

Cloruro de Radio (²²³Ra)

XOFIGO® (Bayer)

RESUMEN

El cloruro de radio-223 es un radiofármaco emisor de partículas alfa, que es incorporado a las metástasis óseas, al emular químicamente al calcio. Ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Los datos clínicos contrastados indican que es capaz de prolongar alrededor de 3,6 meses la supervivencia de estos pacientes, en relación al placebo, con reducción significativa del riesgo de compresión medular y de requerir radioterapia externa para tratar el dolor óseo. Es una opción más a contemplar en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y con metástasis óseas sintomáticas pero sin metástasis viscerales, aunque no reemplaza a otros tratamientos indicados actualmente en este tipo de pacientes. Aparentemente, la mielosupresión asociada al radio-223 es menor que con los radiofármacos autorizados exclusivamente para paliar el dolor óseo metastásico (estrónctio-89 y samario-153), cuyo uso actual es escaso y en fases avanzadas de la enfermedad. Además, radio-223 ha demostrado aumentar la supervivencia global y, por tanto, puede indicarse en fases más tempranas.

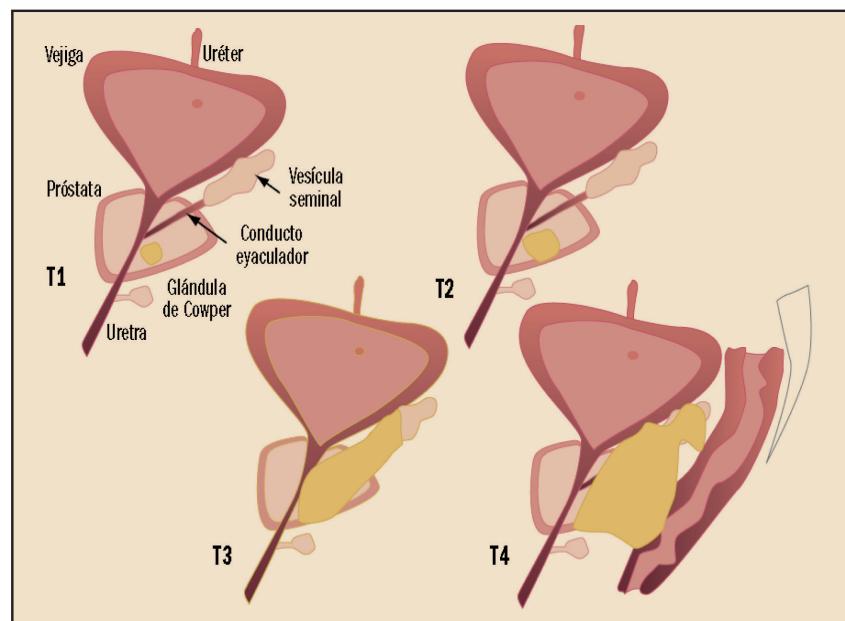
CÁNCER DE PRÓSTATA

Se estima (IARC, 2012) que el cáncer de próstata representará en 2015 el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en los varones, con un 21,8% (29.602) de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados en varones en España (135.954), por delante del cáncer de pulmón (23.119) y el colorrectal (20.408). En cuanto a la mortalidad, el número de varones españoles que se estima que morirán en 2015 debido a un cáncer de próstata es de 5.743, lo que supone el 8,6% de todas las defunciones previstas por cáncer en varones en 2015 (67.129), por debajo del cáncer de pulmón (18.481; 27,5%) y del cáncer de colon (9.217; 13,7%). En Europa, el número de casos previstos de cáncer de próstata en 2015 es de 461.780, lo que representa un 22,2% de los 2.084.152 casos de cáncer en va-

rones; por lo que respecta al número de muertes asociadas a este tipo de cáncer, la previsión para 2015 arroja valores de 107.566, un 9,5% del total de muertes por cáncer en varones (1.136.393).

El cáncer de próstata generalmente es asintomático en los estadios iniciales, cuando el tumor se encuentra localizado en el interior de la próstata (T1 y T2), e incluso si ha invadido la cápsula o las vesículas seminales (T3). Los síntomas se relacionan con la presencia de metástasis en los huesos (dolor, fracturas, compresión medular) e invasión masiva de ganglios linfáticos (edemas de extremidades inferiores). En los tumores de gran tamaño, se pueden producir síntomas miccionales obstructivos o retención aguda de orina por la compresión uretral. Si el tumor invade la vejiga, se puede producir hematuria (sangre en la orina). También en los tumores avanzados o metastásicos se pueden observar síntomas generales como anorexia, pérdida de peso o caquexia (Cuéllar, 2014).

El sistema de estadificación tumoral más utilizado en cáncer de próstata es el índice de Gleason, el cual diferencia distintos patrones celulares (grupos ma-



yoritarios) procedentes de varias muestras obtenidas en una biopsia de la próstata, cuantificándolos entre 1 (células normales) y 5 (células muy indiferenciadas). En el informe se utilizan dos números, representando el primero de ellos el patrón predominante y el segundo el patrón que le sigue en frecuencia (que puede tener el mismo índice que el primero, lo que significa que las muestras son muy homogéneas). El Gleason mínimo es 2 (1+1) y el máximo es 10 (5+5), siendo usual que el Gleason primario y secundario difieran en más de una unidad. En general, la sobrevida específica de la enfermedad para los pacientes con Gleason de 7 es alrededor de 10 años, aquellos con 6 sobreviven en torno a 16 años y por debajo de este valor la supervivencia general supera los 20 años.

