

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 15, Supl 3, OCTUBRE 2016

ISSN: 1665-9201

INDEXADA EN SCOPUS • ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

**Impacto de las metástasis óseas en cáncer
de próstata y el beneficio de dicloruro de
Radio-223 en la supervivencia de pacientes
con cáncer de próstata metastásico resistente
a la castración**



SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2016 - 2017

Dr. Samuel Rivera Rivera
Presidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Vicepresidente

Dr. Miguel Quintana Quintana
Secretario

Dra. Erika Betzabe Ruiz García
Tesorero

Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Primer Vocal

Dr. Miguel Arnoldo Farías Alarcón
Segundo Vocal

Dra. Farina Esther Arreguín González
Tercer Vocal

Dr. Froylán López López
Cuarto Vocal

Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores
Quinto Vocal

Dr. Germán Calderillo Ruiz
Coordinador de Capítulos

Consejeros

Dra. Laura Torrecillas Torres
Dr. Jorge Martínez Cedillo

Coordinador editorial

Lic. Ranferi Castellanos Dirico

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Peten número 501, Col. Vertiz Narvarte,
México, D.F., C.P. 03600
Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706
gamosmeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Insurgentes Sur, 1388, piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Delegación Benito Juárez, México,
D.F. Tel. +52 55 5524 4920

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología.
Publicado por Masson Doyma México S.A.

Impreso en México.

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",
IMSS

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico
Gómez"

Comité editorial

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO

AGUILAR

Psico-Oncología

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y pán-
creas. Tubo digestivo

DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

QUEJEIRO

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

DRA. ERIKA RUIZ GARCIA

Oncología Traslacional

La Gaceta Mexicana de Oncología es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma, Insurgentes Sur, 1388, piso 8, Colonia Actipan, Delegación Benito Juárez, CP 03230, tel. 5224 4920, www.elsevier.es/gamo. Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Título No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235, Certificado de Licitud de Contenido No. 10808, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral, Registro IM09-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza, 100, Colonia Zacahuizco, Delegación Benito Juárez, CP 03550, México D.F., con un tiraje de 1,000 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias.

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Suscripción anual en México: \$1,350.00. Para otros países: US \$105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigirse a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan, 59-PH, Colonia Roma Sur, CP 06760, México, D.F. Tels. +52 55 5574 1454 y +52 55 5574 0706, fax: +52 55 5584 1273.

Listada o indexada en: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en Salud), IMBIOEM (Índice Mexicano de Revistas Biomédicas), LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud, Periódica-UNAM) y Scopus.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL 1

Effectiveness and safety of Radio-223 Chloride in treatment of patients with CaPCRM

Héctor Sánchez López

ORIGINAL ARTICLE 3

Impact of bone metastases in prostate cancer and the benefit of Radio-223 Chloride in survival of patients with CaPCRM

Héctor Manuel Sánchez López

CLINICAL CASES 18

Effectiveness of 6 doses of Ra-223 in Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Case Report

Sebastián S Medina-Ornelas y Francisco O García-Pérez

Treatment with Radio-223 in patient with Castrate-resistant prostate cancer: Presentation of Clinical Case

Christian Patricio Camacho Limas, Raquel Gerson Cwilich y Alberto Villalobos Prieto

Effectiveness dichloride Radio-223 in Castrate-resistant prostate cancer metastatic

Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo

Contenido

EDITORIAL 1

Eficacia y seguridad de dicloruro de Radio-223 en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas

Héctor Sánchez López

ARTÍCULO ORIGINAL 3

Impacto de las metástasis óseas en cáncer de próstata y el beneficio de dicloruro de Radio-223 en la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Héctor Manuel Sánchez López

CASOS CLÍNICOS 18

Eficacia de 6 dosis de dicloruro de radio-223 (Radio-223) en cáncer de próstata hormonosensible: Reporte de caso

Sebastián S Medina-Ornelas y Francisco O García-Pérez

Tratamiento con radio-223 en un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración: Presentación de caso clínico

Christian Patricio Camacho Limas, Raquel Gerson Cwilich y Alberto Villalobos Prieto

Eficacia de dicloruro de radio-223 en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo



EDITORIAL

Eficacia y seguridad de dicloruro de Radio-223 en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud pública a nivel mundial; en México ocupa el primer lugar de las neoplasias sólidas en adultos mayores.¹

El impacto devastador de la enfermedad radica en las consecuencias provocadas, entre otras cosas por las metástasis, con alto predominio en hueso; su frecuencia se estima entre 65% y 85%, teniendo una repercusión clínica importante al generar dolor, debilidad y deterioro funcional originado por los llamados “eventos relacionados con el esqueleto” que incluyen: fracturas patológicas (vertebrales y no vertebrales), compresión medular, necesidad de radiación al hueso, o cirugía ósea.²

Muchos casos de CP son diagnosticados en estadios tempranos, donde la posibilidad de curación es elevada, sin embargo, en nuestro país el porcentaje de pacientes que debutan con una enfermedad avanzada (metastásica) es elevado, pudiendo llegar hasta 35% o 40%, además de que los cánceres localizados, en la evolución natural de la enfermedad desarrollarán metástasis a distancia.

El tratamiento establecido para CP avanzado incluye inicialmente terapia con bloqueo androgénico. Este abordaje tiene una alta eficacia estimada en 80%. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada, con una mediana de 18-24 meses, progresando la mayoría de los pacientes a una situación denominada “resistencia a la castración”, en cuyo escenario la presencia de metástasis es casi la regla y el desenlace fatal es inminente.³

Durante muchos años la única alternativa para los pacientes en esta etapa de la enfermedad conocida por CP resistente a la castración metastásico (CPRCm), fue la quimioterapia con docetaxel como su principal representante. Sin embargo, a partir de 2010 y hasta la fecha, el abanico de posibilidades terapéuticas para estos pacientes es amplio gracias al arsenal de nuevos fármacos disponibles, entre los que se encuentra un inhibidor

selectivo de la síntesis de andrógenos y un antiandrogénico de última generación (abiraterona, enzalutamida, respectivamente), la inmunoterapia (sipuleucel-T), la quimioterapia citotóxica con taxanos (docetaxel y cabazitaxel) y recientemente el primer radiofármaco emisor α aprobado para esta indicación, dicloruro de Radio-223 (Radio-223).⁴

Ante estas posibilidades terapéuticas, la clave para definir la mejor opción para pacientes con CPRCm es, por un lado, el adecuado perfilamiento de los pacientes, ya que cada uno de estos medicamentos tiene sus propias características originadas de la naturaleza del fármaco y su perfil de seguridad; por otro lado, el conocimiento de la agresividad del cáncer, su grado de diferenciación, tipo, volumen y extensión de las metástasis, así como el estado funcional y las comorbilidades de cada paciente, son elementos que deben considerarse detenidamente a fin de realizar la mejor elección de tratamiento, convirtiendo la prescripción en un proceso dinámico e individualizado.

El creciente aumento en la utilización de estos nuevos fármacos y la experiencia generada al tratar un gran número de pacientes, nos conducirá en un futuro no muy lejano a definir una clara y adecuada secuenciación farmacológica en favor de estos pacientes.

Es en este escenario del CPRCm a hueso donde se posiciona el Radio-223, un innovador radiofármaco emisor de partículas α , que tiene una doble cualidad: impactar positivamente en la calidad de vida de los pacientes, al disminuir el dolor y retrasar los eventos relacionados con el esqueleto originados por las metástasis óseas, y contribuir positivamente en la supervivencia global de los pacientes.⁵

Radio-223, posee una acción calcio mimética con selectividad por los sitios de recambio óseo metastásicos; confiere una alta transferencia lineal de energía con poca profundidad, produciendo la ruptura total de la doble cadena del

* Autor para correspondencia: San Ismael 2093, Colonia Talpita, CP 44719, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. (33) 3651 2421. Correo electrónico: hectorsanchez_23@hotmail.com.

ácido desoxirribonucleico en las células adyacentes al sitio de acción, generando una lesión letal o apoptosis programada en las células cancerosas, por lo que tiene un efecto positivo en el control oncológico, la mejoría de la calidad de vida y un perfil de seguridad aceptable, que se deriva de los pocos eventos adversos relacionados con la medula ósea e impactado positivamente en la supervivencia global.

La eficacia de Radio-223 ha sido probada en múltiples estudios siendo autorizado para el tratamiento de pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas en ausencia de metástasis viscerales conocidas.⁵

Radio-223 se perfila, por su tropismo a las metástasis óseas, como una excelente alternativa en el manejo de pacientes con metástasis a hueso dolorosas, al provocar no solo la paliación de los síntomas, sino en tener un verdadero impacto en la supervivencia global de los pacientes, usado tanto como monoterapia sobre la base del bloqueo androgénico, como utilizado en combinación con alguno de los nuevos inhibidores de la síntesis de andrógenos o antiandrogénicos de última generación como lo son enzalutamida y abiraterona, en donde se ha visto un potencial impacto positivo en los pacientes con CPRC.⁶

De esta manera, el impacto positivo sobre la supervivencia global, el retraso en el tiempo hasta el primer evento esquelético, la disminución del dolor y la mejoría en la calidad de vida, aunado a un adecuado perfil de seguridad y su particular mecanismo de acción, hacen de Radio-223 una excelente y atractiva opción de tratamiento en la práctica clínica para pacientes con CPRC y metástasis óseas.

Bibliografía

1. Jiménez-Ríos MA, Solares-Sánchez M, Martínez-Cervera P, et al. Onco-guía Cáncer de Próstata. *Cancerología* 2011;6:13-18.
2. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007;15(7):869-876.
3. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. European Association of Urology (EAU) Prostate Cancer (PCa) Guidelines 2016.
4. Azzouni F, Mohler J. Biology of Castration-Recurrent Prostate Cancer. *Urol Clin North Am* 2012;39(4):435-452.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
6. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306-1316.

Dr. Héctor Sánchez López

Urología Oncológica

Jefe de Nefro-Urología y Trasplantes

Hospital de Alta Especialidad del Bajío

Autor para correspondencia: San Ismael 2093, Colonia Talpita, CP 44719, Guadalajara, Jalisco, México.

Tel. (33) 3651 2421

Correo electrónico: hectorsanchez_23@hotmail.com



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto de las metástasis óseas en cáncer de próstata y el beneficio de dicloruro de Radio-223 en la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Héctor Manuel Sánchez López

Jefe de Servicio de Nefrología-Urología y Trasplantes en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB), León, Guanajuato

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
metástasis óseas;
dicloruro de
Radio-223; ALSYMCA;
supervivencia global;
cáncer de próstata
resistente a la
castración; impacto
económico.

KEYWORDS

Prostate cancer;
bone metastases;
Radio-223 dichloride;

Resumen El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud pública a nivel mundial; en México ocupa el primer lugar en las neoplasias en adultos mayores.

Si se diagnostica en etapas iniciales es potencialmente curable, sin embargo, un gran número de pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, y otro número no despreciable que inicialmente fue diagnosticado y tratado en enfermedad localizada desarrollarán metástasis a distancia; el lugar predominante de la enfermedad metastásica es el hueso, que está directamente relacionado con un impacto negativo en la calidad de vida, la supervivencia global (SG) y los costos relacionados con la salud.

Como resultado de la manipulación hormonal en estos pacientes, desarrollarán resistencia a la castración, condición que los llevará en corto tiempo a un desenlace fatal.

Es en este escenario de resistencia a la castración y metástasis óseas sintomáticas, dicloruro de Radio-223 (Radio-223), un radiofármaco con acción selectiva sobre las metástasis óseas, ha generado no solo un beneficio en la calidad de vida, sino también en la SG de estos pacientes, a diferencia de las alternativas convencionales como son los bifosfonatos, los radiofármacos emisores β o la radioterapia paliativa.

Impact of bone metastases in prostate cancer and the benefit of Radio-223 Chloride in survival of patients with CaPCRm

Abstract Prostate cancer (PC) is a worldwide public health issue. In Mexico, it is the number one cancer affecting older men.

*Autor para correspondencia: San Ismael 2093, Colonia Talpita, CP 44719, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. (33) 3651 2421
Correo electrónico: hectorsanchez_23@hotmail.com

ALSYMCA; overall survival; castration resistant prostate cancer; economic impact.

When PC is diagnosed in early stages, it is potentially curable. However, a great amount of patients are first diagnosed in the later stages, and a considerable amount of patients who were diagnosed and treated for local disease will develop metastases. The main location for these metastases is the skeletal system, which has a direct negative impact on quality of life, global survival rates, and health care costs.

As a result of hormonal manipulation, these patients will develop castration resistance and symptomatic bone metastases. In these cases, radium-223 (Ra-223) dichloride, a radiopharmaceutical with selective action on bone metastases, has not only offered an improvement on quality of life, it has also improved global survival rates in these patients, unlike conventional alternatives such as bisphosphonates, beta emitters, or palliative radiotherapy. Additionally, it has had a positive pharmacoeconomic effect by reducing costs due to treating complications of bone metastases and the drugs and treatments associated with "skeletal-related events" (SRE), which are always costly.

Introducción

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud pública de gran magnitud. Se trata del tumor maligno más frecuente, exceptuando el de piel, en varones mayores de 70 años en Europa y Estados Unidos (EU);¹ en México ocupa el primer lugar de las neoplasias en adultos mayores.²

Muchos casos son diagnosticados en estadios tempranos donde la posibilidad de curación es elevada, sin embargo, las cifras internacionales estiman que 5% de los pacientes se encuentran en fase avanzada al momento del diagnóstico. En México esta cifra es más alta, pudiendo llegar hasta 35%-40% de los casos. A esto hay que agregar que 20-30% de los pacientes con enfermedad localizada recaerán en forma sistémica, desarrollando metástasis a distancia, siendo el hueso el sitio predominante.

