastásica o metastásica). Tras la RB, el riesgo de metástasis, la mortalidad cáncer específica y la mortalidad global pueden predecirse mediante los factores clínicos y patológicos iniciales (categoría T, PSA, el grado ISUP) y la cinética del PSA (PSA doubling time [DT] e intervalo hasta la RB). Usando estos factores, la Asociación Europea de Urología (EAU) propone estratificar a los pacientes en "RB de bajo riesgo" (PSA-DT > 1 año y grado de ISUP < 4 tras prostatectomía radical; intervalo hasta la RB > 18 meses y grado de ISUP de la biopsia < 4 tras radioterapia) o "RB de alto riesgo" (PSA-DT < 1 año, o grado ISUP 4-5 para la prostatectomía radical, intervalo hasta el fracaso bioquímico < 18 meses, o grado de ISUP de la biopsia 4-5 para la radioterapia). Las definiciones de RB de la EAU pueden ser útiles para tomar decisiones de tratamiento individualizadas, ya que no todos los pacientes tendrán resultados similares; a pesar de la indicación de radioterapia de rescate, la estrategia de "esperar y ver" puede ser una opción para el grupo de "bajo riesgo"¹⁷.

La radioterapia temprana ofrece la posibilidad de curación para los pacientes con un PSA en aumento después de la prostatectomía radical. Los ensayos RAVES y RADICAL que evaluaron la radioterapia temprana en pacientes post-prostatectomía con niveles de PSA superiores a 0,1-0,2 ng/mL mostraron unas tasas de supervivencia libre de RB a 5 años del 88%^{21,22}. Una revisión que aborda el beneficio de la combinación de terapia hormonal con radioterapia sugirió la estratificación de los pacientes en función del PSA antes de la radioterapia (< 0,5, 0,6-1, > 1 ng/mL), el estado de los márgenes y el grado de ISUP para individualizar el tratamiento²³. En un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a 525 pacientes, sólo en los pacientes con características más agresivas de la enfermedad (pT3b/4, grado de ISUP > 4 o pT3b/4 y PSA en el momento de la radioterapia > 0,4 ng/mL) la administración de terapia hormonal concomitante se asoció a una reducción de metástasis a distancia²⁴. Del

mismo modo, en un análisis retrospectivo de 1.125 pacientes, se identificó que un estadio > pT3b, un "score" de Gleason (GS) > 8 y un nivel de PSA en la radioterapia > 5 ng/mL eran factores de riesgo de recidiva clínica. Se observó un efecto significativo de la terapia a largo plazo en los pacientes con más de 2 características adversas, para los pacientes con un único factor de riesgo, la terapia hormonal a corto plazo fue suficiente, mientras que los pacientes sin factores de riesgo no mostraron ningún beneficio significativo de la terapia hormonal concomitante²⁵.

Los agonistas de la LHRH de acción prolongada son actualmente las principales formas de terapia hormonal. Estos análogos sintéticos de la LHRH se administran en forma de inyecciones de depósito. La primera inyección induce un aumento transitorio de la LH y la hormona foliculoestimulante (FSH), lo que da lugar al fenómeno de aumento de la testosterona que comienza dos o tres días después de la administración y dura aproximadamente una semana. Esto puede dar lugar a efectos clínicos perjudiciales, el tratamiento concomitante con un antiandrógeno disminuye la incidencia de reagudización clínica, pero no elimina completamente el riesgo. El tratamiento antiandrogénico suele continuarse durante 4 semanas. La exposición crónica a los agonistas de la LHRH provoca la regulación a la baja de los receptores de la LHRH, suprimiendo la secreción de LH y FSH y, por tanto, la producción de testosterona. El nivel de castración se obtiene generalmente en 2 a 4 semanas. Los distintos productos tienen diferencias prácticas que deben tenerse en cuenta en la práctica diaria, incluyendo la temperatura de almacenamiento, si está listo para su uso inmediato o requiere reconstitución, y si se administra por inyección subcutánea o intramuscular²⁶. Al preguntar por la forma de administración, la mayoría de los encuestados prefiere la semestral y por vía subcutánea, las ventajas que ofrecen estas formas de administración se resumen en la comodidad (menos visitas) y mejor tolerancia (menos problemas locales).