Estadísticamente, 1 de cada 6 varones desarrollará en España un cáncer de próstata a lo largo de su vida. Esta probabilidad aumenta con la edad, ya que 9 de cada 10 casos se diagnostican en mayores de 65 años. Afortunadamente, de todos los varones diagnosticados de cáncer de próstata, el 97% se mantienen vivos a los 5 años del diagnóstico, cerca del 80% a los 10 años y el 60% a los 15 años, considerando todos los estadios del cáncer de próstata, aunque excluyendo a los que mueren por otras causas.

La edad media de diagnóstico de cáncer de próstata en España es de 69 años y más de la mitad un Gleason ≤6; en concreto, por encima del 70% se diagnostican cuando aún están localizados o confinados dentro de la próstata y al menos en el 85% no se ha extendido a los tejidos de alrededor de la próstata ni a los ganglios linfáticos. Por este motivo, muchos de los pacientes recién diagnosticados probablemente acabarán muriendo por cualquier otra causa sin haber padecido jamás ninguna alteración significativa proveniente de su cáncer

de próstata. Sólo un 6% de los hombres con cáncer de próstata presentan extensión a otras partes distantes del cuerpo en el momento del diagnóstico; entre estos la supervivencia al cabo de cinco años es del 34%, aunque dado que la tasa de crecimiento tumoral es muy variable, algunos pacientes con metástasis distales tienen una supervivencia mucho más prolongada.

Un 70% de los tumores prostáticos crecen en la zona periférica de la glándula, otro 15-20% en la zona central y el restante 10-15% en la zona transicional; la mayoría son multicéntricos. Más del 95% de los cánceres primarios de la próstata son adenocarcinomas (tumores glandulares). En general, el grado de diferenciación tumoral y la anormalidad del comportamiento histológico de crecimiento están directamente relacionados con la probabilidad de metástasis y de muerte. Otros factores que afectan el pronóstico de pacientes con cáncer de próstata incluyen el grado histológico del tumor, la edad del paciente, la coexistencia de otras enfermedades y la concentración sérica de *antígeno prostático específico* (PSA).

El cáncer de próstata tiende a ser multifocal y con frecuencia afecta a la cápsula glandular. Al contrario que la *hipertrofia benigna de próstata*, el cáncer de próstata predomina en la periferia de la próstata. Ambas características (multifocal y periférica) hacen muy complicada y frecuentemente impráctica la resección transuretral del tumor, especialmente cuando se encuentra en una fase avanzada.

El tipo de **tratamiento** depende de varios factores: estadio clínico, factores pronósticos y expectativa de vida del paciente. En general se opta por una **terapia con intención curativa** cuando la expectativa de vida es mayor de 10 años, incluyendo la cirugía (prostatectomía radical) y la radioterapia.

En los estadios iniciales de la enfermedad (estadios T1 y T2) en los que el tumor se considera localizado o de bajo riesgo, existe consenso en la realización de tratamiento con intención curativa, ya sea con cirugía radical, o con radiotherapy externa o interna (esta última denominada *braquiterapia*), si la expectativa de vida del paciente es superior a 10 años. En varones muy ancianos o con expectativa de vida menor de 10 años, la actitud de esperar y ver – vigilancia expectante o activa, *watchful waiting* – es la opción terapéutica de referencia, especialmente cuando los tumores están bien diferenciados. También es una opción en los pacientes con tumores Gleason ≤6, al menos dos biopsias positivas y ≤50% de afectación por cáncer en cada biopsia, así como en pacientes con una expectativa de vida de menos de 10 años o que no acepten las posibles complicaciones relacionadas con otros tratamientos. En los pacientes con tumor localmente avanzado (estadio T3) y expectativa de vida mayor de 10 años, el tratamiento más aceptado es la radioterapia con tratamiento hormonal neoadyuvante (iniciado 6 meses antes) y adyuvante (hasta 3 años después de finalizar la radioterapia). El tratamiento hormonal también se puede plantear como alternativa en los pacientes con expectativa de vida inferior a 10 años.

La *prostatectomía radical* (PR) con intención curativa sólo está indicada en cuando exista una biopsia de vesículas seminales y estudio de extensión negativos, factores de buen pronóstico asociados y linfadenectomía iliobutirratriz bilateral previa a la cirugía con biopsia intraoperatoria negativa. Tras la realización de una prostatectomía radical, la indicación de radioterapia adyuvante se establece en los casos de alto riesgo de recidiva local. En general, la prostatectomía radical está especialmente indicada en los pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo e inter-

medio (T1a-T2b, Gleason de 2-7 y PSA ≤20) y una esperanza de vida >10 años; también lo está opcionalmente en pacientes seleccionados con cáncer prostático localizado de alto riesgo y bajo volumen (T3a, Gleason de 8-10 o PSA >20) e incluso en pacientes muy seleccionados con tumores localizados de muy alto riesgo (cT3b-T4 N0, o cualquier T N1) en el contexto de un tratamiento multimodal. En general, no se recomienda el tratamiento neoadyuvante a corto plazo (3 meses) con análogos de la GnRH en caso de enfermedad en estadio T1-T2 (Heidenreich, 2013).