Las metástasis óseas son un evento frecuente (su frecuencia se estima entre 65% y 85% en función a las diferentes series de estudios), teniendo una repercusión clínica al generar dolor, debilidad y deterioro funcional; su atención genera costos elevados tanto para el paciente como para las instituciones públicas (medicamentos, procedimientos quirúrgicos, hospitalización, consulta externa y servicios de urgencias, etc.).³

El tratamiento establecido para CP avanzado incluye inicialmente terapia de bloqueo androgénico. Este abordaje tiene una alta eficacia que se estima en 80%. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada, con una mediana de 18-24 meses, progresando la mayoría de los pacientes a una situación denominada de "resistencia a la castración", en cuyo escenario la presencia de metástasis es casi la regla.¹

La definición de resistencia a la castración es puntual y debe incluir los siguientes aspectos:¹

- Niveles séricos de castración de testosterona (< 50 ng/dL o < 1.7 nmol/L) más alguno de los siguientes:
- Progresión bioquímica: tres aumentos consecutivos del APE, con una semana de diferencia, que dan lugar a dos incrementos de 50% con respecto al nadir, con un APE > 2 ng/mL.
- Progresión radiográfica: la aparición de aparición de dos o más lesiones en la gammagrafía ósea o aumento en las lesiones de tejidos blandos (RECIST).

El tratamiento actual del CP resistente a castración metastásico (CPRCm) incluye medicamentos que interfieren con la estimulación androgénica del crecimiento del CP (abiraterona, enzalutamida), inmunoterapia (sipuleucel-T) y quimioterapia citotóxica con taxanos (docetaxel y cabazitaxel) y recientemente el primer radiofármaco emisor α aprobado para esta indicación el dicloruro de Radio-223 (Radio-223).⁴

Si además los pacientes presentan metástasis óseas osteoblásticas, el impacto devastador de la enfermedad se multiplica, pues están fuertemente asociadas a dolor, fracturas patológicas (vertebrales y no vertebrales), compresión de la médula espinal, necesidad de radiación al hueso, o cirugía ósea, lo que impacta negativamente tanto en la calidad de vida, como en la supervivencia global (SG) de los pacientes y los costos en la atención.³

Es en esta etapa de la enfermedad, ante la presencia de metástasis óseas, cuando la utilización de medicamentos sistémicos o radioterapia paliativa se hace necesaria, sin embargo, los agentes tradicionales como los bifosfonatos o los radiofármacos emisores β se limitan principalmente al alivio del dolor y al retraso en la aparición de eventos esqueléticos (EE),⁵ sin impactar en la supervivencia de los pacientes.^{6,7}

Es así que el recientemente aprobado Radio-223, un radiofármaco emisor de partículas radioactivas α , se postula como una excelente opción de tratamiento ya que ha mostrado un beneficio significativo, no solo en la calidad de vida al disminuir el dolor y retrasando significativamente la aparición del primer EE sintomático (EES), sino también en la SG de los pacientes. La afección que tiene Radio-223 por el hueso, permite que sea captado selectivamente y retenido de forma prolongada en áreas con aumento de actividad osteoblástica y de esa forma, depositar radiación de energía elevada (α), impactando positivamente en la supervivencia de los pacientes y mejorando la calidad de vida.

Radio-223 ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.⁸

Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata

Al observar el comportamiento epidemiológico del CP se aprecia un fenómeno muy peculiar: Existe una marcada

desproporción entre la incidencia y la mortalidad; el número de casos nuevos es muy superior al número de muertes atribuibles a la enfermedad (alta incidencia con baja mortalidad), fenómeno que es atribuible a la biología del tumor, que tiene un recambio celular lento, en comparación con otras neoplasias.⁹

a. Mundial

La incidencia del CP es creciente y proporcional a la edad de los pacientes, lo que supone un importante problema de salud, especialmente en los países desarrollados que presentan una mayor proporción de hombres de edad avanzada en la población general.¹

A nivel mundial, la *International Agency for Research on Cancer*, organismo dependiente de la OMS, constituye la principal fuente de información para conocer la incidencia y prevalencia de las distintas enfermedades. Esta agencia elabora una base de datos llamada *Globocan* que incluye las enfermedades neoplásicas. De acuerdo a sus datos, la estimación de la incidencia de CP ajustada en 2012 a la población mundial fue de 31.1 casos por 100,000 habitantes; la mortalidad fue de 7.8 casos por 100,000 habitantes y la prevalencia a 5 años de 151.2 por 100,000 habitantes.

Constituye la segunda neoplasia sólida no cutánea con mayor prevalencia a nivel mundial en varones, después del cáncer pulmonar.¹⁰

Las tasas de incidencia más elevadas de CP (> 200 por 100,000 varones) aparecen en aquellas zonas de mayores recursos económicos como son América del Norte, Australia, Nueva Zelanda, así como Europa Occidental y Septentrional.¹¹ Durante la última década, los porcentajes de supervivencia relativa a 5 años para el CP aumentó de forma constante desde 73.4% en 1999-2001 a 83.4% en 2005-2007.¹²

Las tasas de mortalidad tienden a ser más elevadas en las regiones menos desarrolladas del mundo (América del sur, el Caribe y África subsahariana) (Figura 1).

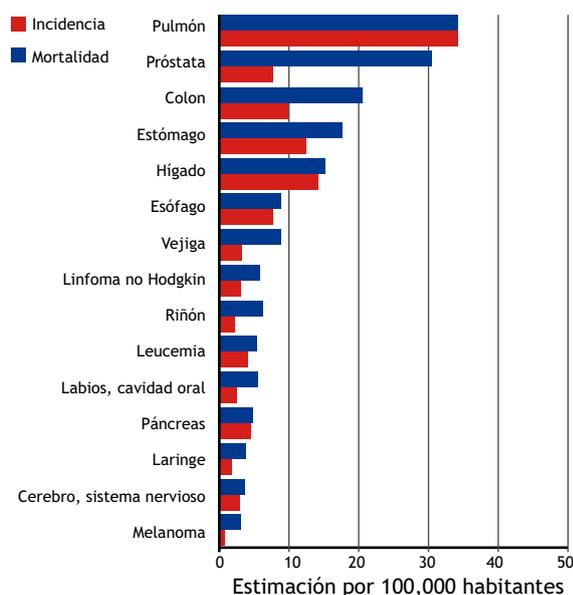


Figura 1. Incidencia y prevalencia del CP a nivel mundial

b. Estados Unidos

La Sociedad americana contra el cáncer estima que lo que ha cursado de 2016, se han diagnosticado alrededor de 180,890 casos nuevos de CP, y se estima un reporte de 26,120 muertes causadas por la neoplasia.¹³

En la página de los institutos nacionales en salud (NIH, *National Institutes of Health*) de EU, actualizada el 15 de Abril de 2016 se publican los siguientes datos epidemiológicos para la población estadounidense:^{14,15}

- La estimación de nuevos casos en 2016 se proyecta en 180,890. El porcentaje del total de todos los cánceres es de 10.7%. (Figura 2).
- El número de casos nuevos es 129.4 por 100,000 habitantes/año, y el número de muertes es 20.7 por 100,000 habitantes/año.
- E grupo etario de presentación dominante es 65-74 años.
- El porcentaje de mortalidad por CP afecta a la población entre 75 y 84 años de edad.
- El riesgo de desarrollar CP de un estadounidense en su vida es de aproximadamente 14%.
- El porcentaje de supervivencia a 5 años es 98.9% y depende de la etapa clínica al momento del diagnóstico (100% para etapas localizada y localmente avanzada).



Figura 2. El CP representa el 10.7% de todos los nuevos casos de cáncer en Estados Unidos

De acuerdo a los datos y estadísticas de cáncer en EU, después del cutáneo, el CP es más común en los hombres estadounidenses.¹⁶

c. México

Las estadísticas del *Globocan* para México sobre incidencia y mortalidad del CP, se reporta una incidencia ajustada a la población de 27.3 casos por 100,000 habitantes y mortalidad de 11.3 casos por 100,000 habitantes; la prevalencia a 5 años es de 101.3 casos por 100,000 habitantes, siendo el cáncer más prevalente y con mortalidad más alta, superando al de pulmón y al colorectal (Figura 3).¹⁰

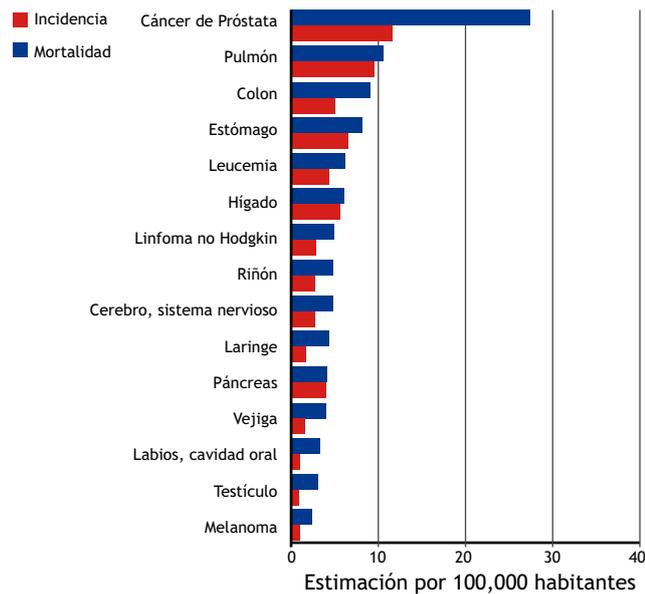


Figura 3. Incidencia y prevalencia del CP en México

En México, el Instituto Nacional de Cancerología ha reportado que el CP representa la primera causa de muerte (en el hombre) por cáncer, con una tasa de mortalidad de 13 casos por 100,000 habitantes. Representa el 9.2% de los cánceres en el hombre y es causa del 5.6% de las muertes por cáncer. El grupo etario más afectado es el de mayores de 65 años y 25% de los casos son asintomáticos.¹⁷

Conducta biológica del CP, destacándolo como padecimiento indolente y muy metastásico

El CP es un modelo de enfermedad en donde los factores ambientales (dieta, estilo de vida, infecciones, etc.), genético (de genes de susceptibilidad conocidos, como el HPC1 [*Hereditary Prostate Cancer-1*] es el mejor caracterizado) y hereditario, se entrelazan para originarlo.¹⁸

El CP es hormono-dependiente; los andrógenos son los principales reguladores de su crecimiento y actividad. La primera evidencia del influjo hormonal fue propuesta en 1941 por los Drs. Charles Hugging y Clarence Hodges cuando demostraron que la progresión del CP es inhibida por la eliminación de los andrógenos a través de la castración o la neutralización de su actividad por la administración de estrógenos; por el contrario, la administración de andrógenos provoca un fuerte aumento y progresión del CP.¹⁹

El recambio y replicación celular del CP es lento, indolente y hasta cierto punto silencioso, siempre dependiente de los andrógenos para su estimulación, crecimiento y diseminación. Sin embargo, pese a su comportamiento ocasionalmente indolente, muchas veces presenta un alto potencial metastásico con diseminación a distancia, llegando a invadir casi prácticamente cualquier parte de la economía corporal; el predominio por el hueso es una característica distintiva de esta neoplasia.

Los mecanismos subyacentes de metástasis óseas en pacientes con CP pueden incluir:²⁰

1. Factores liberados por las células tumorales que estimulan tanto los osteoclastos y la actividad de los osteoblastos.
2. La excesiva formación de hueso nuevo que ocurre alrededor de los depósitos de células tumorales, lo que resulta en la resistencia ósea baja y el potencial de colapso vertebral.
3. La actividad osteoclástica y osteoblástica propicia la liberación de factores de crecimiento que estimulan el crecimiento de células tumorales, perpetúa el ciclo de la resorción ósea y el crecimiento óseo anormal.

En la biología del cáncer avanzado en aproximadamente 50% de los tumores se encuentran mutaciones en el gen receptor de andrógenos (RA), lo cual genera un comportamiento *sui generis*, ocasionado modificaciones en el propio receptor, aumentado su expresión, sensibilidad y número, generando con ello una rápida y letal progresión del tumor aun en ambientes con mínimas cantidades de andrógenos, condición conocida como resistente a la castración,⁴ condición en la cual la enfermedad ha llegado a su fase terminal.

Etapas clínicas del CP (enfermedad local-loco-regional y a distancia)

El primer sistema de clasificación para el CP fue propuesto por Whitmore en 1956 y modificado por Jewett en 1975. Esta clasificación fue la base para la clasificación actual TNM de la AJCC.²¹

El sistema de clasificación TNM (tumor-nódulo-metástasis) fue inicialmente aprobado en 1975 por la asociación internacional contra el cáncer, el *International Union Against Cancer (UICC)* y desde entonces ha sido objeto de numerosas modificaciones hasta su última actualización en 2009.²¹ Esta clasificación es la base sobre la que se definen las etapas clínicas.

La importancia de etapificar correctamente el cáncer, radica en que es la base para la correcta elección de tratamiento y poder predecir con mayor exactitud el pronóstico de los pacientes.

Los elementos a considerar para la etapificación del CP incluyen el examen digito rectal, el antígeno prostático específico (APE) y sus variables: Total, libre y densidad, elevación en el tiempo, adaptado a la edad, etc. así como la calificación de Gleason,²² obtenida en la biopsia transrectal de próstata; así como los estudios de extensión que incluyen tomografía computada (TC) para la identificación de ganglios linfáticos (N) y/o metástasis viscerales, y el gammagrama óseo para la detección de metástasis a hueso.

En base a los elementos anteriores se integran tres etapas clínicas, a saber:

- Cáncer de próstata localizado.
- Cáncer de próstata localmente avanzado.
- Cáncer de próstata metastásico.

Cada una de estas etapas con características pronósticas, promedios de supervivencia, datos clínicos y alternativas específicas de tratamiento.

Cáncer de próstata localizado

Esta etapa se define cuando la enfermedad se encuentra confinada o limitada única y exclusivamente a la glándula prostática, sin afectación a órganos vecinos ni a distancia.