Debemos recordar que la terapia hormonal es el pilar fundamental del tratamiento del CaP metastásico. A partir del año 2015, varios estudios han validado la suma de nuevos tratamientos como la quimioterapia o nuevos agentes dirigidos a los receptores de andrógenos. Hoy en día, la terapia sistémica con análogos LHRH en combinación es el estándar de tratamiento para pacientes con CaP metastásico²⁷. Las recomendaciones de seguimiento se basan en determinaciones periódicas de PSA y testosterona. El seguimiento tiene varios objetivos: garantizar el cumplimiento terapéutico, prevenir y controlar los posibles efectos secundarios, controlar la respuesta al tratamiento e identificar de forma precoz la progresión de la enfermedad a CaP resistente a la castración (CPRC) para poder modificar el tratamiento cuando se evidencie la ausencia de beneficio clínico. El PSA es un marcador clave y pronóstico, un PSA < 0,2 a los 7 meses del inicio del tratamiento ADT está relacionado con una mayor supervivencia. La mayoría de los participantes (96%) cree que las determinaciones de PSA son importantes en el seguimiento. Se recomienda hacer determinaciones de PSA cada 3-6 meses, en pacientes con asintomáticos con PSADT > 12 meses, puede valorarse espaciar los controles²⁸.

Casi el total de los encuestados asesora a los pacientes sobre su estilo de vida (96%), realiza recomendaciones para la protección ósea (88%), y protección cardiovascular (67%). De igual forma existe un acuerdo en que la terapia hormonal tiene un impacto en la calidad de vida. La terapia hormonal, se ha convertido en la causa más común de hipogonadismo masculino. Tiene un impacto negativo en el metabolismo de los lípidos, la glucosa, los músculos y los huesos, lo que da lugar a una gran variedad de acontecimientos adversos, como la obesidad, el síndrome metabólico, la osteoporosis, la sarcopenia, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares, la ginecomastia y la disfunción sexual^{29,30}. Estos efectos pueden tener un impacto significativo en la salud y la calidad de vida. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda que se realicen modificaciones en el estilo de vida, como dejar de fumar, moderar el consumo de alcohol y caféina, y tomar regularmente peso y suplementos de calcio (1000-1200 mg/día) y vitamina D (800-1000 mg/día)³¹.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Aunque es un estudio que intenta evaluar la práctica clínica real en el escenario hormono-sensible del CaP, la encuesta está sujeta a un sesgo de respuesta y se basa en la evaluación subjetiva de los entrevistados. La respuesta de cada comunidad autónoma no fue proporcional, lo que podría sesgar el análisis a favor de las comunidades que más respondieron. Es imposible calcular una tasa de respuesta real sin datos precisos sobre el número total de urólogos en el país que sirvan de denominador real, y el campo carece de un cuestionario objetivo validado para una evaluación sólida y reproducible de las cuestiones analizadas. No obstante, el presente estudio analiza evidencia de práctica clínica real y al tener pocos criterios de exclusión, representan una población realista. Los diferentes datos demográficos de los participantes y sus comportamientos de atención médica brindan nuevos conocimientos sobre manejo del CaP hormono-sensible en consultas de urología y de oncología radioterápica en España y hacen posible identificar la adherencia a las guías de práctica clínica.

7. CONCLUSIONES

El uso de datos del mundo real ayuda a comprender los patrones de práctica clínica habitual y en el caso de este estudio queda demostrado que en muchas ocasiones no va en sintonía con las guías clínicas de referencia. La terapia hormonal “clásica” como los análogos LHRH se utilizan ampliamente en el CaP en su etapa localizada, avanzada y metastásica en conjunto con nuevos tratamientos como la quimioterapia y nuevos agentes hormonales; así que es obligatorio un conocimiento exhaustivo de su indicación, posología y efectos adversos por todos los especialistas involucrados en el manejo de esta enfermedad. Así mismo las instituciones deben abogar por identificar los motivos de falta de adherencia a los protocolos de manejo existentes y crear programas formativos con el fin de prestar la mejor atención a nuestros pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68:394-424.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2015. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2017. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
3. Estébanez-Perpiñá E, Bevan CL, McEwan IJ. Eighty Years of Targeting Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer: The Fight Goes on. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):509.
4. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MAS, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3582-8.
5. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. A European Model for an Organised Risk-stratified Early Detection Programme for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(5):731-39.
6. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol.* 2011;18:5875-83.
7. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: recommendation statement: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(18):1901-13.
8. Chou R, Croswell J, Dana T et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762-71.

9. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):43-51.
10. Labrie F. Blockade of testicular and adrenal androgens in prostate cancer treatment. *Nat Rev Urol.* 2011;8;73-85.
11. Reckell T, Nguyen K, Phan T, Crook S, Kostelich EJ, Kuang Y. Modeling the synergistic properties of drugs in hormonal treatment for prostate cancer. *J Theor Biol.* 2021;514:110570.
12. Payton S. Prostate cancer: Contemporary ADT usage reflects established benefit. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):644.
13. Tunn UW, Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(1):83-7.
14. Ohlmann CH, Gross-Langenhoff M. Efficacy and Tolerability of Leuprorelin Acetate (Eligard®) in Daily Practice in Germany: Pooled Data from 2 Prospective, Non-Interventional Studies with 3- or 6- Month Depot Formulations in Patients with Advanced Prostate Cancer. *Urol Int.* 2018;100:66-71.
15. Jemal A, Culp MBB, Ma J, Islami F, Fedewa SA. Prostate Cancer Incidence 5 Years After US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(1):64-71.
16. Rivas JG, Eguibar A, Quesada J, Álvarez-Maestro M, Carrion DM. Physiology of Male Hormones. En: Goonewardene SS, Brunckhorst O, Albala D, Ahmed K. *Men's Health and Wellbeing.* Springer, Cham. 2022;13-29. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-84752-4_2
17. Preisser F, Abrams-Pompe R, Stelwagen PJ, Böhmer D, Zattoni F, Magli A, et al. EAU BCR risk classification as decision tool for salvage radiotherapy? A multicenter study. *J Urol.* 2021;206(3):e114. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/epdf/10.1097/JU.0000000000001976.03>
18. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-62.
19. Prostate Cancer. NCCN Guidelines [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2022 [citado 25 mar 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>
20. Evans JD, Jethwa KR, Ost P, Williams S, Kwon ED, Lowe VJ, Davis BJ. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(1):28-39.
21. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1331-40.
22. Parker C, Clarke NW, Cook A, Kynaston HG, Meidahl Petersen P, Cross W, et al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): First results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047]. *Ann Oncol.* 2019;30(5):v851-934.
23. Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS, Lin DW, Tran PT, Morgan TM, et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2018;73(2):156-65.
24. Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, Colicchia M, Bossi A, et al. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. *Eur Urol.* 2018;73(4):512-8.
25. Fossati N, Robesti D, Karnes RJ, Soligo M, Boorjian SA, Bossi A, et al. Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study. *Eur Urol.* 2019;76(4):443-9.

26. Gómez Rivas J, Fernández L, Abad-López P, Moreno-Sierra J. Androgen deprivation therapy in localized prostate cancer. Current status and future trends. *Actas Urol Esp.* 2022.
27. Gómez Rivas J, Fernández Hernández L, Puente Vázquez J, Vidal Casinello N, Galante Romo MI, Redondo González E, et al. Where Do We Stand in the Management of Oligometastatic Prostate Cancer? A Comprehensive Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(8):2017.
28. Asociación Española de Urología [Internet]. Consenso en CPHSm. [Citado 12 oct 2022]. Disponible en: <https://www.aeu.es/UserFiles/files/ConsensoCPHSm.pdf>
29. Álvarez-Maestro M, Eguibar A, Chanca P, Klett-Mingo M, Gómez Rivas J, Buño-Soto A, et al. Androgen Deprivation Therapy in Patients With Prostate Cancer Increases Serum Levels of Thromboxane A 2: Cardiovascular Implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:653126.
30. Gómez Rivas J, Fernandez L, Moreno-Sierra J. Optimising the management of bone related effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer in the non-castration resistant scenario. *Actas Urol Esp.* 2022.
31. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2916-46.

COORDINACIÓN Y SECRETARÍA TÉCNICA



Poeta Joan Maragall, 60, 1º
28020 Madrid
e-mail: marsense@gruposaned.com