



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



CASO CLÍNICO

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

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

Servicio Oncológica Médica, American-British Cowdray Medical Center, Ciudad de México, México

Recibido el 30 de junio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 14 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata resistente a la castración;
Radio 223

Resumen **Introducción:** El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer. El tratamiento para la enfermedad metastásica con actividad ósea es multimodal e incluye radioterapia externa, radiofármacos con afinidad ósea. La decisión terapéutica se basa en la presencia o ausencia de síntomas, el comportamiento del antígeno prostático específico (APE) y la distribución de la enfermedad metastásica (presencia o ausencia de metástasis viscerales o sólo enfermedad ósea), donde el papel de la quimioterapia está bien definido. El dicloruro de radio-223 (223Ra) es un radiofármaco calcio-mimético con actividad en las lesiones osteoblásticas que ha demostrado un aumento en el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, una disminución en la fosfatasa alcalina y mayor calidad de vida, con adecuada tolerancia. **Presentación del caso:** Masculino de 83 años diagnosticado en 2011 con adenocarcinoma de próstata con metástasis óseas (MO), tratado con bloqueo hormonal por dos años, con progresión de la enfermedad a nivel óseo en 2013, hormonorrefractario, tratado con abiraterona durante 2014 y con un aumento del APE con dolor óseo por progresión ósea sin enfermedad visceral. En enero de 2015 se indica 223Ra cada 28 días por cuatro ciclos, con una mejoría importante de los síntomas y un adecuado perfil de toxicidad (Figs. 1-6). **Conclusiones:** El tratamiento con 223Ra ofrece un adecuado control del dolor, con una disminución importante de la fosfatasa alcalina y mejoría en la calidad de vida; representa una alternativa más para los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con enfermedad ósea sintomática, y tiene un perfil de toxicidad aceptable. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

*E-mail para correspondencia: dr.camacholimas@gmail.com (C.P. Camacho-Limas)

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo más común entre los hombres en EE.UU. y la segunda causa de muerte por cáncer; se reconoce como el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años. El promedio de vida del mexicano en el año 2008 fue de 75 años, con lo que aumenta su incidencia y su mortalidad.

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos se diagnostican en estadios tempranos, cuando la posibilidad de curación es elevada; se estima que sólo el 5% de los pacientes presentan una fase avanzada en el momento del diagnóstico.

Hasta el 20-30% de pacientes tras el diagnóstico de enfermedad localizada tendrán recurrencia en forma sistémica.

En los pacientes con cáncer de próstata metastásico, el lugar predominante de la enfermedad es el hueso. Las MO son un evento frecuente (65-85%) que tiene una repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional.

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado incluye inicialmente la terapia de bloqueo androgénico. Este abordaje tiene una alta eficacia (se estima que es del 80%), pero la duración del beneficio es limitada en el tiempo (mediana de 18-24 meses), y la mayoría de los pacientes progresan a una situación de resistencia a la castración.

En este contexto existen opciones terapéuticas como los tratamientos que interfieren con el estímulo androgénico del crecimiento tumoral (abiraterona, enzalutamida), la inmunoterapia y la quimioterapia con taxanos, entre otros. Si los pacientes presentan MO osteoblásticas multifocales, se administran tratamientos sistémicos o radioterapia externa y si son incontrolables, los radiofármacos terapéuticos con afinidad ósea pueden ofrecer un beneficio paliativo significativo.

Así, la decisión terapéutica está condicionada por la presencia o ausencia de síntomas, por el tiempo de doblaje del APE y por la distribución de la enfermedad metastásica (presencia o ausencia de metástasis viscerales o sólo enfermedad ósea).

DICLORURO DE RADIO-223

El dicloruro de ²²³Ra se ha autorizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con MO sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Es un radiofármaco para el tratamiento emisor de partículas α que imita al calcio y se une de forma selectiva al hueso, específicamente a áreas de MO, formando complejos con la hidroxapatita ósea.

La elevada energía de transferencia lineal de las partículas α (80 keV/ μ m) con mucha frecuencia ocasiona rupturas de las cadenas dobles de ADN en las células tumorales adyacentes, 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 ²²³Ra es menor de 100 μ m (menos de 10 diámetros celulares), lo que minimiza el daño al tejido normal circundante.

EFICACIA

La eficacia del dicloruro de ²²³Ra se ha evaluado en 921 pacientes de un ensayo clínico en fase III (BC1-06, 15245 o ALSYMPCA) y en 286 pacientes incluidos en tres ensayos clínicos en fase II (BC1-02, BC1-03 y BC1-04). Los pacientes deben ser diagnosticados con cáncer de próstata resistente a la castración con MO.