El porcentaje de presentación del CP en esta etapa se reporta en aproximadamente 80% de los casos; este porcentaje relativamente alto puede explicarse gracias a la implementación del APE y las campañas de detección oportuna. Esta etapa rara vez causa síntomas, pues la mayor parte de los adenocarcinomas aparecen en la periferia de la glándula y distantes a la uretra, de forma que la presencia de los síntomas producidos suele sugerir una enfermedad localmente avanzada o metastásica.²³

La supervivencia de estos pacientes a 5 años alcanza el 100%.^{14,15}

Las alternativas de tratamiento para CP órgano confinado incluyen manejo quirúrgico, radioterapia y algunas otras alternativas como el ultrasonido de alta intensidad focalizado, la crioablación de la próstata, ablación por radiofrecuencia, etc. e incluso la vigilancia activa en casos seleccionados.¹

La selección del tratamiento adecuado en esta etapa se basa en la agresividad del tumor, el estado de salud general del paciente, la esperanza de vida, así como las preferencias del pacientes, pero sobre todo, la identificación del grupo de riesgo para cáncer localizado, cuyo objetivo es identificar las posibilidades de desarrollar metástasis a distancia después del tratamiento local, tradicionalmente se han propuesto tres clasificaciones:

- Los grupos de riesgo D'Amico propuestos desde 1998²⁴
- Los grupos de riesgo de la NCCN²⁵
- Los grupos de riesgo de la Asociación Europea de urología¹

Todas consideran tres factores esenciales: nivel del APE, resultado de la biopsia (calificación de Gleason) y evaluación de tumor (t) por tacto rectal (Tabla 1).²⁶

Cáncer de próstata localmente avanzado

Definido en aquellos pacientes con un tacto rectal con evidencia franca de diseminación fuera de la cápsula prostática (T3a), involucro de las vesículas seminales (cT3b) o afección de órganos adyacentes (cT4).²³

Esta etapa se presenta en aproximadamente 10% de los pacientes con CP de reciente diagnóstico y ha sido relativamente constante durante la última década.

Los pacientes que tienen enfermedad localmente avanzada (NCCN: cT3b-T4 o Gleason 5, o más de 4 cilindros con Gleason 8-10. EUA: cualquier APE, cualquier Gleason, cT3-4 o cN+) presentan una supervivencia del 100% a 5 años.

El CP localmente avanzado generalmente origina síntomas urinarios obstructivos bajos, obstrucción ureteral e insuficiencia renal, hematuria microscopía de difícil control, edema de extremidades inferiores, etc.

En la actualidad, no existe un consenso en cuanto tratamiento ideal del CP localmente avanzado, sin embargo, el tratamiento de la enfermedad con la diseminación local o regional mediante cualquier modalidad, se asocia con riesgo significativo de enfermedad recurrente, por lo que el abordaje ideal será siempre multimodal y multidisciplinario, procurando el adecuado control oncológico produciendo el menor impacto de los efectos adversos en la calidad de vida de los pacientes.¹

Cáncer de próstata metastásico

Se define cuando el CP se ha diseminado a órganos distantes del cuerpo, principalmente por vía hematogena; los sitios principales de metástasis son el hueso, los ganglios linfáticos, y las llamadas metástasis viscerales (hígado, pulmón, cerebro, etc).

Las manifestaciones de la enfermedad metastásica incluyen dolor óseo, fracturas patológicas, anemia y edema de miembros pélvicos y con menor frecuencia, fibrosis retroperitoneal maligna, síndromes paraneoplásicos, coagulación intravascular diseminada, etc.

Tabla 1. Clasificación de los grupos de riesgo en CP.²⁶

	Muy bajo riesgo	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Localmente avanzado	Metastásico
D'Amico ²⁴		APE < 10 ng/mL Y CG < 7 y cT1-2a	APE 10-20 ng/mL o CG 7, o cT2b	APE > 20 ng/mL, o CG >7, o cT2c-3a		
NCCN ²⁵	cT1c, CG < 7, APE < 10 ng/mL, DAPE < 0.15, < 3 biopsias positivas con < 50% de Ca en cada biopsia	APE < 10 ng/mL, CG <7, cT1-2a	APE 10-20 ng/mL, o CG 7, o cT2b-2c	APE >20 ng/mL, o CG > 7, o cT3a	cT3b-T4 o CG 5 o > 4 cilin. con CG 8-10	Cual. T,N1 o Cual. T, Cual N, M1
EUA ¹		APE < 10 ng/mL, CG < 7, cT1-2a	APE 10-20 ng/mL, o CG 7, o cT2b	APE < 20 ng/mL, CG 8-10 o ≥ cT2c	Cual. APE Cual. CG cT3-4 o cN+	

DAPE, Densidad del APE, CG, Clasificación de Gleason.

El CP metastásico suele ser una enfermedad debilitante y catastrófica. Se estima que aproximadamente 4% de los pacientes tienen enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, en nuestro país llega a alcanzar porcentajes de 30% a 40%. Si a estos casos agregamos que 20% a 30% de los pacientes tras un diagnóstico de enfermedad localizada, recaerán de forma sistémica después del tratamiento con cirugía o radioterapia; por tanto, el porcentaje de presentación se multiplica.

En los pacientes con CP metastásico, el lugar predominante son los huesos. Las metástasis óseas son un evento frecuente estimado entre 65% y 85%; la repercusión clínica es notable al generar síntomas como dolor, debilidad y deterioro funcional.

Las alternativas de manejo en este tipo de pacientes siempre es paliativa y la piedra angular es el bloqueo androgénico en cualquiera de sus modalidades.¹

La etapificación del cáncer puede ser definida en I, II, III y IV según los grupos de la AJCC (Tabla 2).

Tabla 2. Etapificación simplificada de la AJCC/ grupos pronósticos.

I	T1 - T2a (no palpable - $\leq 1/2$ de un lóbulo) + APE < 10 + Gleason ≤ 6
II	T1 - T2a APE ≥ 10 y/o Gleason ≥ 7 , o Cualquier T2b (afecta más de la mitad de un lóbulo) o T2c (involucra ambos lóbulos)
III	T3
IV	T4, N1, o M1

Resumen del pronóstico según las etapas en el CP:²⁷

- Rangos de supervivencia específica a 5 años al momento del diagnóstico:
 - Local (etapa I-II): Cerca de 100%
 - Loco-regional (etapa III, T4, N1): Cerca de 100%
 - Metastásico a distancia: 29%

Historia natural del cáncer de próstata

La historia natural del CP puede variar y comportarse como de enfermedad indolente que puede no causar síntomas durante la vida del paciente, o presentarse como un cáncer muy agresivo que hace metástasis rápidamente y causa un sufrimiento terrible y muerte prematura.

La neoplasia intraepitelial prostática constituye la lesión precursora de las lesiones malignas. Está considerada como la principal precursora del CP, ya que muestra muchas de las características genéticas y morfológicas del CP, aunque carece de invasividad.

Una vez establecido el CP, puede tomar un curso indolente e iniciar su crecimiento y proliferación de manera paulatina con bajo potencial de diseminación a otros órganos y tejidos, o por el contrario diseminarse de manera agresiva con alto potencial invasivo y metastásico.

Si el cáncer se encuentra localizado y tiene un comportamiento indolente, se trata de un cáncer de bajo riesgo, sin descartar que progresión y mortalidad puedan presentarse.

En pacientes con características de enfermedad de mayor riesgo, se ha reconocido que la progresión se produce más rápidamente, por lo que alguna forma de intervención está normalmente justificada.²⁸

Si el cáncer continúa avanzando, invade estructuras adyacentes: Vesículas seminales, cuello de la vejiga, grasa periprostatica, recto, etc. (cáncer localmente avanzado). Estos pacientes presentaran una gama de progresión clínica loco-regional y el desarrollo de metástasis a distancia más rápidamente, con un impacto directo en la supervivencia.²⁸

Durante mucho tiempo, la única opción de tratamiento que presentó mejoría en la supervivencia, con diferentes efectos sobre el dolor óseo y sus complicaciones fue docetaxel y posteriormente cabazitaxel; ambos son agentes quimioterapéuticos citotóxicos. En 2010 aparecieron nuevos agentes como sipuleucel T,²⁹ primera inmunoterapia aprobada para el cáncer, los inhibidores de la síntesis de andrógenos: Abiraterona y enzalutamida, aprobados actualmente previo y posterior a la administración de docetaxel. Recientemente surgió un radiofármaco emisor α (Radio-223), que ha demostrado impactar con una mejoría en la media de SG en pacientes con CPRC con metástasis óseas.³⁰

La falta de respuesta a los medicamentos y la progresión de la enfermedad, llevará invariablemente al paciente a la muerte, que se encuentra altamente relacionada con las complicaciones de la actividad metastásica.

Destacar los sitios de metástasis óseas en la progresión de la enfermedad

Los pacientes con CPRC y enfermedad metastásica representan un grupo heterogéneo con respecto a su estado clínico en el momento de la progresión de la enfermedad. El CP tiene una predilección abrumadora para involucrar al hueso. Células circulantes de adenocarcinoma de próstata han sido identificadas en los espacios del hueso cortical y medular, donde posteriormente se adhieren a las superficies óseas a través de receptores específicos y posteriormente lo hace al resto del hueso a través de integrinas, distintos tipos de colágenos, laminina, y otras proteínas derivadas de hueso.³¹

El crecimiento celular se promueve posteriormente por diversos factores presentes en la médula ósea, tales como hormonas, factores de crecimiento, e interacciones biológicas entre el estroma y el epitelio.

La expansión del tumor en el hueso es la responsable de causar dolor, compresión o fracturas patológicas e incluso, si el reemplazo es extenso en la médula ósea por las células tumorales, puede causar daño en la función hematológica en casos extremos.

En los pacientes con CPRC, el principal sitio de progresión entre 90 y 100% de los casos es hueso.³¹

Las metástasis óseas en CP son por definición osteoblásticas; las células tumorales ejercen una interacción en el microambiente óseo y evolucionan también a lesiones de tipo osteolítico, en el que la destrucción ósea es la característica predominante. Los pacientes con CP que por lo general tienen metástasis óseas muestran un aumento en la formación de nuevo hueso (osteoblásticas) y también un aumento en la destrucción ósea en las mismas lesiones.³²

Los sitios más frecuentes de afectación son los huesos de la pelvis, la columna vertebral a nivel de las vértebras lumbares y torácicas, así como costillas, en ese orden. Cráneo, fémur, humero, escápula y esternón se afectan en general en estadios muy avanzados. Las metástasis óseas, en términos generales, suelen tener componente osteoblástico y osteolítico.³³

El método más utilizado para la identificación de la afectación a hueso es la gammagrafía ósea.³⁴ Actualmente la PET o la PET-TC con 18F-fluoruro ha demostrado especificidad y sensibilidad similar e incluso superior a la gammagrafía ósea,³⁵ No está claro si la PET-TC con 11C-colina es más sensible que la gammagrafía ósea convencional, pero tiene una mayor especificidad, con un menor número de lesiones óseas indeterminados.³⁶ Finalmente la difusión ponderada de cuerpo entero y la RM axial han demostrado ser más sensibles que la gammagrafía ósea.³⁷

Las metástasis óseas del CP son una causa importante de morbilidad y mortalidad relacionada con la enfermedad y afectan a más de 90% de los pacientes con CPRC.³⁸

La presencia y la extensión de las metástasis óseas reflejan con exactitud el pronóstico de un paciente.

La guía europea propone un sistema de clasificación más preciso que divide a los pacientes con enfermedad metastásica en tres grupos (Tabla 3).³⁹

Cuando estas se presentan en los sitios primarios de aterrizaje del esqueleto axial como columna lumbo-torácica o pelvis, el pronóstico es siempre bueno, pero si se presentan fuera del esqueleto axial, el pronóstico es pobre e intermedio en la mayoría de los casos.³⁹

Recientemente se ha postulado en múltiples estudios la importancia que tiene el sitio de las metástasis como predictor de SG en pacientes con CP. El estudio de la Dra. Halabi destaca el impacto en la SG atendiendo al sitio de metástasis en el CP.⁴⁰

Complicaciones óseas de las metástasis

Las complicaciones más frecuentes debido a las metástasis óseas incluyen el dolor óseo, el aplastamiento o deformidad vertebral, las fracturas patológicas y en el peor de los escenarios la compresión medular, que constituye una emergencia inminente.

La morbilidad y la mortalidad del CP se originan principalmente del aumento de dolor óseo, la reducción de la hematopoyesis, el aumento del riesgo de fracturas, la hipercalemia maligna, y el aumento de los EES.^{41,42}

El término EES abarca las complicaciones de las metástasis óseas que incluyen fracturas óseas patológicas, compresión de la médula espinal, necesidad de cirugía o radioterapia al hueso, o un cambio en la terapia antineoplásica para el dolor óseo; todos con un impacto negativo en la calidad de vida del paciente contribuyendo a la pérdida de la autonomía de los pacientes y su capacidad funcional, además de impactar negativamente en la SG.^{43,44}

Los pacientes con CPRCm tienen un alto riesgo para el desarrollo de EES. El porcentaje de presentación de cada uno de estos eventos puede variar; el estudio del Dr. Saad reporta una incidencia de 33% de pacientes que requirieron radioterapia paliativa, 25% que presentaron fracturas patológicas, 8% compresión medular y 4% que requirieron cirugía en un seguimiento a 24 meses.⁴⁵

Factores pronóstico en presencia de enfermedad metastásica ósea

La mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis recién diagnosticados es de aproximadamente 42 meses.⁴⁶ Varios factores pronósticos de supervivencia se han sugerido incluyendo el número y la localización de las metástasis óseas, la presencia de metástasis viscerales, la puntuación de Gleason, el estado de funcional o *status performance* y el nivel del APE inicial, así como la fosfatasa alcalina como un indicador del incremento y volumen de las metástasis óseas.⁴⁷

En los estudios clínicos, el número y ubicación de las metástasis óseas y la presencia de lesión visceral son los factores pronósticos más utilizados.⁴⁸

Respecto al papel de las metástasis óseas y el impacto en el pronóstico, se ha comprobado que los EES predicen una mortalidad superior en pacientes con CPRCm, como lo demuestra el estudio del Lauren E. Howard, que incluyó 233 hombres con CPRC, que durante el seguimiento desarrollaron metástasis óseas.⁴⁹

Desde el estudio del Dr. Eisenberger, se había puesto de manifiesto esta relación entre la progresión de las metástasis y la media de SG de los pacientes.⁵⁰

Tabla 3. Enfermedad metastásica.

Factores pronósticos	Bueno	Intermedio	Pobre
Metástasis a hueso (columna) y/o ganglios	x		
Metástasis a hueso apendicular y visceral	x	x	x
Estado funcional < 1	x	x	
Estado funcional > 1			x
Gleason < 8	x		
Gleason > 8		x	
APE < 65 ng/mL			x
APE > 65 ng/mL			x
Mediana de la supervivencia (meses)	54	30	21

Además del impacto en la SG y atendiendo al dolor óseo, los EES también se han correlacionado con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) encontrando un impacto negativo, no solo en la calidad de vida, sino además un impacto severo en los aspectos emocional, físico y funcional de los pacientes al compararlos contra aquellos pacientes que no presentaron ningún EES, e incluso, al comparar aquellos con un solo EES y aquellos que presentaron más de uno,⁵¹ además de estar directamente relacionados con un serio impacto económico, tanto para el paciente como para las instituciones de salud.⁵²

Limitantes de los fármacos actuales dirigidos a enfermedad metastásica ósea (emisores B, bifosfonatos e inhibidores de osteoclastos)

Las primeras terapias aprobadas para el tratamiento paliativo del dolor óseo en pacientes con CPRC fueron mitoxantrona y varios radioisótopos, como el samario-153 (Sm-153) y el estroncio-89 (Sr-89), sin embargo, estas terapias no presentaron mejoría en la SG de los pacientes.