La radioterapia externa postoperatoria inmediata tras una prostatectomía radical en pacientes con cáncer avanzado o de muy alto riesgo mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión tumoral. Por su parte, la braquiterapia (*radioterapia interna*) es un procedimiento consistente en la inserción de implantes radiactivos en la glándula prostática con el fin de destruir las células cancerosas. Estos implantes pueden ser emisores de alta o baja radiación. La técnica requiere la utilización de una sonda (habitualmente de ultrasonidos o una *tomografía axial computadorizada*, TAC) para visualizar la zona y la colocación del implante, que se coloca con agujas o aplicadores especiales a través del perineo. La braquiterapia produce buenos resultados y la mayoría de pacientes permanecen libres de cáncer prostático o lo mantienen bajo control durante muchos años. En general, la braquiterapia tiene menos complicaciones y efectos secundarios que la radioterapia externa, aunque entre las complicaciones descritas figuran impotencia sexual, dificultades miccionales, irritación cutánea en el recto o sangrado proveniente de éste y llagas o fistulas en el recto y estrechamiento de la uretra; aunque todos ellos son poco comunes, en caso de producirse pueden persistir hasta varios meses.

Es bien conocido que al principio de su ciclo natural el cáncer de próstata es dependiente de las hormonas androgénicas, pero al final de su evolución clínica deja de serlo y, por ello, se hace resistente al **tratamiento de privación androgénica**. Sin embargo, es probable que el cáncer de próstata contenga subpoblaciones de células dependientes de andrógenos incluso en las fases en las que el tumor es globalmente independiente de estas hormonas; por ello, la supresión androgénica continuada mantiene un valor relevante incluso en los varones con cáncer de próstata andrógeno-independiente.

En principio, es importante alcanzar concentraciones séricas de testosterona lo más bajas posible para que el tratamiento de privación androgénica logre reducir al mínimo la estimulación de las células cancerosas de la próstata. Las concentraciones séricas de testosterona que corresponden a los **niveles de castración** se han establecido en menos de 50 ng/dl (1,7 nmol/l). La consecución de valores de testosterona equivalentes a los de la castración es un criterio indirecto de valoración aceptable en el cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas que puede asociarse a un descenso del dolor causado por las metástasis óseas, a una mejoría del flujo urinario y, en algunos casos, al retraso de la progresión del tumor, si bien no se ha demostrado una clara relación con la ampliación de la supervivencia. Por esto último, la privación androgénica se considera un **tratamiento paliativo**.

Antiguamente, para lograr la supresión de la testosterona se recurrió a la **orquiectomía bilateral** (castración quirúrgica). Entre sus desventajas están los efectos psicológicos, la pérdida de la libido, la aparición de impotencia, de osteoporosis, de rubor y de sofocos. Actualmente sigue siendo un recurso, pero la terapia hormonal farmacológica permite obtener una auténtica *castración química*,

sin las complicaciones que toda intervención quirúrgica plantea, además del propio rechazo psicológico por parte de algunos pacientes. Dicha castración química es conseguida mediante el uso, a veces combinado, de diversos agentes farmacológicos que impiden la síntesis o la actividad de las hormonas androgénicas, principalmente la **testosterona** y su principal metabolito intracitoplasmático, la **dihidrotestosterona** (DHT).

El 90-95% de toda la testosterona es producida por los testículos en los varones humanos y la mayor parte del restante 5-10% es producido en las glándulas suprarrenales. Pese a ello, la castración quirúrgica o la farmacológica tradicional (a base de superagonistas de GnRH) solo reduce la concentración de testosterona y de dihidrotestosterona (DHT) en un 70-80% en el interior de las células prostáticas. Esto es debido a la secreción por las glándulas suprarrenales de ciertas moléculas con propiedades débilmente androgénicas como la dihidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona; de hecho, ésta se ha convertido en una diana farmacológica que ha permitido el desarrollo de los modernos *inhibidores del citocromo CYP17*, que anulan dicha vía. Con todo y con ello, en los pacientes con cáncer de próstata metastásico, además hay una producción de testosterona por las propias células tumorales prostáticas y ello podría activar a las células tumorales hormonodependientes.

Se considera que al menos una tercera parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata recibirán un tratamiento hormonal en algún momento de su vida. Los beneficios aportados por el bloqueo androgénico en los pacientes con enfermedad avanzada son:

- Menos eventos urológicos (obstrucción uretral y/o ureteral, hematuria).

- Menos eventos óseos (microfracturas patológicas, dolor óseo, compresión medular).
- Menos metástasis extraesqueléticas.

En general, el tratamiento hormonal en el cáncer de próstata es inicialmente muy eficaz, con una mejoría sintomática en aproximadamente el 70-80% de los pacientes y una duración de la respuesta de dos años, pero todavía no está claro si se debe iniciar el tratamiento hormonal, es decir, si debe ser o no diferido hasta la aparición de síntomas o de progresión de la enfermedad, y la posibilidad de poder realizar un tratamiento hormonal intermitente frente a uno continuo, con una potencial mejoría en la calidad de vida por la disminución de la toxicidad derivada de los tratamientos.