El estudio ALSYMPCA fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se comparó el dicloruro de ²²³Ra y el mejor tratamiento estándar versus placebo y el mejor tratamiento estándar. Como tratamiento estándar se utilizó radioterapia externa local, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrogénos, estrógenos, estramustina o ketocanazol. Se demostró que el tratamiento con ²²³Ra prolongó el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, provocó una disminución en la fosfatasa alcalina, una mayor calidad de vida, y fue bien tolerado. Se observó un decremento en el 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 seis inyecciones intravenosas de 50 kBq/kg de dicloruro de ²²³Ra a intervalos de cuatro semanas entre cada administración. La duración media del tratamiento fue de 141 días para el grupo de dicloruro de ²²³Ra y de 128 para el grupo placebo, con un número medio de dosis de 5.1 y 4.5, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes notificadas con dicloruro de ²²³Ra fueron náuseas (36%), diarrea (25%), vómitos (19%), trombocitopenia (12%), neutropenia (5%) y leucopenia (4%).

5. EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 83 años de edad con antecedente de adenocarcinoma de próstata con MO (lumbar), diagnosticado en 2011 y tratado con bloqueo hormonal por dos años, con progresión de la enfermedad a nivel óseo en 2013, demostrada mediante un gammagrama (cadera, columna lumbar y hombro); se definió como cáncer de próstata resistente a la castración, por lo que se inició un tratamiento con abiraterona en 2014, con un aumento progresivo del marcador tumoral (APE) y progresión ósea así como dolor óseo, sin enfermedad visceral, por lo que en enero de 2015, se indicó el tratamiento con dicloruro de ²²³Ra. El paciente recibió cuatro aplicaciones, con una mejoría importante de los síntomas, como el dolor óseo, de la fosfatasa alcalina y del antígeno prostático, sin datos de toxicidad hematológica.

6. DISCUSIÓN

La indicación del dicloruro de ²²³Ra se realiza en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, MO sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. De esta indicación se desprende que puede administrarse tanto en pacientes sin tratamiento

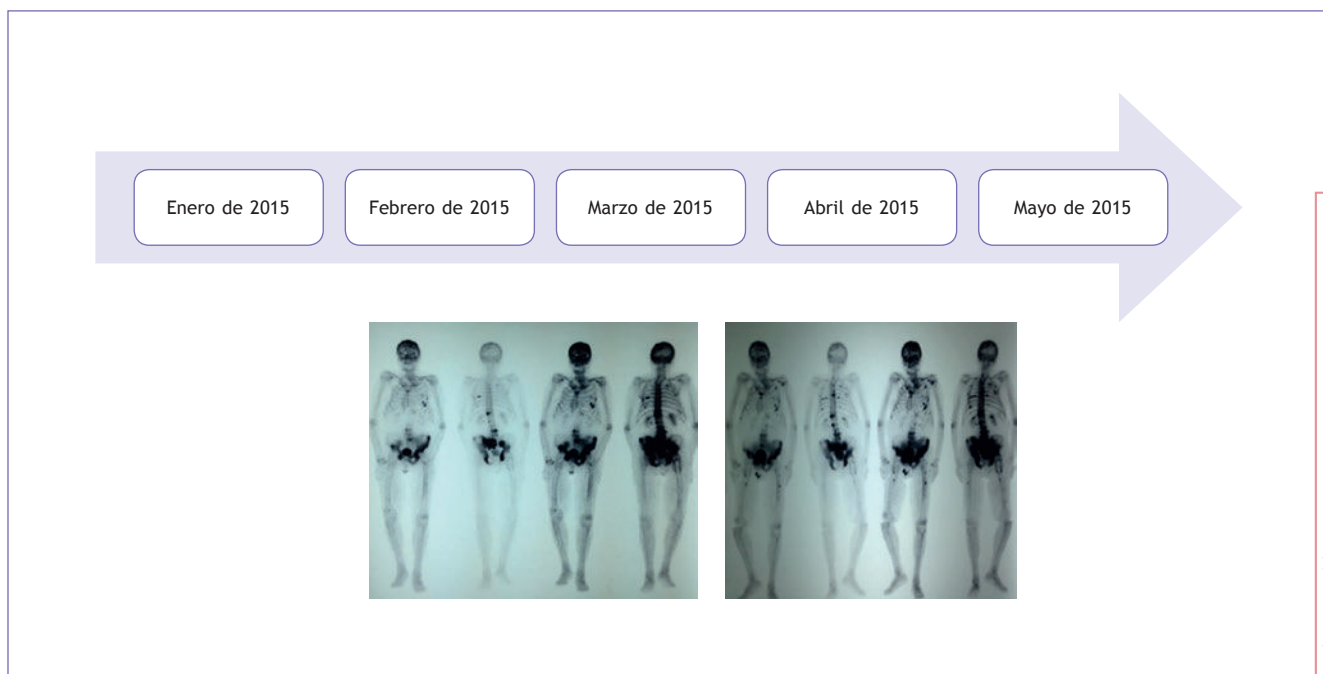


Figura 1. Dicloruro de 223Ra; evolución por imagen con el tratamiento.