Otras alternativas para el manejo de la salud ósea son los bifosfonatos, entre los que se encuentra el ácido zoledrónico, y los inhibidores de los osteoclastos como el denosumab, ambos buenas alternativas para el manejo sintomático de los pacientes con metástasis óseas, pero tienen la limitación de no impactar en la supervivencia de los pacientes.

Los bifosfonatos

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de los osteoclastos ejerciendo una fuerte interacción con estas células, produciendo una marcada disminución de la reabsorción ósea. Se utilizan habitualmente en los pacientes con cáncer avanzado, metástasis óseas e hipercalcemia maligna, entre otras. Su acción primordial consiste en inhibir la reabsorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos. Han demostrado ser eficaces para reducir el dolor óseo. La toxicidad (por ejemplo, necrosis de la mandíbula) de estos fármacos siempre hay que tenerla en cuenta.²⁵

Ácido zoledrónico

La eficacia de ácido zoledrónico se evaluó en un estudio gran estudio fase III, con 643 pacientes con CPRC y metástasis óseas, que fueron aleatorizados para recibir 4 u 8 mg de ácido zoledrónico o placebo. A los 15 y 24 meses de seguimiento, los pacientes tratados con ácido zoledrónico 4 mg tuvieron menos EES en comparación con el grupo placebo (44% vs 33%, $P = 0.021$) y un menor número de fracturas patológicas (13.1% vs 22.1%, $p = 0.015$). Además, el tiempo hasta el primer EES fue mayor en el grupo de ácido zoledrónico, mejorando así la calidad de vida.

Sin embargo en el análisis final no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron ácido zoledrónico y los que recibieron placebo en lo referente a la disminución del APE, ni en la progresión de la enfermedad.⁵³

Denosumab

En 2009 se hizo un avance importante en la protección ósea con la introducción de denosumab, un anticuerpo monoclonal frente al RANKL (receptor activador del factor nuclear ligando κ -B), que es un mediador esencial de la función, activación y supervivencia de los osteoclastos.

Su eficacia y seguridad se evaluó en un estudio de fase III, controlado con placebo; el grupo de pacientes tratados con denosumab mostró una mejoría de 3.6 meses en el tiempo hasta el primer EES sobre el ácido zoledrónico, sin embargo, los resultados no se asociaron con ningún beneficio en progresión de la enfermedad, niveles de APE ni SG.⁵⁴

Radiofármacos β emisores

Los radiofármacos emisores beta (b) más importantes son el cloruro de estroncio 89 (Sr-89) y el samario-153 (Sm-153). Estos radiofármacos están indicados para el tratamiento paliativo del dolor óseo resultante de las metástasis óseas, con una respuesta osteoblástica en la gammagrafía ósea, pero sin compresión de la médula espinal,^{55,56} o fractura patológica.⁵⁷ Estos radiofármacos se administran por vía intravenosa. El paciente puede presentar un riesgo de exposición a la radiación durante 2-4 días después de la aplicación de Sm-153 y 7-10 días después de Sr-89.^{58,59}

Alrededor del 10% de los pacientes experimentan un aumento temporal del dolor óseo (efecto *flare* de dolor), por lo general 2-4 días después de Sm-153,⁶⁰ y 1-2 semanas después de Sr-89.^{62,63} El efecto *flare* del dolor se asocia con una buena respuesta clínica y algunas veces requiere un aumento transitorio de la analgesia.

La reducción del dolor puede ocurrir hasta un mes después de la inyección. Los efectos secundarios tardíos incluyen mielosupresión temporal (con trombocitopenia y leucopenia).^{61,62} Ninguno de estos radiofármacos mejora la SG.

¿Qué es el Radio-223?

El único fármaco específico para hueso que está asociado con un beneficio de supervivencia es el Radio-223, un emisor- α . Además de presentar efectos positivos en la calidad de vida retrasando la aparición del primer EES y mejoría del dolor relacionado a metástasis óseas; cuenta con un perfil de seguridad aceptable, incluso si el paciente había sido o no tratado previamente con docetaxel.⁶³

Radio-223 es un isótopo del radio con un tiempo de semi-vida de 11.4 días, (en contraste el Radio-226, que tiene una vida media de 1,601 años).

El uso principal de Radio-223, como un producto radiofarmacéutico es en el tratamiento de cánceres metastásicos en hueso, se aprovecha la similitud química que tiene con el calcio y el corto alcance de la radiación α que emite; se distribuye como una solución que contiene Radio-223 (1.000 Bq/mL), cloruro de sodio, y otros ingredientes para ser administrado por vía intravenosa. El régimen recomendado es de seis tratamientos de 50 kBq / kg (1.3 Ci por kg), que se repite a intervalos de 4 semanas.⁶⁴

Radio-223 un agente terapéutico radioactivo emisor de partículas α que tiene un alto *Let* (*Linear energy transfer*, [transferencia lineal de energía]), pero poca profundidad, que lo hace ideal para el efecto antitumoral sobre las metástasis óseas. Otro aspecto único de Radio-223 consiste en imitar al calcio (calcio mimético) y formar complejos con la hidroxiapatita en áreas de aumento del recambio óseo, tales como las metástasis en el hueso. La alta transferencia lineal (casi constante) de energía del emisor α puede causar una ruptura en la doble cadena del ADN de las células adyacentes, generando apoptosis programada en las células cancerosas. El rango de acción de la partícula α de Radio-223 es menor de 100 micras, lo que limita el daño al tejido circundante normal, que es ideal.⁶⁵

La desintegración en seis etapas de Radio-223 a plomo-207 (Pb-207) ocurre a través de radionucleidos hijos de corto periodo y se acompaña de diversas emisiones α , β y γ con diferentes energías y probabilidades de emisión. La fracción de energía emitida por el Radio-223 y sus radionucleidos hijos se realiza en los siguientes porcentajes.⁶⁶

- En forma de partículas α es del 95.3% (rango de energías de 5.0-7.5 MeV).
- La fracción emitida en forma de partículas β es del 3.6% (energías medias de 0.445 MeV y 0.492 MeV)
- La fracción emitida en forma de radiación gamma es del 1.1% (rango de energía de 0.01-1.27 MeV).

Diferencias entre partículas α y β

Las terapias orientadas a las metástasis óseas se dividen en dos categorías:

1. **Los inhibidores de la resorción** (bifosfonatos e inhibidores del ligando RANK), que retrasan los EES relacionados con las metástasis (EERm) y mejoran el dolor, sin impactar positivamente en la supervivencia.

2. Los radiofármacos se dividen en:

- **Beta emisores** (samario-153, estroncio-89), útil en la paliación del dolor, pero con una alta toxicidad en cuanto a mielosupresión y excreción renal.
- **Alfa emisores:** Radio-223 representa una opción única y distinta que ha demostrado mejorar la supervivencia, el retraso en la aparición de EERm y el control del dolor, además de tener un muy buen perfil de tolerabilidad en pacientes con CPRC y metástasis óseas.

La diferencia entre los radiofármacos deriva de la composición del tipo de partícula emitida y su potencial de penetración, la energía emitida y su rango de impacto en los tejidos.

Una partícula α , que se expulsa a partir de un núcleo pesado (de helio) durante la desintegración α , consiste en dos protones y dos neutrones.

Una partícula β es un electrón liberado de un núcleo que contiene el exceso de neutrones durante la desintegración β , en la que un neutrón se convierte en un protón, un electrón, y un neutrino.

Se presentan las diferencias puntuales respecto al tamaño, penetración y otras características de cada una de las partículas α y β (Tabla 4).⁶⁷

Los radiofármacos emisores de partículas β debido a su largo rango de acción provocan toxicidad de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Por tanto, se restringe su uso principalmente como tratamiento paliativo del dolor óseo en pacientes con metástasis esqueléticas osteoblásticas. Actualmente su uso es escaso y se prescriben únicamente en estadios muy avanzados de la enfermedad, a medida que disminuye la calidad de vida, y después de otros tratamientos. Radio-223 emite partículas α , que tienen un rango de acción a los tejidos más corto que las partículas β , permitiendo con ello reducir la toxicidad a los tejidos sanos adyacentes a la metástasis como lo es la

Tabla 4. Diferencias y otras características de cada una de las partículas α y β .

Características	α (Radio-223)	β (Estroncio-89, Samario-153)
Tamaño		
Masa relativa de las partículas	7,000	1
Ejemplo de penetración	No es capaz de sobrepasar una hoja de papel.	Puede rebasar una hoja de papel pero no una lámina de aluminio.
Energía inicial (MeV)	5 - 9	0.05 - 2.3
Rango de impacto en tejidos (μ m)	40 - 100	50 - 12,000
LET (KeV/ μ m)	60 - 300	0.1 - 1.0
Carga	+2	-1
Pares iónicos/ μ m	2,000 - 7,000	5 - 20
Impacto al DNA para matar células.	1 - 4	>1,000

MeV, mega-electrovoltios. KeV, kiloelectron volt. μ m, micrómetro.

médula ósea. En este sentido, la dosis de radiación absorbida por la médula ósea de un adulto es de 4 Gy para Estroncio-89, 1.7 Gy para el Samario-153 y 0.49 Gy para Radio-223.⁶⁸

Penetración de los tipos de radiación ionizante

Una de las grandes diferencias entre las partículas de radiación ionizante (α , β y γ) es su **capacidad de penetración**, lo cual le confiere un **rango de seguridad** en la radiación emitida (Figura 4):⁶⁹

- **Las partículas α** (Radio-223) por un lado tienen una capacidad de penetración tan baja que no son capaces de sobrepasar una hoja de papel.
- **Las partículas β** (Sr-89, Sm-153) pueden rebasar una hoja de papel, pero no una lámina de aluminio o plástico.
- **Las partículas γ** pueden con facilidad atravesar la hoja de papel y la lámina de aluminio, pero no una placa de plomo.

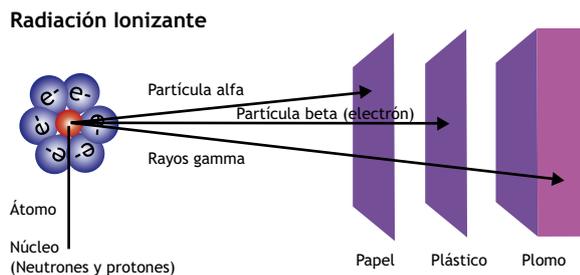


Figura 4. Esquema que muestra los grados de penetración de las radio partículas: α , β y γ .⁶⁶

El grado de penetración se traduce en la seguridad del medicamento; el que la partícula α no pueda rebasar una hoja de papel, significa que la radiación no saldrá del paciente una vez que le sea administrada, y a su vez la radiación no podrá salir o rebasar el frasco que lo contiene ni el sistema de infusión del medicamento, proporcionando seguridad radiológica, tanto para el personal de salud que lo administra como para los familiares y cuidadores que se encuentran cerca del paciente. Por otro lado, el beneficio al paciente y al control oncológico, viene dado tanto por el tamaño de la partícula como por el rango de afectación a los tejidos circundantes ocasionado por la energía emitida por el radiofármaco.⁷⁰

Partículas α que causan rupturas letales al ADN de doble cadena

En comparación con los radioisótopos emisores β que producen una ruptura de solo una cadena de ADN, Radio-223 induce una ruptura irreversible de la doble cadena de ADN de las células tumorales mediante su efecto de alta energía y corta penetración, con daño mínimo a los tejidos circundantes.

La **ruptura de la doble cadena de ADN** (que es la que produce Radio-223) significa que se produce una lesión compleja y total de las dos hebras de la doble cadena de ADN.⁷¹

Cada Gy de radiación ocasiona unas 40 rupturas dobles de cadena por célula, aunque puede esperarse una gran variabilidad. A la ruptura de doble cadena se le denomina lesión letal, porque existe una estrecha relación con la muerte celular.^{71,72}

Por el contrario cuando sólo una de las dos cadenas de la doble hélice del ADN tiene un defecto, la otra puede ser utilizada como plantilla para dirigir la corrección de la cadena dañada. Para reparar daños a una de las moléculas pareadas de ADN, existen varios mecanismos de reparación de escisiones, que eliminan el nucleótido dañado y lo sustituyen con un nucleótido intacto complementario al que se encuentra en la cadena de ADN no dañada. Es por esto por lo que a la ruptura simple de cadena también se le llama lesión subletal y no existe relación alguna con la muerte celular.^{71,72}

¿Dónde se capta preferentemente Radio-223? (áreas de formación de hueso nuevo)

Radio-223 es un emisor α , que se dirige selectivamente a las metástasis óseas. Gracias a su característica calcio mimética se une selectivamente a las áreas de recambio óseo acelerado en las metástasis óseas formando complejos con la hidroxiapatita mineral, que forma el 50% de la matriz ósea, emitiendo partículas α de alta energía y de rango corto ($< 100 \mu\text{m}$) al unirse en el estroma recién formado, especialmente en el microambiente osteoblástico o metastásico.⁷³

Mecanismo de acción de Radio-223

El mecanismo de acción del Radio-223 al generar una alta frecuencia produce rupturas del ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y, como consecuencia, un potente y altamente selectivo efecto citotóxico en las áreas de acción sobre las células tumorales (Figura 5).⁷⁴

Los efectos adicionales sobre el microambiente tumoral que incluyen a osteoblastos y osteoclastos también contribuyen a la eficacia *in vivo*. El alcance de las partículas α emitidas por el Radio-223 es menor de 100 micras (menos de 10 diámetros celulares), lo que reduce al mínimo los daños en el tejido normal circundante.⁷⁰

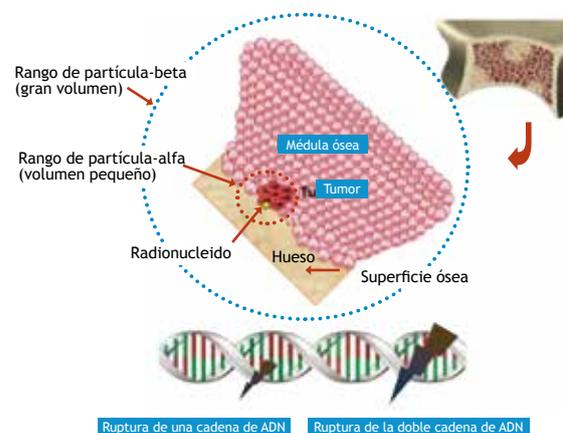


Figura 5. Metabolismo del Radio-223

Experiencia con Radio-223. Estudio internacional: ALSYMPCA

La eficacia y seguridad de Radio-223 se evaluó en ALSYMPCA,⁸ estudio publicado en *New England Journal of Medicine*, liderado por el Dr. Parker con el nombre de “Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer” en 2013; se comparó Radio-223 y el mejor tratamiento estándar vs. placebo y el mejor tratamiento estándar. Por mejor tratamiento estándar se entendió: radioterapia externa local, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrogénicos, estrógenos, estramustina o ketoconazol.