En general, el bloqueo androgénico está indicado en las siguientes situaciones clínicas:

- Tumor localizado en pacientes ancianos o con expectativa de vida inferior a 10 años.
- Asociado a radioterapia en tumores localmente avanzados.
- Tumor metastásico.
- Como tratamiento de rescate tras recidiva bioquímica (elevación de PSA) después de la realización de tratamiento con intención curativa (cirugía radical o radioterapia).

En condiciones fisiológicas, la liberación pulsada cada 60-120 minutos de la *hormona liberadora de gonadotropinas* (gonadoliberina, gonadorelina, *Gonadotropin Release Hormone*, GnRH) produce la secreción por la hipófisis anterior de *hormona luteinizante* (LH) y de *hormona foliculoestimulante* (FSH). La LH produce la secreción de testosterona a nivel testicular, mientras que la FSH activa la espermatogénesis. La GnRH es un decapéptido, en cuya estructura la sustitución de algunos aminoácidos produce cambios que prolongan su acción y aumentan su

resistencia a la degradación enzimática, dando origen a los **análogos sintéticos de GnRH**. Los análogos de GnRH se administran habitualmente como implantes por vía subcutánea o como microesferas por vía intramuscular, de forma mensual, trimestral, semestral o incluso anual. Las respuestas obtenidas con los diferentes análogos de GnRH en pacientes con cáncer de próstata metastásico son superponibles, con respuestas objetivas que oscilan entre el 80% y el 93% de los casos, dependiendo de los meses de tratamiento. Tampoco se han observado diferencias en cuanto a las respuestas objetivas y la brevedad entre los pacientes tratados con análogos de GnRH y los pacientes tratados con castración quirúrgica o con estrógenos.

Los **antiandrógenos de acción directa** bloquean competitivamente el receptor de andrógenos en el núcleo de las células prostáticas (tanto en las normales como en las tumorales). Según su estructura, se distinguen entre esteroídicos y no esteroídicos; tales diferencias estructurales tienen importantes implicaciones farmacológicas y toxicológicas. Entre los **antiandrógenos esteroídicos** se distinguen la ciproterona y el megestrol, aunque actualmente su uso clínico está limitado al tratamiento de los sofocos producidos por la supresión androgénica. Mucho más utilizados actualmente son los denominados **antiandrógenos puros o no esteroídicos**. La **flutamida** actúa bloqueando la unión de la dihidrotestosterona (DHT) con su receptor en la célula prostática. No se puede utilizar como monoterapia, sino que se debe asociar a análogos de GnRH, para contrarrestar el aumento en la liberación de LH, con el consiguiente aumento de la secreción de testosterona que finalmente competiría con la propia flutamida por el receptor y la desplazaría. Por su parte, la **bicalutamida** presenta un perfil farmacológico si-

milar, aunque su afinidad hacia el receptor androgénico es el doble que la de la flutamida (pero 30 veces inferior que la de la DHT); hay datos clínicos contrastados que demuestran una mayor eficacia en términos de supervivencia, con menor toxicidad y menor tasa de suspensión del tratamiento.

Aunque la **enzalutamida** está estrechamente relacionado con los anteriores antagonistas del receptor androgénico, tiene mayor afinidad hacia éste y, lo que es más importante, reduce la translocación nuclear del receptor activado, resultando en una disminución significativa de la cantidad de receptores androgénicos presentes en el citoplasma, dificulta la unión del receptor activado con el ADN celular e interfiere con el reclutamiento del co-activador, todo lo cual resulta en una disminución del crecimiento celular y la inducción de apoptosis celular y, en definitiva, conduce a una reducción del volumen tumoral prostático. En este sentido, puede considerarse como una evolución farmacológica dentro de este grupo (Aragón-Ching, 2014).

La castración quirúrgica o el tratamiento con agonistas de la gonadorelina solo son eficaces en la reducción de la síntesis de andrógenos a nivel testicular, pero no afectan a otras rutas bioquímicas minoritarias de producción de andrógenos, como las glándulas suprarrenales o las propias células tumorales prostáticas. La **abiraterona** es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos a todos los niveles orgánicos, provocando una drástica reducción de los niveles de testosterona – hasta niveles indetectables en suero – cuando se administra a pacientes tratados con agonistas de la gonadorelina (GnRH) o castrados quirúrgicamente (orquiectomía bilateral). Ha sido autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el

fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada, así como para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

En los pacientes con enfermedad metastásica, tres de cada cuatro casos tratados con hormonoterapia experimentan un descenso rápido de PSA hasta valores inferiores a 4 ng/mL. El valor más bajo (*nadir*) de PSA se suele alcanzar entre los 2,5 y los 4 meses, siendo los pacientes con enfermedad metastásica mínima los que experimentan un mayor porcentaje de respuesta en comparación con los que presenten un mayor número de metástasis (92% vs. 70%). No se han observado hasta el momento diferencias sustanciales que favorezcan el uso del bloqueo androgénico máximo frente a la castración quirúrgica u hormonal aislada. Tanto la orquiektomía como los análogos de la GnRH tienen similares resultados en lo referente a supervivencia de los pacientes y en lo referente al tiempo de permanencia libre de progresión de la enfermedad; en este sentido, varios meta-análisis han encontrado beneficios clínicos solo marginales en términos de supervivencia global para el bloqueo androgénico completo (2-3% a los 5 años). No parece tampoco haber diferencias significativas de resultados de distintos análogos de la LHRH entre sí.