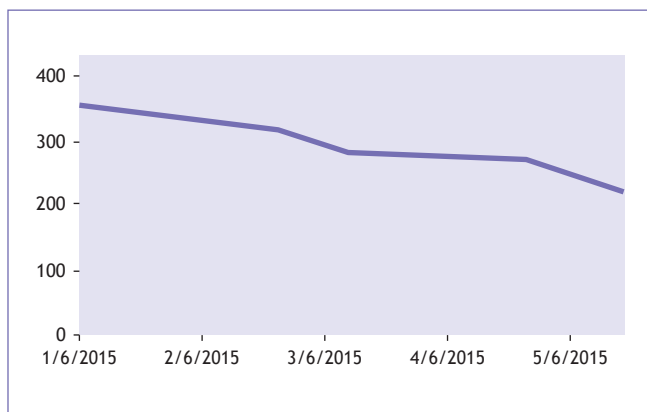


Figura 2. Fosfatasa alcalina.

previo con quimioterapia como en pacientes que no han respondido a la quimioterapia de primera línea.

Se dispone de un total de siete estudios clínicos que avalan la eficacia y seguridad (incluyendo la farmacocinética) del dicloruro de 223Ra. Hasta el momento ningún estudio ha sido positivo para la supervivencia global, pero hay datos suficientes que sustentan que la administración de este tratamiento ayuda a mejorar los síntomas asociados a la enfermedad metastásica ósea sintomática, como el dolor, con un adecuado perfil de toxicidad a nivel hematológico, como en el presente caso, sin asociarse respuesta terapéutica al antígeno prostático; se mantiene una mejoría importante de los síntomas, y la mediana de duración del tratamiento es de 118 días, con una disminución importante de la fosfatasa alcalina y un adecuado control del dolor e incluso una disminución del apoyo de medicamentos opioides, que en definitiva son en su mayoría dosis-limitante, pudiendo conllevar efectos indeseables que deterioran más la calidad de vida del paciente.

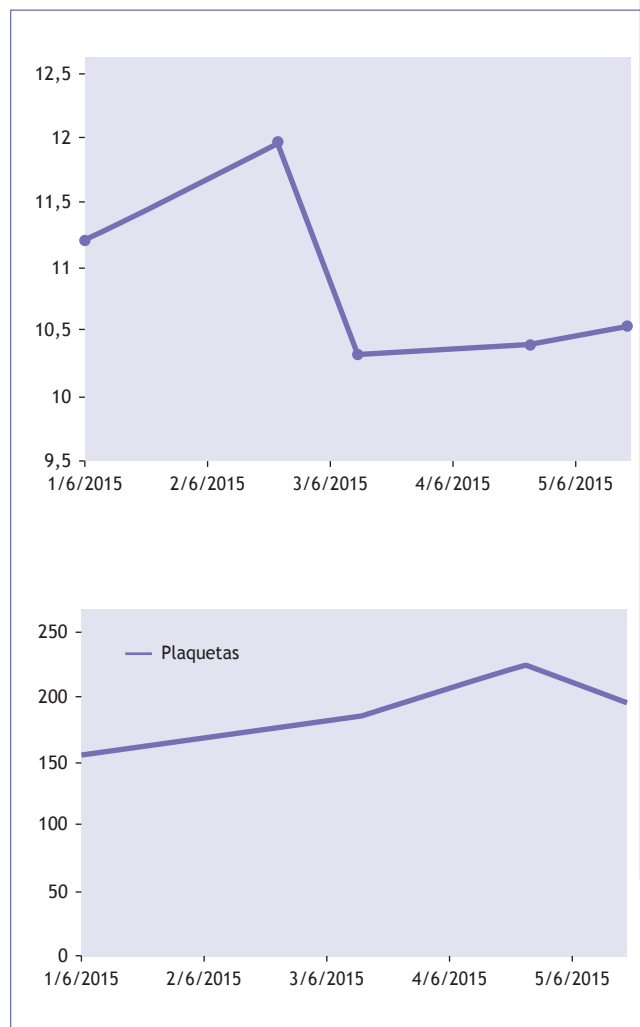


Figura 3. Hemoglobina.