Diseño del estudio

Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en 136 centros de 19 países que incluyó a 921 pacientes de junio de 2008 a febrero de 2011, siendo aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Radio-223, 50 kBq/kg (n = 614) o a placebo (n = 307), administrados en bolo intravenoso lento cada 4 semanas durante 6 ciclos. Ambos grupos recibieron el mejor tratamiento estándar previamente utilizado. Se estratificó a los pacientes en función del uso previo o no de docetaxel, los niveles de FA total (< 220 U/L y ≥ 220 U/L) y el tratamiento simultáneo con bifosfonatos.⁸

Parámetros evaluados

El objetivo principal del estudio fue evaluar la SG, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte, independientemente de la causa.

Como variables secundarias se incluyeron:⁸

- La respuesta de la fosfatasa alcalina
- El tiempo a la aparición de EES
- La progresión del APE
- La seguridad

Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sujetos adultos con adenocarcinoma de próstata, confirmado histológica o citológicamente, resistente a la castración (nivel de testosterona ≤ 50 ng /dL (≤ 1.7 nmol/L) después de la orquiectomía bilateral o TPA), con dos o más metástasis óseas detectadas en la gammagrafía ósea, visibles en las 12 semanas previas, sin metástasis viscerales conocidas, previamente tratados con docetaxel o no elegibles para recibirlo por su situación clínica, rechazo del paciente o no tenerlo disponible. Además se requirió un estado funcional por ECOG de 0-2 y una expectativa de vida mayor de 6 meses.

Se excluyeron pacientes con metástasis viscerales y aquellos con linfadenopatía maligna mayor de 3 cm. También se excluyeron pacientes elegibles para tratamiento con primer ciclo de docetaxel o sometidos previamente a radioterapia externa hemicorporal. Asimismo se excluyeron aquellos que habían recibido en las 24 semanas previas tratamiento sistémico con Sr-89, Sm-153, renio-186 o renio-188, y aquellos con compresión medular inminente o establecida.⁸

Demografía y características basales de los pacientes incluidos

Las características demográficas y patológicas basales fueron similares entre los grupos tratados con Radio-223 y los que recibieron placebo.

La mayoría de los pacientes que recibieron Radio-223 fueron de raza caucásica (94%), con edad media de 70 años (rango 49-90 años). Todos los pacientes tenían un estado dentro de la escala ECOG de 0 a 2 (87% ECOG 0-1). El 57% de los pacientes tenían FA total < 220 U/L, 41% recibían tratamiento con bifosfonatos y 43% no habían recibido tratamiento previo con docetaxel. El 46% de los pacientes presentaban dolor leve, escala 1 de dolor de la OMS. Respecto al número de metástasis, 16% presentaban menos de seis, 43% presentaban de 6-20 metástasis y 41% mostraron más de 20 o Super Scan.⁸

Supervivencia global

En un análisis intermedio pre-especificado al 14 de octubre de 2010, se observó una mejoría significativa en la variable principal del estudio: SG (14.0 meses vs. 11.2 meses; HR, 0.70; 95% IC, 0.55 a 0.88; p = 0.002), por lo que el Radio-223, en comparación con el placebo, se asoció con una reducción del 30% en el riesgo de muerte.

En el análisis de los datos finales (análisis actualizado), los resultados mostraron una mejoría significativa en la SG (p < 0.0001) [HR, 0.695 IC 95% (0.58-0.83)]. Las medianas de supervivencia reportaron una ganancia estimada de 3.6 meses a favor del Radio-223 (14.9 y 11.3 meses de SG para Radio-223 y placebo, respectivamente).

El porcentaje de pacientes fallecidos a los 36 meses fue de un 54% para Radio-223 y 64% para placebo, asociado a una reducción del 30% en el riesgo de muerte (HR, 0.70; IC 95%, 0.58 a 0.83; p < 0.001).

Los resultados en la supervivencia estuvieron a favor de Radio-223 en los dos análisis: Intermedio y actualizado.

Tiempo hasta el 1er evento esquelético sintomático

Todos los criterios secundarios principales de eficacia estuvieron significativamente a favor del beneficio de Radio-223, incluido el tiempo al primer EES.

El Radio-223, en comparación con placebo, prolongó significativamente el tiempo hasta el primer EES (mediana, 15.6 meses contra 9.8 meses; HR, 0.66; IC 95%, 0.52 a 0.83; p < 0.001). En este estudio, solo las fracturas patológicas sintomáticas fueron consideradas EES.⁸

Impacto en otros parámetros

Los demás objetivos secundarios del estudio también se reportaron a favor del tratamiento con el radiofármaco:⁸

- **El tiempo al aumento en el nivel total de la fosfatasa alcalina:** Se prolongó hasta una media de 7.4 meses para el grupo de Radio-223 contra solo 3.8 meses en el grupo placebo (HR, 0.17; IC 95%, 0.13 a 0.22; p < 0.001)

- **El tiempo al aumento en el nivel de APE:** 3.6 meses para el grupo de Radio-223 contra 3.4 meses en el grupo que recibió placebo (HR 0.64; IC 95%, 0.54 a la 0.77; $p < 0.001$)
- Una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de Radio-223 tuvo una respuesta de acuerdo con el nivel total de la fosfatasa alcalina (reducción $\geq 30\%$, $p < 0.001$) y la normalización de este nivel ($p < 0.001$).
- Se logró 30% o más de reducción en los niveles del APE en la semana 12 en 16% de los pacientes del grupo de Radio-223 y en 6% de los pacientes del grupo placebo ($p < 0.001$).

El tratamiento con Radio-223 mostró un aumento significativo de la supervivencia independientemente del uso previo o no de docetaxel [HR 0.71 IC 95% (0.57-0.89); HR 0.75 IC 95% (0.56-0.99), respectivamente].

Beneficio en la supervivencia por subgrupo de pacientes

El análisis de la supervivencia por subgrupos mostró un beneficio uniforme a favor del tratamiento con Radio-223 al incluir la totalidad de los pacientes.

El mismo fenómeno a favor del radiofármaco se observó en los pacientes, independientemente de lo nivel iniciales de fosfatasa alcalina total, el uso concomitante de bisfosfonatos, así como el uso previo o no de docetaxel.

Respecto al ECOG de los pacientes, el beneficio fue claro para aquellos con ECOG 0-1, no así para los pacientes con ECOG ≥ 2 . Respecto a la extensión de las metástasis, los resultados estuvieron a favor de Radio-223, preferentemente en pacientes con > 6 y ≤ 20 metástasis y en aquellos con más de 20 metástasis. También se observó un beneficio franco cuando se analizaron los resultados de acuerdo al uso de opioides para el manejo del dolor a favor del Radio-223.⁸

Los resultados del estudio en cuanto al tiempo transcurrido hasta la terapia de radiación de haz externo para el alivio del dolor y el hecho de que menos pacientes refirieron dolor óseo como evento adverso (EA) en el grupo tratado con Radio-223, indican un efecto positivo sobre el dolor óseo.⁸

Toxicidad y manejo

La naturaleza altamente selectiva de Radio-223, con partículas α de corto alcance (< 100 micras), minimiza la mielosupresión y tiene efectos muy limitados sobre el tejido normal. La incidencia global de EA fue consistentemente más baja en el grupo de Radio-223 que en el grupo placebo en todos los grados (93% frente 96%), para los grado 3 o 4 (56% frente 62%), y para los EA graves (47% frente 60%). El número de pacientes que abandonaron el fármaco del estudio debido a EA fue también menor en el grupo de Radio-223 (16% frente 21%). No se observaron diferencias clínicamente significativas en la frecuencia de EA hematológicos (anemia, plaquetopenia y neutropenia) y no hematológicos (diarrea, náuseas, vómito, fatiga, etc.) entre los grupos de estudio (menos del 5%)⁸.

Conclusiones del estudio

La eficacia de Radio-223 fue comprobada en los pacientes con CPRCm y afectación ósea al prolongar significativamente la SG, el tiempo al primer EES, las elevaciones de la fosfatasa alcalina y del APE, con resultados a favor del fármaco, independientemente del uso de opioides, bifosfonatos y quimioterapia con docetaxel, además de tener un muy buen perfil de seguridad.⁸

Guías de NCCN, 2016

La guías de la NCCN 2016 versión 3, posicionan a Radio-223 como una opción terapéutica categoría 1 para el tratamiento de pacientes con metástasis a hueso sin metástasis viscerales, tanto previo al uso de enzalutamida y/o abiraterona como previo al uso de quimioterapia (docetaxel), así como denosumab o ácido zoledrónico de manera simultánea.²⁵

Guías de la EAU 2016

Mencionan que Radio-223 es el único agente específico para hueso que ha presentado un beneficio en la supervivencia, destacando su eficacia y seguridad, definiendo las directrices para el tratamiento citotóxico y la terapia pre/post-docetaxel en CPRCm, teniendo un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.¹

Principio activo del fármaco

Dicloruro de Radio-223.

Perfil farmacocinético

Absorción

Radio-223 se administra por vía intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es del 100%.

Distribución y captación orgánica

Tras la inyección intravenosa, Radio-223 pasa rápidamente de la sangre y se incorpora principalmente en los huesos y en las metástasis óseas o se excreta al intestino.

Quince minutos después de la inyección, alrededor del 20% de la actividad administrada permanece en la sangre y solo el 1% a las 24 horas. El volumen de distribución es mayor que el volumen sanguíneo, lo que indica una distribución a los compartimentos periféricos.

Diez minutos después de la inyección, se observa actividad en el hueso y el intestino. El nivel de actividad en hueso oscila entre 44% y 77% a las 4 horas posteriores a la inyección, sin presentar captación significativa en otros órganos como corazón, hígado, riñones, vejiga urinaria y bazo a las 4 horas después de la administración del fármaco.

Biotransformación

Radio-223 es un isótopo que se desintegra y no se metaboliza.

Eliminación

La excreción fecal es la principal vía de eliminación del organismo. Aproximadamente 5% se excreta con la orina y no hay datos indicativos de excreción hepatobiliar.

La velocidad de eliminación del tubo gastrointestinal se ve afectada por la alta variabilidad de la velocidad de tránsito intestinal entre la población.

Farmacia y administración (Certificación)

Presentación

Radio-223 es un radiofármaco que se presenta como solución inyectable a una concentración de 1.000 kBq/mL. Cada vial de 6 mL contiene 6 MBq.

Forma de administración

Radio-223 es para uso intravenoso. Se debe administrar mediante inyección lenta (hasta 1 minuto de duración).

La vía o cánula de acceso intravenoso debe lavarse con solución isotónica inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0.9%) antes y después de la inyección.

Posología

La pauta posológica de Radio-223 es de una actividad de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones.

Deben suprimirse los suplementos de calcio, fosfatos y/o vitamina D en los días previos al tratamiento con Radio-223. La quimioterapia concomitante con Radio-223 puede tener efectos aditivos en la supresión de la médula ósea.

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la actividad en pacientes de edad avanzada y enfermos con insuficiencia hepática o insuficiencia renal.

Instrucciones para la preparación

Radio-223 debe ser administrado únicamente por personas autorizadas para manejar radiofármacos en entornos clínicos designados.

El medicamento debe inspeccionarse visualmente antes de usarlo. Radio-223 es una solución transparente e incolora y no debe utilizarse en caso de decoloración, presencia de material particulado o defectos en el envase.

Radio-223 es una solución lista para el uso y no debe diluirse ni mezclarse con ninguna solución. Cada vial es para una sola aplicación.

La eliminación del producto no utilizado y de los materiales restantes se realizará de acuerdo con la normativa local.

Contraindicaciones

No se conocen contraindicaciones para el uso de Radio-223.

Recomendaciones

Radio-223 tiene recomendación grado A gracias al nivel alto de evidencia (1b) de los estudios que sustentan su eficacia y

seguridad. Es recomendado tanto en la Guía europea¹ como en las Guías estadounidenses de las NCCN:²⁵

- Guía de EU 2016: “En pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas, que no son elegibles para utilizarlo o después del uso de docetaxel, el tratamiento con Radio-223 ha demostrado un beneficio en la supervivencia”. Con un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.¹
- NCCN 2016 versión 3:²⁵ “Radio-223 como una opción terapéutica categoría 1 para el tratamiento de pacientes con metástasis a hueso sin metástasis viscerales, tanto previo al uso de enzalutamida y/o abiraterona como previo al uso de quimioterapia (docetaxel)”.²⁵

Economía en salud

El beneficio económico obtenido del tratamiento con Radio-223 radica en su impacto positivo en la reducción de los EES y los gastos en la utilización de recursos médicos (URM), hospitalizaciones, días de estancia hospitalaria, uso y costos de radioterapia paliativa, entre otros.

En este contexto de fármaco-economía, el Dr. Parker realizó un trabajo donde se ve reflejado el impacto económico de Radio-223.⁷⁵

Los costos de la atención de las metástasis óseas y los EES han sido bien establecidos:

- El costo promedio de los episodios de hospitalización para el manejo de un EES con cirugía ósea es \$88,838 USD.
- El costo de la terapia de radiación externa es de \$ 6,412.29 USD por paciente y año.

El estudio concluyó que Radio-223 se asoció con una reducción de uso de recursos médicos, principalmente impulsado por la reducción de días de hospitalización.