Otra cuestión que está siendo objeto de debate es si el tratamiento hormonal se puede aplicar inmediatamente tras el diagnóstico de la enfermedad metastásica o diferirlo al momento en que aparezcan signos o síntomas de progresión tumoral. No obstante, los datos clínicos parecen apoyar la opción del tratamiento precoz, con mayores tasas de supervivencia y menos de probabilidades de progresar y morir por cáncer. Tam-

bien se ha planteado la opción de desarrollar la hormonoterapia del cáncer de próstata de forma intermitente frente al tratamiento continuo. El tratamiento intermitente consiste en un ciclo de inducción de 3 a 6 meses de análogos de GnRH y antiandrógenos. Si el PSA desciende, se suspende el tratamiento y los pacientes son controlados simplemente determinando los valores del PSA cada 3-6 meses. En el momento en el que el PSA ascienda por encima de 10 ng/ml se reinicia el tratamiento hormonal mediante bloqueo androgénico completo, durante otros 3-6 meses y se suspende nuevamente si el PSA desciende, y así sucesivamente hasta que no haya una respuesta satisfactoria. Aunque hay algunos estudios clínicos que no han encontrado diferencias en cuanto a la supervivencia global, sí se ha observado una menor incidencia de efectos secundarios en los tratados de forma intermitente. Por otro lado, el coste del tratamiento es obviamente menor.

El papel de la **quimioterapia** en el cáncer de próstata era, hasta hace algún tiempo, muy cuestionado. Sin embargo, actualmente se acepta el uso de potentes agentes antineoplásicos en el cáncer metastásico de próstata hormono-independiente, con el objetivo de disminuir el crecimiento del cáncer y reducir el dolor, obteniéndose respuestas parciales objetivas que alcanzan entre el 10 y el 40% de los casos.

El **docetaxel** es un análogo sintético del **paclitaxel**, cuyo efecto antitumoral se basa en la interrupción de la función de los microtúbulos en el mantenimiento de la morfología y la división celular. Además, los taxanos reducen la expresión de *bcl-2*, uno de los oncogenes que actúan bloqueando la apoptosis. También estimulan la síntesis de enzimas y factores de transcripción relacionados con la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación. Cuando se usan con concentraciones menores de las que producen citotoxicidad,

los taxanos actúan inhibiendo la angiogénesis. Además tiene un efecto radiosensibilizante al impedir la progresión del ciclo celular en G₂, que es cuando la célula es más susceptible al daño inducido por las radiaciones ionizantes. En combinación con prednisona o prednisolona, el **docetaxel** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas; de hecho, actualmente es considerado como el antineoplásico de referencia y de primera elección en esta indicación. El **cabazitaxel** también forma parte del grupo de los taxanos; ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con prednisona o prednisolona, de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

La **mitoxantrona** es empleada en combinación con corticosteroides, como quimioterapia inicial para el tratamiento de pacientes con dolor causado por cáncer de próstata avanzado resistente al tratamiento hormonal. Su papel en la quimioterapia del cáncer de próstata hormonorresistente ha ido perdiendo protagonismo a favor de los taxanos. Algo parecido ha ocurrido con el **fluorouracilo**.

El **bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la angiogénesis tumoral, inhibiendo así la unión del VEGF a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

Como ya se ha indicado, el bloqueo androgénico tradicional (antiandrógenos puros y análogos de la GnRH) tiene una limitada duración en su eficacia (entre 18 y

24 meses), tras lo que es preciso recurrir a fármacos que interfieran más selectivamente el estímulo androgénico, como la enzalutamida o la abiraterona, así como a la quimio y a la inmunoterapia selectivas; estos recursos terapéuticos se utilizan también – junto con la radioterapia externa o interna – en caso de metástasis óseas. En concreto, hasta ahora los radiofármacos disponibles para uso interno con indicación de metástasis tumorales óseas, son el cloruro de estroncio (⁸⁹Sr) y el lexitronam de samario (¹⁵³Sm), que se utilizan habitualmente cuando hay ausencia de metástasis viscerales.

El **estroncio** [⁸⁹Sr], debido a sus propiedades electroquímicas, es capaz de incorporarse en las zonas de proliferación ósea, tal y como ocurre con el calcio *in vitro*. Se trata de un radioisótopo emisor beta, con una vida media física de 50,5 días. Por su parte, el **samario** [¹⁵³Sm] es un emisor de radiación beta (70%) y gamma (30%). Tiende a acumularse sobre las lesiones osteoblásticas (en una proporción 5:1 sobre el hueso normal). Tiene un vida media relativamente corta (46 horas). Como emisor gamma que es y dada su elevada selectividad hacia las lesiones osteoblásticas, permite además la realización de escintigrafía para determinar los parámetros dosimétricos individuales de cada lesión.

ACCIÓN Y MECANISMO

El cloruro de radio [²²³Ra] es un radiofármaco emisor de partículas alfa, que es incorporado a las metástasis óseas, al emular químicamente al calcio. Ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

La similitud del comportamiento químico del radio [²²³Ra] en relación al calcio [Ca] facilita la incor-

poración del radioisótopo a la hidroxiapatita del hueso, ocupando el lugar del calcio; desde ahí ejerce un efecto citotóxico local sobre las células tumorales próximas, así como sobre los osteoblastos y osteoclastos presentes en la lesión ósea metastásica. Las partículas alfa (α) emitidas por el radio [²²³Ra] tienen un alcance muy corto (menos de 100 μ , lo que equivale a menos de 10 diámetros celulares), limitando así sus efectos citotóxicos al entorno de la lesión metastásica.