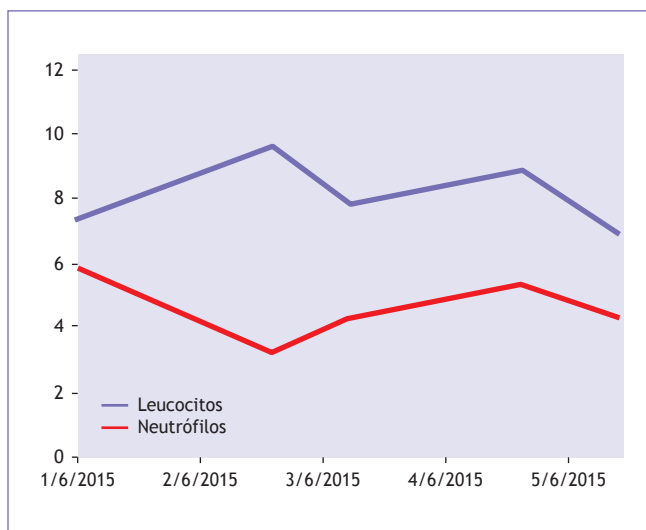


Figura 4. Leucocitos y neutrófilos.

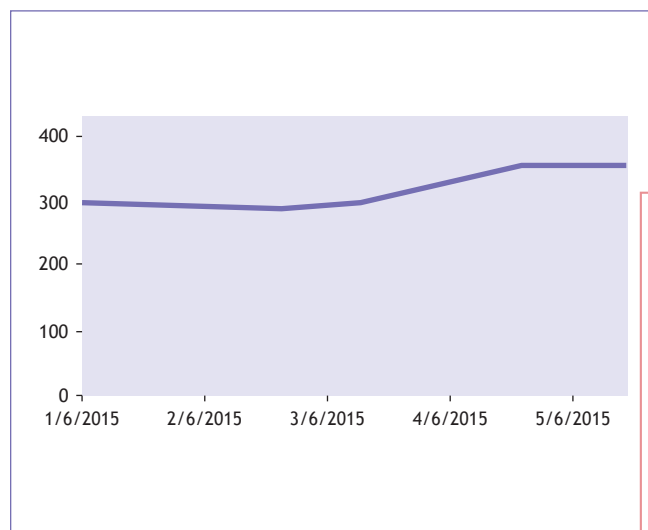


Figura 6. Antígeno prostático específico.

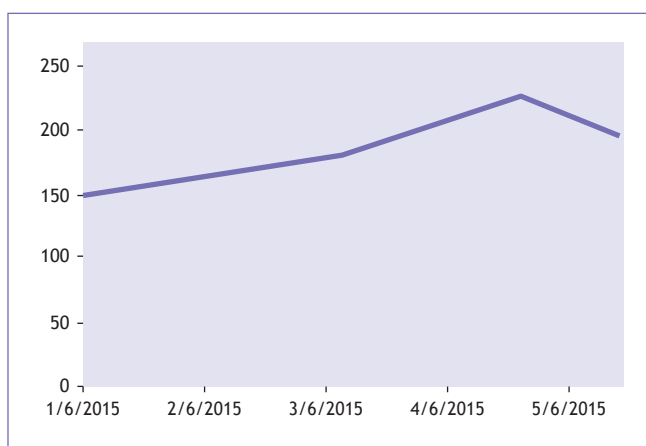


Figura 5. Plaquetas.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con 223Ra es una alternativa más para pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con actividad tumoral ósea y dolor asociado, con un perfil de toxicidad aceptable e impacto en la calidad de vida de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

La presente publicación no confiere ningún tipo de conflicto de intereses.

REFERENCES

- González del Alba A. Cáncer de prostate. Available at: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tiposcancer/genitourinario/prostata>
- Incidencia del cáncer de próstata. Available at: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/incidencia.aspx>
- Ferlay J, Soerjomataram I, GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.) Int J Cancer. 2013;132:1133-45.
- 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;16:322-9.
- Xofigo SPC. Available at: <http://www.ema.europa.eu/docs>
- Assessment report for Xofigo (radium chloride (223Ra). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-23.
- Current use and future needs of radiopharmaceuticals labeled with radionuclides produced in reactors and possible alternatives.
- 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;13:983-92.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367:1187-97.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010;363:411-22.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol. 2008;26:242-5.
- 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;376:1147-54.
- 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