Esta reducción y ahorro de costos asociados, fueron evidentes en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento con Radio-223, que se observaron tanto antes de presentarse el primer EES como posterior a este. Este hallazgo apoya además que el uso temprano de Radio-223 en la progresión de la enfermedad puede impactar en prevenir hospitalizaciones y los costos originados.⁷⁵

Un estudio similar realizado en los países bajos que comparo Radio-223 vs. placebo vs. acetato de abiraterona y enzalutamida, concluyó lo siguiente:⁷⁶

1. Su modelo de evaluación sugiere que Radio-223 es rentable en comparación con placebo, abiraterona y enzalutamida.
2. En comparación con abiraterona y enzalutamida en el entorno post-quimioterapia, los costos de por vida de los pacientes con CPRCm, son más bajos para los pacientes tratados con Radio-223.

Conclusiones

El CP representa un problema de salud pública de gran magnitud. Su comportamiento biológico es incierto ya que puede desarrollarse de manera lenta e indolente o presentar un crecimiento rápido, agresivo y letal.

Las metástasis son principalmente en hueso y tienen un impacto negativo en la calidad de vida, la supervivencia y con altos costos tanto para el paciente como para las instituciones de salud.

Las alternativas convencionales para el manejo de las metástasis óseas: Bifosfonatos, radiofármacos β emisores o radioterapia paliativa solo ofrecen control del dolor y retraso de los EERm, pero no tienen impacto en la supervivencia del paciente.

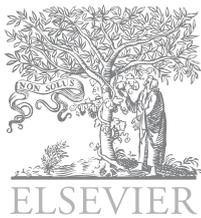
Radio-223, emisor de partículas α , es el único radiofármaco con acción selectiva sobre las metástasis óseas, que además ofrece un beneficio en la SG como lo mostró el estudio ALSYMCA.

Radio-223, posee una acción calcio mimética y selectividad por los sitios de recambio óseo metastásicos; confiere una alta transferencia lineal de energía con poca profundidad, por lo que tiene un efecto positivo en el control oncológico y un perfil de seguridad aceptable, que se deriva de los pocos eventos adversos relacionados con la médula ósea.

Referencias

- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al, European Association of Urology (EAU) Prostate Cancer (PCa) Guidelines, 2016.
- Jiménez-Ríos MA, Solares-Sánchez M, Martínez-Cervera P, et al, Onco-guía Cáncer de Próstata. *Cancerología* 2011;6:13-18.
- Duran I, Garzo C, Sanchez A, et al. Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol* 2014;16(3):322-329.
- Azzouni F, Mohler J. Biology of Castration-Recurrent Prostate Cancer. *Urol Clin N Am* 2012;39:435-452.
- Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol* 2010;37:(Suppl 2):S15-S29.
- Saad F, Gleason D, Murray R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-68.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
- Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-1309.
- GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (Consultado 31.08.2016)
- Arnold, M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015;51:1164-1187.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE--5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34.
- Estadísticas importantes sobre el cáncer de próstata. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guidetallada/cancer-de-prostata-what-is-key-statistics>
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. En: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site. Consultado: 04.2106.
- SEER Stat Fact Sheets: Prostate Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- Cáncer de próstata. http://www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/basic_info/index.htm
- Jiménez-Ríos MA, Solares-Sánchez M, Martínez-Cervera P, et al, Onco-guía Cáncer de Próstata. *Cancerología* 2011;6:13-18.
- Heise M, Haus O. Hereditary prostate cancer, *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 May 27;68:653-65. doi: 10.5604/17322693.1104682.
- Hugging C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Studies on prostatic cancer. Cancer Research* 1941;1(4):293-297.
- Boyce BF, Yoneda T, Guise TA. Factors regulating the growth of metastatic cancer in bone. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:333-347.
- Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell. 2009.
- Epstein J. An Update of the Gleason Grading System. *J Urol* 2010;183(2):433-440.
- Loeb S, Ballentine H, in Campbell-Walsh Urology. 10th Ed. Saunders, Elsevier. 2012, chapter 99 Early Detection, Diagnosis, and Staging of Prostate Cancer, pp 2763-2770.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
- NCCN Guidelines, Prostate Cancer, Version 3.2016.
- Sánchez-López HM, Manual de Uroonco, 3a. Ed, México, Editorial Cuellar-Ayala, 2016, pp 67.
- Drilon A, Postow M. *Pocket oncology*, Department of Medicine Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Ed. Wolters Kluwer, Health, Philadelphia, USA, 2014;179(4):1354-60.
- Johansson JE, Ove A, Swen-Olof A, et al, Natural History of Early, Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2004;291(22):2713-2719.
- Philip W, Celestia S, Neal D, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
- Kantoff PW, Mohler JL. New Developments in the Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:653-657.
- Antonarakis E, Carducci M, Eisenberger M, in Campbell-Walsh Urology. 10th Ed. Saunders, Elsevier. 2012, chapter 110 Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer, pp 2954-2971.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
- Cumming J, Hacking N, Fairhurst J, et al. Distribution of bony metastases in prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1993;66:411-414.
- Langsteger W, Haim S, Knauer M, et al. Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:447-458.
- Brogstetter C, Zöphel K, Kotzerke J, et al. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(Suppl 1):S18-S27.
- Picchio, M, Spinapoliche EG, Fallanca F, et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(1):13-26.
- Gutzeit, A, Doert A, Froehlich JM, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the

- detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010;39(4):333-343.
38. Costa L, Badia X, Chow E, et al. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer*. 2008;16:879-889.
 39. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169(1):164-169.
 40. Halabi S, Kelly W, Zhou H, et al. The site of visceral metastases (mets) to predict overall survival (OS) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts): A metaanalysis of five phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5s, (suppl; abstr 5002).
 41. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1005-1007.
 42. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-583.
 43. Saad F, Lipton A. Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease, *Semin Oncol* 2007;34(6 Suppl 4):S17-S23.
 44. el-Amm J, Aragon-Ching JB, Radium-223 for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Onco Targets and Therapy* 2015;8:1103-1109.
 45. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *J National Cancer Institute* 2002;94(19):1458-1468.
 46. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*, 2015;67(6):1028-1038.
 47. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003; 169(1):164-169.
 48. Sweeney CJ, Yu-Hui C, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-746.
 49. Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, et al, Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; Jul 5. doi: 10.1038/pcan.2016.26. [Epub ahead of print]
 50. Eisenberger M, Crawford E, McLeod D, et al. The prognostic significance of prostate specific antigen in stage D2 prostate cancer: interim evaluation of Intergroup 0105. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14(abstr 613).
 51. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007;15(7):869-876.
 52. Kinnane N, Burden of bone disease, *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(Suppl 2):S28-S31.
 53. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-882.
 54. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-822.
 55. Roque M, Martinez MJ, Alonso P, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD003347.
 56. Crawford ED, Kozlowski JM, Debruyne FM, et al. The use of strontium 89 for palliation of pain from bone metastases associated with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1994;44(4):481-485.
 57. Giammarile F, Mognetti T, Resche I. Bone pain palliation with strontium-89 in cancer patients with bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001;45(1):78-83.
 58. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007;109(3):637-643.
 59. Pons F, Herranz R, Garcia A, et al. Strontium-89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24(10):1210-1214.
 60. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007;109(3):637-643.
 61. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6(6):392-400.
 62. Lewington VJ. Bone-seeking radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 2005;46 (Suppl 1):385-475.
 63. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397-1406.
 64. FDA Access Data on Xofigo., Radium-223 dichloride, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203971lbl.pdf Consultado el 10 de marzo de 2014.
 65. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, et al, Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the -emitter 89Sr in mice. *Nucl Med* 2003;44:252-259.
 66. Orjuela-Ballesteros H. Acerca del dicloruro de radio-223 (Radio-223-Cl2) (Alpharadin) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración CPRC, una aplicación de la Física Médica. *Lat Am J. Phys Educ* 2014;8(3):555-560.
 67. Kassis A. Therapeutic Radionuclides Biophysical and Radiobiologic Principles, *Semin Nucl Med*;38(5):358-366.
 68. Informe de Posicionamiento Terapéutico de radio-223 (223Ra) (Xofigo®). Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Fecha de publicación: 2 de marzo de 2015.
 69. Brosed A, Fundamentos de Física Médica Volumen 1: Medida de la radiación, (Editorial Adi, España, 2011).
 70. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369(18):213-223.
 71. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. (2004). *Molecular Biology of the Cell* (5a Ed). New York: WH Freeman. pp. 963.
 72. Stewart Bushong, *Manual de Radiología para Técnicos: Física, Biología y Protección Radiológica*, Ed Harcourt, 2010.
 73. Henriksen G, Bristol K, Bruland OS, et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223)Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62:3120-3125.
 74. Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11:4451-4459.
 75. Parker Ch, Zhan L, Cislo P, et al, Effect of Radium-223 Dichloride on Hospitalization and Its Economic Implications in ALSYMPCA Trial. Abstract:1230.
 76. Gaultney J, Baka A, Leliveld-Kors A, et al, Cost-effectiveness of radium-223 compared to placebo, abiraterone acetate and enzalutamide in the treatment of castration resistant prostate cancer in the Netherlands. Abstract:1223.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Eficacia de 6 dosis de dicloruro de radio-223 (Radio-223) en cáncer de próstata hormonosensible: Reporte de caso

Sebastián S Medina-Ornelas* y Francisco O García-Pérez

Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Instituto Nacional de Cancerología, México.

Introducción

De acuerdo a los datos de Globocan 2012, en México se diagnostica cáncer de próstata (CP) a 14,016 pacientes cada año, lo que representa el 9.5% de neoplasias, ocupando el primer lugar en la población.

Un reciente estudio epidemiológico de CP en el país realizado por Sánchez-Barriga, reportó 51,389 muertes provocadas por la enfermedad durante el período 2000-2010, en que la tasa bruta de mortalidad subió de 7.8 a 9.8/100,000; mientras que la frecuencia de CP y las muertes causadas por esta condición, también tuvieron incrementos importantes en los grupos de mayor edad: Se registraron 694 fallecimientos en las personas de 50 a 54 años de edad (1.3%), mientras que en mayores de 60 años se reportaron 48,780 muertes, es decir, 94.9% del conteo de la mortalidad total en el período estudiado.

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), entre 50% y 70% de los casos con CP inician su atención médica en las etapas avanzadas de la enfermedad, donde los tratamientos buscan mejorar la calidad de vida, incrementar el tiempo a la progresión, así como la supervivencia global.

Los avances tecnológicos del tipo de la tomografía por emisión de positrones en equipo híbrido con tomografía computarizada (PET/CT) se puede utilizar con el radiofármaco ^{18}F -NaF, que tiene mayor sensibilidad y especificidad (S: 86.7-100%; E: 44-88.6%) que la gammagrafía ósea, S: 82-99.8%; E: 19.4-66.5% en la detección de enfermedad ósea metastásica tipo blástica en CP.

Otro estudio es la PET/CT con el trazador ^{11}C -colina; es altamente específico y más sensible que la PET o la IRM por separado.

En mayo de 2013, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el dicloruro de radio-223 (Xofigo[®]) para tratar a pacientes en fase avanzada de CP sintomático (metastásico) resistente a la castración que se ha diseminado a huesos, pero no a otros órganos.

El medicamento es el primer agente terapéutico emisor de partículas radiactivas α y demostró prolongar la supervivencia global de estos enfermos.

Radio-223 es una opción para administración intravenosa en pacientes con CPRC con síntomas por metástasis óseas y puede ser considerado en individuos que recibieron docetaxel previamente o después del Radio-223.

Caso clínico

Paciente: SRT
Sexo: Masculino
Edad: 46 años

No cuenta con antecedentes de importancia ni factores de riesgo oncológicos

Padecimiento actual: Acude al INCan en enero del 2014, con sintomatología obstructiva de las vías urinarias y dolor óseo generalizado (EVA, 8). Le son practicados estudios de laboratorio y biopsia prostática.

*Autor para correspondencia: Francisco O. García Pérez, Sebastián S. Medina Ornelas. Av. San Fernando, 22. Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.

Correo electrónico: dr.sebastian@outlook.com

Laboratorio: Antígeno prostático específico (APE), 220 ng/mL; fosfatasa alcalina (FA), 443 U/L.

Reporte histopatológico: Adenocarcinoma de próstata Gleason 9 (4+5) (Figura 1).

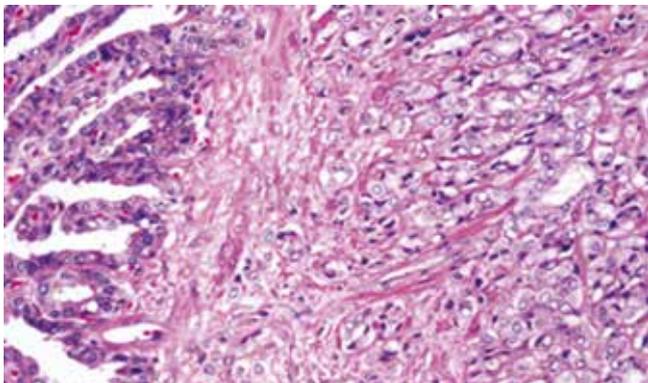


Figura 1. Reporte de biopsia prostática: Adenocarcinoma de próstata, Gleason 9 (4+5)

Se solicitó una gammagrafía ósea que le fue realizada fuera del Instituto, cuyo reporte fue: Múltiples metástasis óseas de tipo blástico en esqueleto axial y apendicular. Fue clasificado en estadio IV (AJCC).

Tratamiento: Se inició terapia de privación androgénica (ADT) con bicalutamida y goserelina y para el control del dolor paracetamol y tramadol.

Evolución: Tres meses posteriores al diagnóstico se reporta APE: 26 ng/mL y FA: 348 U/L; continúa con dolor (EVA 8) y cursa con eventos adversos secundarios de la terapia: Cefalea, bochornos, impotencia sexual y labilidad emocional.

Para evaluar la extensión de la enfermedad, se realizó PET/CT con fluoruro (F18) de sodio (NaF-18) 30 min posterior a la administración IV de 10mCi de ^{18}F -NaF, con equipo SIEMENS mCT®, (Figura 2-a) en el que se evidencian lesiones blásticas en múltiples áreas del esqueleto axial y apendicular. Se decide iniciar tratamiento combinado con Radio-223, por lo que se obtiene el consentimiento informado del paciente.

Segunda línea de tratamiento: Se realiza la primera administración de Radio-223 en dosis de 55 kBq (1.49 *microcurie*) por vía intravenosa (3,750 kBq).