Tras su administración en forma de bolo IV, el radio [²²³Ra] es rápidamente distribuido hacia los tejidos periféricos, particularmente hacia el óseo (44-77% en las primeras 4 horas). A los 7 días, aproximadamente el 76% de la actividad administrada ha desaparecido del organismo.

ASPECTOS MOLECULARES

El radio [²²³Ra] está químicamente relacionado con el calcio [Ca], así como con el estroncio (⁸⁹Sr), también utilizado en el tratamiento de las lesiones metastásicas óseas. Todos ellos pertenecen al grupo IIA de la *Tabla Periódica de los Elementos*, junto con el berilio [Be], magnesio [Mg] y bario [Ba].

El radio [²²³Ra] emite partículas alfa (α), que son núcleos de helio completamente ionizados (sin ningún electrón: ${}^4\text{He}^{2+}$). Las partículas alfa se caracterizan por tener un escaso poder de penetración a través de la materia; es decir, son rápidamente captadas por los átomos de las moléculas próximas, a los que ioniza. Esta transferencia iónica determina una reordenación molecular que, en el caso de las moléculas orgánicas complejas como el ADN o las proteínas, provoca la desnaturización de las mismas y, por consiguiente, la producción de un grave deterioro celular que suele conducir al desencadenamiento de apoptosis y muerte celular.

Con la emisión de una partícula alfa, el radio [²²³Ra] se transforma en radón [²¹⁹Rn], en un proceso que tiene un periodo de semidesintegración de 11,43 días, liberando una energía media de 6 eV. Aunque la mayor parte (>95%) del radio [²²³Ra] decae emitiendo partículas alfa, una pequeña fracción también decae emitiendo partículas beta (β ; 3,6%) y gamma (γ ; 1,1%), mucho menos energéticas (0,01 a 1,3 MeV). La cadena completa de desintegración del radio [²²³Ra] implica la emisión de una partícula alfa (α) transformándose en radón con un periodo de 11,43 días [²¹⁹Rn; 11,4 días; α], seguido de polonio [²¹⁵Po; 4,0 segundos; α], plomo [²¹¹Pb; 36,1 minutos; β], bismuto [²¹¹Bi; 2,2 minutos; α], tantalio [²⁰⁷Tl; 4,8 minutos; β] y plomo [²⁰⁷Pb; estable]

El medicamento está formulado como una solución inyectable con una concentración de 1 megaBecquerel o 1.000 kiloBecquerelios por ml (1 MBq/ml; 1.000 kBq/ml). Un becquerel se define como la actividad de una cantidad de material radioactivo con decaimiento de un núcleo por segundo; es decir, una desintegración nuclear por segundo. En consecuencia, un *megaBecquerelio* (MBq) equivale a un millón de desintegraciones nucleares por segundo y un *kiloBecquerelio* (kBq) a mil.

En términos de seguridad, la dosis *absorbida* es el cociente entre la energía media cedida por la radiación a la materia en un elemento de volumen, y la masa del mismo. La *dosis equivalente* considera el tipo de radiaciones y su potencial daño biológico. La *dosis efectiva* es una suma ponderada de las dosis medias recibidas por los distintos tejidos y órganos del cuerpo humano y permite establecer una medida del riesgo de desarrollo de cánceres o daños hereditarios. Por ello, éste resulta ser el índice de toxicidad más completo. Las unidades de medida correspondientes son el *Gray* y el *Sievert*, son muy elevadas para su utilización práctica, por lo que se emplean el *mi-*

1iGray (mGy) y el *miliSievert (mSv)*, en ocasiones expresadas por cada MBq recibida (mGy/MBq o mSv/MBq). Por debajo de 100 mSv no hay evidencia de efectos sobre la salud en seres humanos¹.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del cloruro de radio-223 en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y con metástasis óseas han sido contrastadas mediante un ensayo clínico (ALSYMPCA; Parker, 2013) multicéntrico (136) y multinacional (19), doblemente ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se comparó el fármaco con placebo en 921 pacientes con adenocarcinoma de próstata (confirmado citológica o histológicamente) resistente a castración y con múltiples metástasis óseas y que habían sido tratados insatisfactoriamente con docetaxel (o eran intolerantes a éste). Las principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio era: mediana de edad de 70,4 años (25% menores de 65 años), 94% de raza blanca, mediana de peso de 82 kg, con una mediana de antígeno prostático (PSA) de 156 µg/L y una mediana de niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina de 214 U/L (56% tenían niveles menores de 220 U/L); un 41% utilizaban bisfosfonatos, un 57% habían recibido anteriormente docetaxel. El porcentaje de pacientes con más de 5 metástasis óseas era del 85% y con más de 20 del 31%; la mediana de tiempo desde el

diagnóstico de metástasis óseas era de 24 meses.