En un lapso de 4 semanas, previa evaluación hematológica, se administra la segunda dosis de 3,750 kBq de Radio-223.

Evolución: Un mes después de la segunda dosis del radiofármaco el paciente manifiesta disminución significativa del dolor (EVA 2), requiriendo únicamente paracetamol; asimismo, presenta reducción de los niveles de APE: 4.8 ng/mL y en la FA: 128 U/L, además de una clara mejoría en los efectos secundarios generados por la ADT.

PET/CT (NaF-18) de control: Se evidencia decremento de la actividad blástica ($\text{SUV}_{\text{máx}}$) de todas las lesiones (Figura 2-b).

Previo control hematológico, se administra la tercera dosis de Radio-223. Posterior a la cuarta dosis de se realiza nueva PET/CT (NaF-18) observándose disminución significativa del $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de todas las lesiones metastásicas (Figura 2-c); dolor prácticamente ausente sin requerir de analgésicos (EVA 1), mejoría en la calidad de vida y reducción de los niveles de APE: 0.133 ng/mL y FA: 48U/L; cuenta de neutrófilos y plaquetas normales.

Al concluir con la sexta y última dosis de Radio-223 el paciente no presentaba dolor. APE: 0.13 ng/dL y FA: 49 U/L, practicando nuevo estudio de PET/CT (NaF-18) sin observarse cambios con respecto al estudio previo, (Figura 2-d).

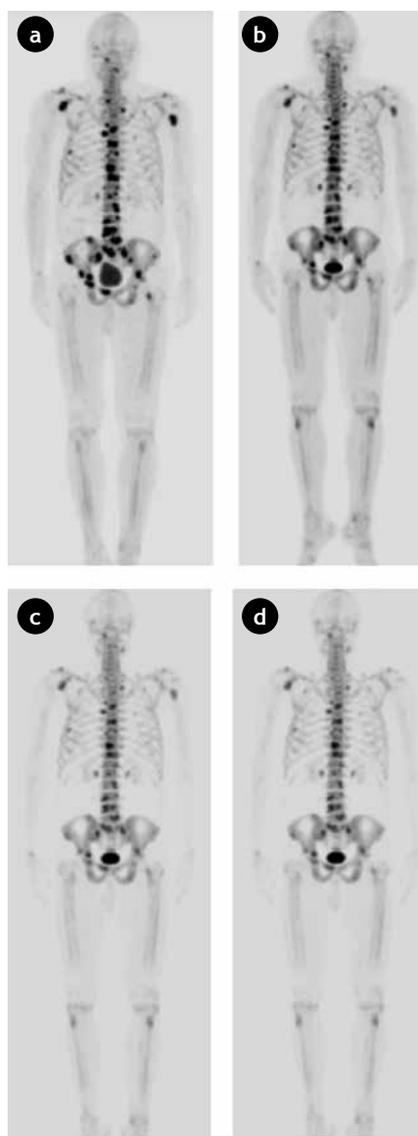


Figura 2. (a) PET/CT (NaF-18) basal; (b) PET/CT (NaF-18) posterior a la segunda dosis de Radio-223, (c) PET/CT (NaF-18) posterior la cuarta dosis; (d) PET/CT (NaF-18) al concluir el tratamiento.

Análisis

Se decidió realizar el seguimiento estrecho del paciente mediante PET/CT con el radiotrazador ^{18}F -NaF con el mismo equipo y las mismas características en cada estudio; con ello se evitaron sesgos en los resultados, demostrando el comportamiento del SUV_{max} de las lesiones óseas metastásicas posterior a la administración del segundo y cuarto ciclo de administración de Radio-223, practicado de manera bimensual 24 horas previas a la administración del siguiente ciclo de terapia.

Estos resultados se correlacionaron con la disminución del APE y la FA, sin dejar de señalar los mínimos efectos hacia medula ósea, que en conjunto dieron como resultado una mejor calidad de vida. Es de importancia señalar que existen nuevos radiotrazadores que pueden también ser útiles para evaluar la respuesta al tratamiento, destacando la PET/CT con el radiotrazador ^{68}Ga -PSMA.

Finalmente, este caso clínico exhibe la utilidad y eficacia del Radio-223 como terapia en combinación con bicalutamida y goserelina, obteniendo muy buenos resultados en el tratamiento de pacientes con CP hormonosensible y metástasis óseas sintomáticas, además de reducir de manera importante el dolor.

Conclusiones

Dicloruro de radio-223 (Radio-223) es el primer radiofármaco emisor α que ha demostrado prolongar tanto la supervivencia hasta en 3.8 meses, como la aparición del primer episodio esquelético sintomático al ser comparado con placebo, así como mejorar la calidad de vida en pacientes CPRC con metástasis óseas sin afección visceral.

Tanto el estroncio-89 (Sr-89) como el Radio-223 son depositados en el hueso debido a sus propiedades calciomiméticas que le confieren una excelente afinidad por las zonas con mayor recambio óseo, como en el caso de las metástasis osteoblásticas; por otro lado, el samario-153 (Sm-153) es depositado en el hueso por quelación con la ayuda de la molécula ácido etilén diamino tetra (metileno fosfónico), que posee una elevada afinidad por el calcio.

Una vez unidos en el hueso, estos radionúclidos decaen por la emisión α (Radio-223) o las partículas β (Sr-89 y Sm-153 [este último también con emisión de rayos β]). El objetivo de dicha irradiación es destruir las células tumorales en el hueso sin afectar a la médula ósea normal, sin embargo, los emisores α y β no son iguales en su capacidad de destrucción celular ni en la toxicidad que tienen sobre la médula ósea. El Radio-223 ha demostrado superioridad en cuanto a la capacidad de destrucción celular pero con escasos efectos tóxicos en la médula ósea, debido a su elevada transferencia lineal de energía (LET); la toxicidad producida por las partículas α es por un daño en la doble cadena del ADN de las células tumorales. En lo que corresponde a Sr-89 y del Sm-153, la LET es menor debido a sus propiedades físicas; condicionan un mayor daño en la médula ósea, además de no ofrecer ningún impacto (hasta la fecha) en la supervivencia, ni en el retraso en la aparición de un nuevo episodio esquelético sintomático; por tal motivo su uso se recomienda solo para la paliación del dolor óseo.

La mayor desventaja de Radio-223, es que sus efectos se limitan a la afección metastásica ósea; es por ello que el uso de marcadores bioquímicos en la evaluación de la respuesta al tratamiento sea limitado y difícilmente tenga algún efecto en cuanto a la reducción del antígeno prostático específico.

La PET/CT, es útil en la evaluación de la respuesta y ha demostrado tener una indicación específica en la evolución de estos pacientes.

Bibliografía

1. Globocan 2012 [página principal en internet]. Lyon, fr: International Agency for research on cancer; c2010 [consultado 11 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Aldaco F, Pérez P, Cervantes G, et al. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mexicana Oncología* 2012;11(6):366-374.
3. Sánchez-Barriga JJ. Mortalidad por cáncer de próstata en México. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:576-585.
4. Jiménez RM, Solares M, Martínez P, et al. Oncogüía: Cáncer de próstata. *Cancerología* 2011;6:13-18.
5. Erazo-Valle A, Martínez-Cedillo J, Rivera-Rivera S, et al. Reunión de panel de expertos en cáncer de próstata. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2014;13(Supl 2):2-17.
6. Prostate cancer. In National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1. 2015. National Comprehensive Cancer Network.
7. Pandit-Taskar N, Larson SM, Carrasquillo JA. Bone-Seeking Radiopharmaceuticals for Treatment of Osseous Metastases, Part 1: α Therapy with 223 Ra-Dichloride. *J Nucl Med* 2014;55:268-274.
8. Klutz PG, Pierce W, Maher VE, et al: Radium Ra223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res* 2014;20(1):9-14.
9. Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, et al: Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of 223Ra dichloride in men with castration resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(9):1384-1393.
10. Withofs N, Grayet B, Tancredi T, et al. 18F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun*. 2011;32(3):168-76
11. Flamen P. Harnessing the Power of Collaboration for breast Cancer Research and treatment SNMMI Image of the Year Captured on the Discovery Pet/Ct 690 "IMAGE OF THE YEAR". MI clarity the magazine of molecular imaging 2013;12-14.
12. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223.
13. Brady D, Parker C, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J* 2013;19(1):71-78.
14. Henriksen G, Bristol K, Bruland OS, et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting 223Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62(11):3120-3125.
15. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6250s-6257s.
16. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):940-945.
17. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone

metastases: a systematic review and metaanalysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56(6):538-543.

18. Nilsson S. Radionuclide Therapies in Prostate Cancer: Integrating Radium-223 in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18(2):14.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Tratamiento con radio-223 en un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración: Presentación de caso clínico

Christian Patricio Camacho Limas, Raquel Gerson Cwilich
y Alberto Villalobos Prieto

*Servicio Oncológica Médica del Centro Médico ABC, Ciudad de México
American British Cowdray Medical Center*

Introducción

El cáncer de próstata es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en Estados Unidos y el cáncer más frecuentemente tratado por los urólogos, con un estimado de más de 233,000 casos nuevos en 2014. Al momento del diagnóstico, aproximadamente el 12% de los pacientes tendrán enfermedad local avanzada, y el 4% de los individuos recién diagnosticados se presentarán con algún cuadro por metástasis. Aunque la enfermedad localizada recién diagnosticada se puede curar con tratamientos intervencionistas, aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente y pueden evolucionar a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Ya que los urólogos son los principales médicos responsables del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata, están en una posición única para proporcionar una revisión detallada de las opciones terapéuticas y promover la toma de decisiones compartida con los pacientes sobre las opciones de tratamiento aprobadas para CPRC.

Aunque las opciones de tratamiento con mecanismo de acción único han progresado desde 2010, la enfermedad evoluciona con el tiempo mediante presiones selectivas, con la expansión clonal de células que albergan mutaciones resistentes. Desafortunadamente, esto contribuye a la tasa de mortalidad específica por cáncer de próstata de 30,000

hombres en Estados Unidos, de los cuales aproximadamente el 90% tendrán datos de metástasis óseas. Las complicaciones asociadas con metástasis óseas por CPRC pueden causar discapacidad funcional, reducción en la calidad de vida y complicaciones ulteriores que pueden afectar la supervivencia, y representan en última instancia elevados costos en la atención de la salud.

Caso clínico

Paciente: RLS
Sexo: Masculino
Edad: 83 años

Dentro de sus antecedentes destaca hipertensión arterial controlada de 20 años de evolución.

Padecimiento oncológico

En 2011, mediante pruebas de escrutinio se realiza una determinación de antígeno prostático específico (APE) con resultado de 154 ng/mL; se realizó biopsia guiada por ultrasonido transrectal (**Figura 1**), reportándose adenocarcinoma de próstata moderadamente diferenciado Gleason 7. El gammagrama óseo reveló foco hipermetabólico único en la rama isquiopúbica derecha. (**Figura 1**)

*Autor para correspondencia: Servicio de Oncología Médica, American British Cowdray Medical Center, Centro Médico ABC Sur 128 No. 143 Col. Las Américas. Delegación Álvaro Obregón CP. 01120 Ciudad de México.
Correo electrónico: dr.camacholimas@gmail.com

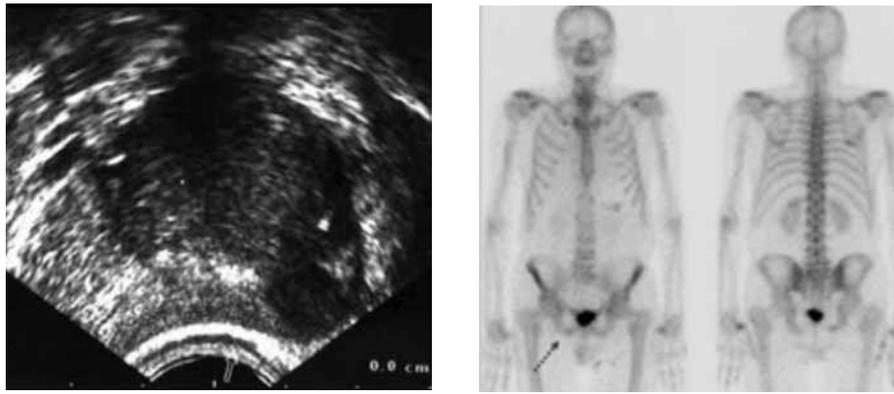


Figura 1. Biopsia guiada por ultrasonido prostático. Gammagrama óseo con foco hipermetabólico único en la rama isquiopúbica derecha.

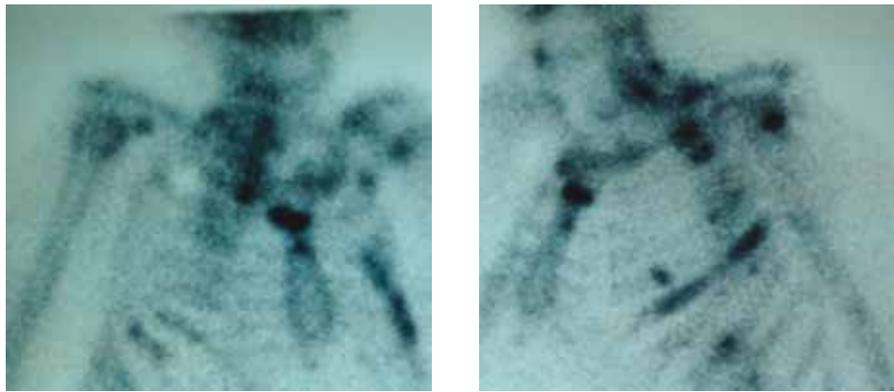


Figura 2. Gammagrama óseo Noviembre 2014 con focos hipermetabólicos diversos en costillas, humero y clavícula izquierda.