Los pacientes recibieron seis bolos IV de cloruro de radio-223 en dosis de 50 kBq/kg o placebo, a razón de una cada cuatro semanas. Como criterio primario de eficacia se estableció la supervivencia global (porcentaje de pacientes supervivientes) y como variables secundarias el periodo transcurrido hasta progresión de los niveles de fosfatasa alcalina (FA), tasa de respuesta por FA (porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción de al menos un 30%, durante al menos cuatro semanas), tiempo hasta la aparición del primer evento óseo (uso de radioterapia externa o radiofármacos para mejorar los síntomas esqueléticos, nuevas fracturas óseas sintomáticas, intervenciones quirúrgicas ortopédicas relacionadas con el tumor, compresión de la médula espinal, etc.), tiempo hasta progresión persistente de los niveles de PSA, etc. También se incluyeron cuestionarios de calidad de vida. El estudio fue estratificado para estudiar los resultados por subgrupos de población, según niveles basales de fosfatasa alcalina (menores o mayores de 220 U/L), uso simultáneo de bisfosfonatos e historial de uso de docetaxel.

Se preestableció que el análisis intermedio de los resultados se realizaría cuando el número total de fallecimientos alcanzase los 314 (39% de los pacientes aleatorizados hasta ese momento: 809), aunque posteriormente se realizó un análisis actualizado más completo al alcanzarse los 528 fallecimientos (57% de los 921 pacientes incluidos finalmente).

En el análisis intermedio, la mediana de supervivencia global (desde el inicio del estudio hasta la muerte por cualquier causa) fue de 14,0 (radio-223) vs. 11,2 meses (placebo), lo que implica una diferencia de 2,8 meses y una reducción del 30% en el riesgo de muerte (HR=0,695; IC_{95%} 0,552 a 0,875; p=0,00185), siendo el porcentaje de pacientes supervi-

vientes del 64,7% vs. 54,1%. En el análisis final, la mediana de supervivencia global fue de 14,9 vs. 11,3 meses (3,6 meses de diferencia), con una reducción del 30% en el riesgo de muerte (HR=0,695; IC_{95%} 0,581 a 0,832; p<0,0001), siendo el porcentaje de pacientes supervivientes en ese momento del 45,8% vs. 36,5%.

En el análisis intermedio se observó progresión en los niveles de fosfatasa alcalina en el 14,6 vs. 43,3%, y en los de PSA en un 53,2% vs. 52,6%.

En cuanto al análisis final de la incidencia de eventos óseos sintomáticos (Sartor, 2014), fue del 33 vs. 38%. La mediana de tiempo transcurrido hasta el primer evento fue de 15,6 vs. 9,8 meses, lo que implica una reducción del 34% en el riesgo (HR=0,66; IC_{95%} 0,52 a 0,83; p=0,00037); la reducción fue especialmente significativa en el riesgo de requerir radioterapia externa para el dolor óseo (33%; HR=0,67; IC_{95%} 0,53 a 0,85) y en el de compresión de la médula espinal (48%; HR=0,52; IC_{95%} 0,29 a 0,93). Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto el riesgo de nuevas fracturas óseas o de requerir intervenciones ortopédicas correctoras relacionadas con el tumor.

Por lo que se refiere a la utilización previa o no de docetaxel por los pacientes, los resultados no mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia global. En este sentido, la reducción del riesgo de muerte con relación al placebo fue del 30% (HR=0,70; IC_{95%} 0,56 a 0,88; p=0,002) entre aquellos que habían recibido docetaxel previamente y del 31% (HR=0,69; IC_{95%} 0,52 a 0,92; p=0,01) entre aquellos que no. En cambio, sí hubo diferencias en relación a la incidencia de eventos adversos importantes (grados 3-4) asociados al radio-223 entre los tratados o no previamente (62 vs. 54%), también las hubo (9 vs. 3%) en relación a la incidencia de trombocitopenia de grado 3-4 (Hoskin, 2014).

¹ A título ilustrativo, la *dosis equivalente* media anual absorbida por persona en España es de 3,5 mSv; siendo de 3,0 mSv la correspondiente a una TAC (tomografía axial computadora) de cabeza, de 0,02 mSv para una radiografía de tórax y de 0,002 mSv para un vuelo en avión de 3 horas de duración.

En general, el radio-223 no parece representar un problema especialmente grave desde la perspectiva de la seguridad clínica, ya que la mayor parte de los efectos adversos asociados a su uso son fácilmente manejables en clínica. Globalmente, los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento y con mayor incidencia que el placebo son diarrea (25 vs. 15%), trombocitopenia (12 vs. 5,6%) y neutropenia (5,0 vs. 1,0%). La diarrea puede atribuirse a un efecto directo de la radiactividad sobre las células del epitelio intestinal en el proceso de excreción del fármaco, mientras que la trombocitopenia y la neutropenia parecen derivar del efecto mielotóxico de la radiación. En cualquier caso, la mayoría de los cuadros de diarrea fueron leves o moderados, no tanto así la trombocitopenia y la neutropenia, aunque eso no se tradujo en ningún incremento de la tasa de hemorragias o de infecciones.

ASPECTOS INNOVADORES

El cloruro de radio-223 es un radiofármaco emisor de partículas alfa, que es incorporado a las metástasis óseas, al emular químicamente al calcio. Ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. La similitud del comportamiento químico del radio [²²³Ra] en relación al calcio [Ca] facilita la incorporación del radioisótopo a la hidroxiapatita del hueso, ocupando el lugar del calcio; desde ahí ejerce un efecto citotóxico local sobre las células tumorales próximas, así como sobre los osteoblastos y osteoclastos presentes en la lesión ósea metastásica. Tiene una semivida de decaimiento de 11,4 días.

Los datos clínicos contrastados indican que el radio-223 es capaz

de prolongar alrededor de 3,6 meses la supervivencia de estos pacientes, en relación al placebo, con reducción significativa del riego de compresión medular y de requerir radioterapia externa para tratar el dolor óseo. No parece que influya en la respuesta el tratamiento previo con docetaxel, aunque éste asocia con un aumento de la incidencia de efectos adversos del radio-223, en particular trombocitopenia. Desde el punto de vista de la calidad de vida, no parece que el nuevo fármaco produzca mejoras clínicamente relevantes.

Aunque no se dispone de estudios directamente comparativos con otro agentes indicados en el mismo tipo de pacientes, la magnitud de la mejora de la supervivencia se sitúa en el mismo orden que la obtenida con doce-taxel, cabazitaxel (de Bono, 2010), abiraterona (de Bono, 2011) y ligeramente por debajo de los 4,8 meses conseguidos con enzalutamida en pacientes con progresión tumoral tras recibir docetaxel (Scher, 2012); sin olvidar, en cualquier caso, que estas comparaciones indirectas solo tiene un mero carácter ilustrativo.

Desde el punto de vista de la seguridad, el radio-223 presenta un perfil toxicológico de bajo nivel, fácilmente manejable en clínica y que le hace una opción atractiva en términos comparativos con los fármacos mencionados anteriormente. No obstante, sería muy conveniente determinar si el fármaco es eficaz y seguro con usos de más de 6 meses (McGann, 2015).

Desde el punto de vista de innovación, no puede decirse estrictamente que aporte un nuevo mecanismo, ya que actualmente existen otros radiofármacos específicamente indicados en el tratamiento de metástasis óseas; es cierto, sin embargo, que se trata del primer radiofármaco emisor de partículas alfa, muy energéticas pero de distribución muy limitada, lo que asegura un potente

efecto citotóxico sobre las células tumorales metastásicas próximas, pero sin afectar de forma sustancial a otras células más lejanas (la penetración de las partículas alfa está limitada a un espacio no mayor que el ocupado por diez células de espesor). Por el contrario, los otros fármacos disponibles son emisores de radiación beta y gamma que, aunque también produce efectos muy localizados (dada la escasa cantidad de radioisótopo administrado), puede tener una penetración tisular algo mayor. En concreto, se trata del cloruro de estroncio-89, un emisor beta con una semivida de desintegración de 50 días, lo que impide volver a utilizar el radiofármaco en tres meses. Por su parte, el samario-153 es un emisor dual, beta (70%) y gamma (30%), con una semivida de desintegración de 1,9 días.

Según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico* (AEMPS, 2015), el cloruro de radio-223 es una opción más a contemplar en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y con metástasis óseas sintomáticas pero sin metástasis viscerales, aunque no reemplaza a otros tratamiento indicados actualmente en este tipo de pacientes. Por otro lado, en el *IPT* se recalca el desconocimiento del efecto de este tratamiento en pacientes con quimioterapia citostática concomitante o en aquellos en los que estén recibiendo terapia hormonal con abiraterona o enzalutamida. Según los datos actuales, y considerando las limitaciones de la comparación, la mielosupresión producida por el cloruro de radio-223 es menor que con los radiofármacos autorizados exclusivamente para paliar el dolor óseo metastásico; estos tienen actualmente un uso escaso y en fases avanzadas de la enfermedad. Además, el cloruro de radio-223 ha demostrado aumentar la supervivencia global y, por tanto, puede indicarse en fases más tempranas.

VALORACIÓN

CLORURO DE RADIO (²²³RA)

► XOFIGO® (Bayer)

Grupo Terapéutico (ATC): V10XX. VARIOS. Radiofármacos terapéuticos: otros

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad molecular: Mecanismo de acción parcialmente diferente.



Novedad toxicológica: Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia farmacológica estándar.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Estroncio (⁸⁹ Sr), cloruro	Metastron	GE Healthcare	1993
Samario (¹⁵³ Sm), lexidronam	Quadramet	IBA Molecular	1998
Radio (²²³ Ra), cloruro	Xofigo	Bayer	2015

■ BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de radio-223 (²²³Ra) (Xofigo®). Fecha de publicación: 2 de marzo de 2015. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-radio-223-xofigo.pdf>
- Aragon-Ching JB. The evolution of prostate cancer therapy: targeting the androgen receptor. *Front Oncol.* 2014; 4: 295. doi: 10.3389/fonc.2014.00295.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Enzalutamida (Xtandi®) en cáncer de próstata. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(379): 1054-61.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010; 376(9747): 1147-54.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 1995-2005.
- European Medicines Agency (EMA). Xofigo®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/579664/2013; EMEA/H/C/002653. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf
- Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, 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(12): 1397-406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in 2012; Prediction for 2015. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
- McGann S, Horton ER. Radium-223 Dichloride: A Novel Treatment Option for Castration-Resistant Prostate Cancer Patients With Symptomatic Bone Metastases. *Ann Pharmacother.* 2015 Jan 8. pii: 1060028014565444.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369(3): 213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 738-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flraig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012; 367(13): 1187-97.