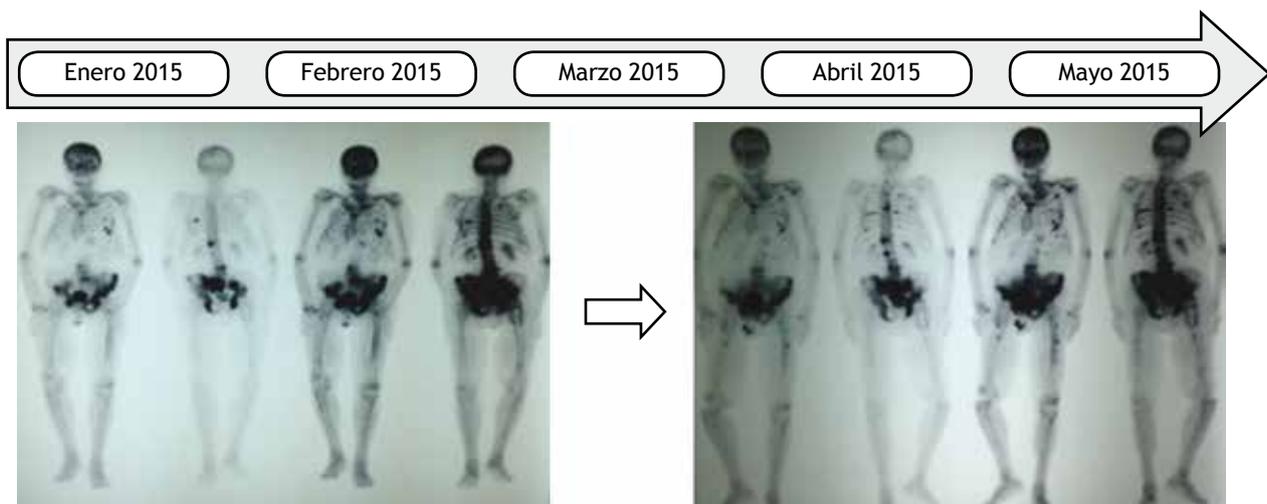


Figura 3. Imágenes de la evolución durante el tratamiento con radio-223

Tratamiento inicial: Se inició bloqueo hormonal con bicalutamida y leuprolide que se prolongó durante 2 años. En 2013 se documentó progresión de la enfermedad a nivel óseo por gammagrama óseo, con cifras de APE de 450 ng/mL y testosterona de 87 pg/mL, cumpliéndose criterios de resistencia a la castración.

Durante 2014 fue tratado con abiraterona, presentando incremento del APE y dolor óseo por aumento de lesiones óseas sin enfermedad visceral (**Figura 2**), mediante tomografía axial simple y contrastada.

En enero 2015 se inicia la administración de dicloruro de radio-223 (radio-223) cada 28 días por 4 ciclos, presentando importante mejoría de los síntomas, principalmente el dolor óseo y reducción de la fosfatasa alcalina, (**Figura 4**) con adecuado perfil de tolerabilidad (**Figuras 5 a 7**), sin embargo, no se observaron reducciones en los niveles del APE (**Figura 8**).

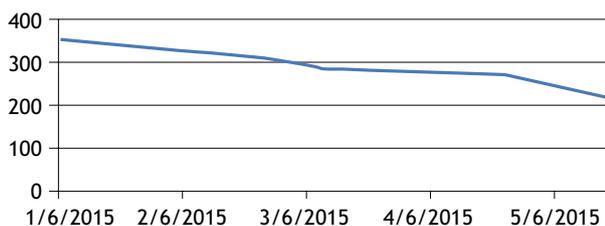


Figura 4. Fosfatasa alcalina

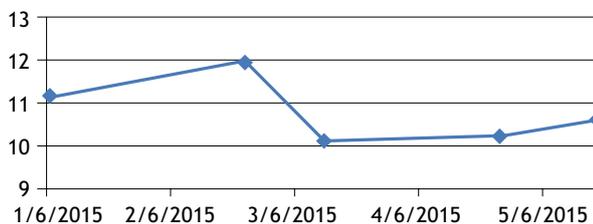


Figura 5. Hemoglobina

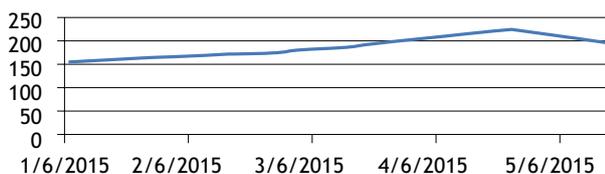


Figura 6. Plaquetas

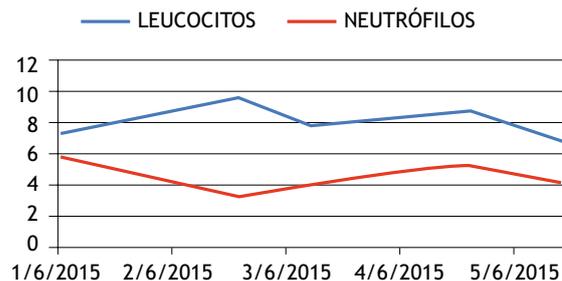


Figura 7. Leucocitos y neutrófilos

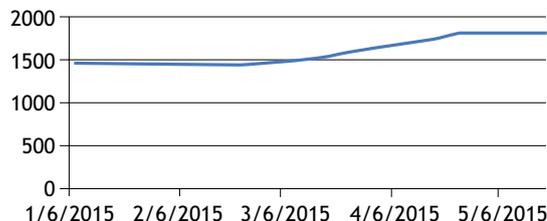


Figura 8. Antígeno prostático específico

Conclusiones

El tratamiento con radio-223 ofrece un adecuado control del dolor, disminución importante de la fosfatasa alcalina y mejoría en la calidad de vida, ofreciendo una alternativa más para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico, con enfermedad ósea sintomática; su perfil de toxicidad es aceptable.

Radio-223 es un radiofármaco que ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas y sin enfermedad metastásica visceral conocida. Es un calcimimético que se une selectivamente al hueso, específicamente en áreas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita ósea. La elevada energía de transferencia lineal de las partículas α (80 keV/micrómetro) genera rupturas de las cadenas dobles de ADN en las células tumorales adyacentes con mucha frecuencia, causando un potente efecto citotóxico.

También provoca efectos adicionales en el microambiente tumoral, incluyendo los osteoblastos y osteoclastos; el recorrido de las partículas α del radio (radio-223) es menor de 100 micrómetros (menos de 10 diámetros celulares), lo que minimiza el daño al tejido normal circundante.

Eficacia

La eficacia de radio-223 ha sido evaluada en 921 pacientes de un estudio clínico fase III (BC1-06, 15245 o ALSYMPCA) y en 286 pacientes incluidos en tres estudios clínicos fase II

(BC1-02, BC1-03 y BC1-04). Los pacientes debían ser diagnosticados con CPRC con metástasis óseas.

El estudio ALSYMPCA fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se comparó radio-223 y el mejor tratamiento estándar, vs. placebo y el mejor tratamiento estándar; como tratamiento estándar se incluyó a: Radioterapia externa local, bifosfonatos, corticosteroides, fármacos antiandrogénicos, estrógenos, estramustina o ketoconazol. También se demostró que el tratamiento con radio-223 prolongó el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, disminución de la fosfatasa alcalina, mejor calidad de vida y buena tolerabilidad. Se observó un decremento del APE en una minoría de los pacientes.

Seguridad

Los datos de seguridad se basan fundamentalmente en 600 pacientes del estudio ALSYMPCA, todos ellos debían ser tratados con un total de 6 inyecciones intravenosas de 50 kBq/kg de radio-223, con intervalos de 4 semanas entre cada administración. La duración media de tratamiento fue de 141 días para el grupo de radio-223 y de 128 días para los pacientes del grupo placebo, con un número medio de dosis de 5.1 y 4.5, respectivamente.

Los eventos adversos más comunes notificados con radio-223 incluyeron náuseas (36%), diarrea (25%), vómitos (19%), trombocitopenia (12%), neutropenia (5%) y leucopenia (4%).

Análisis

La indicación de radio-223 es en el tratamiento de pacientes adultos con CPRC con metástasis óseas sintomáticas y sin enfermedad metastásica visceral conocida. De ello se desprende que puede administrarse tanto en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia, como en pacientes que no han respondido a la quimioterapia de primera línea.

Se dispone de un total de 7 estudios clínicos para avalar la eficacia y seguridad (incluyendo farmacocinética) de radio-223. Ningún estudio hasta el momento ha sido positivo para supervivencia global, sin embargo hay datos suficientes que sustentan que la administración de este tratamiento ayuda a mejorar los síntomas asociados a la enfermedad metastásica ósea sintomática, mejoría del dolor y adecuado perfil de toxicidad a nivel hematológico, sin asociarse a una respuesta terapéutica del APE.

Bibliografía

1. Shore ND. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective. *Urology* 2015;85(4):717-724
2. González del Alba A. Cáncer de próstata. Disponible en: www.seom.org/.../informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/prostata
3. Incidencia del cáncer de próstata. Disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/incidencia.aspx>
4. Ferlay J, Soerjomataram I, GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133-1145.
5. Duran I, Garzón C, Sánchez A, et al. Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol* 2014;16(3):322-329.
6. Ficha técnica de Xofigo. <http://www.ema.europa.eu/docs>
7. Assessment report for Xofigo. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPARPublic_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf
8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223.
9. Anonymous. Current use and future needs of radiopharmaceuticals labelled with radionuclides produced in reactors and possible alternatives. Document EMA/150127/2010. London, European Medicines Agency, 2010.
10. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992.
11. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13):1187-1197.
12. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5):411-422.
13. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:242-245.
14. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
15. Stabin MG. Dosimetric and radiobiological considerations. In: Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Third Edition. Churchill Livingstone 2004; pp. 363-73.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Eficacia de dicloruro de radio-223 en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo

Médico adscrito al Departamento de Hematología/Oncología. Hospital Angeles del Pedregal.

Introducción

El cáncer de próstata avanzado y resistente al tratamiento con métodos hormonales es un reto frecuente en la práctica de la Oncología. La mayoría de estos pacientes tienen metástasis óseas, con manifestaciones clínicas muy severas, sobre todo dolor, inmovilidad y estado funcional muy bajo. Además, los pacientes son frecuentemente de edad avanzada y padecen las secuelas de los efectos tóxicos de otros tratamientos, incluyendo la quimioterapia. Recientemente se encuentra disponible un nuevo fármaco basado en tratamiento con radiación de partículas α que conlleva a una concentración terapéutica en el tejido óseo. Los reportes de los estudios clínicos muestran su eficacia tanto en la mejoría de la calidad de vida como en la supervivencia. A continuación se describe un caso clínico que ilustra la eficacia de dicloruro de radio-223 (radio-223).

Caso clínico

Paciente: FSE
Sexo: Masculino
Edad: 65 años

Antecedentes personales patológicos: Adenocarcinoma de próstata diagnosticado en enero de 2002

Padecimiento actual: Lo inicia a los 51 años de edad cuando se hizo el diagnóstico de adenocarcinoma de

próstata. Le fue realizada prostatectomía radical en marzo del 2002. Por persistencia del antígeno prostático específico (APE) elevado se trató con radioterapia conformacional en agosto 2002. En 2003 se inicia terapia antihormonal con 3.75 mg de leuprorelina cada 28 días, que se prolongó hasta 2005. En julio del 2005 presentó nueva elevación del APE, sustituyendo el tratamiento por goserelina en combinación con bicalutamida, con buena respuesta sintomática. En enero del 2011 presentó dolor lumbar y en miembro pélvico izquierdo. En diciembre 2011 recibió radioterapia hacia pelvis izquierda.

En febrero de 2012 se evidencian lesiones metastásicas en vértebras, por lo que recibió nuevo tratamiento con radioterapia y 9.4 mg de busrelina de depósito cada tres meses.

En Junio de 2012 el antígeno prostático específico se elevó a 10.7 por lo que se inició quimioterapia con 140 mg de docetaxel cada 3 semanas con buena respuesta, de manera que en el ciclo 11 se redujo el APE a 1.6 ng/mL, completando el tratamiento con 13 ciclos.

Entre 2013 y 2015 cursó con frecuentes fluctuaciones en los valores del APE y diferentes cambios de tratamiento con respuestas transitorias:

Marzo a octubre de 2013: Abiraterona y prednisona.

Octubre de 2013: Cabazitaxel, 40 mg cada 3 semanas (seis ciclos), durante los cuales presenta neuropatía periférica.

*Autor para correspondencia: Camino a Sta. Teresa 1055, Magdalena Contreras, Héroes de Padierna, CP. 10700 Ciudad de México, México. +52 55 5449 5500

Correo electrónico: sobrevilla.pedro@gmail.com

Marzo de 2014: Enzalutamida, 4 cápsulas/día y goserelina trimestral.

Marzo de 2015: El paciente presenta exacerbación del dolor óseo y deterioro progresivo en la calidad de vida, así como elevación del APE.

Gammagrama óseo: Múltiples lesiones metastásicas en 1^{ero}, 5^o y 6^o arcos costales anteriores y en los cuerpos vertebrales T4, T5, T8 y de L1 a L4 (**Figura 1**).



Figura 1. Gammagrama óseo

Junio de 2015: El paciente continúa en tratamiento con enzalutamida. Por la progresión sintomática, radiológica y la elevación del APE, previa obtención del consentimiento informado del paciente, se realiza la primera de seis administraciones de radio-223 en dosis de 55 kBq (1.49 *microcurie*) por vía intravenosa (3,750 kBq) con intervalos de 4 semanas cada una.

Diciembre de 2015: El paciente manifiesta mejoría significativa del dolor pero persistencia de la neuropatía periférica. El gammagrama óseo muestra reducción de las lesiones (**Figura 2**).



Figura 2. Gammagrama óseo

Junio de 2016: Reaparece el dolor en región lumbar ((EVA, 8) y se reporta elevación del APE (9.2 ng/mL). Un nuevo gammagrama óseo revela progresión de las lesiones, por lo que es programado para nuevos ciclos de radio-223.

Análisis

El caso ilustra la terapia actual del cáncer de próstata que cuenta con diferentes alternativas. En las etapas iniciales, el tratamiento quirúrgico, seguido de radioterapia conformacional es la primera línea a elegir. Posteriormente, la administración de medicamentos que logran un bloqueo androgénico completo, progresando hacia la quimioterapia citotóxica tanto con docetaxel como con cabazitaxel; también se cuenta con tratamiento antihormonal de última generación. Sin embargo, a pesar de todo este arsenal terapéutico, el caso clínico comentado ejemplifica la incurabilidad del cáncer de próstata avanzado y el deterioro paulatino de la calidad de vida del paciente que lo padece. En este contexto, la reciente disponibilidad de radio-223, que tiene un mecanismo de acción innovador, mejora la calidad de vida e incrementa la supervivencia del enfermo, como ocurrió en el caso clínico presentado.