

Prevención de las complicaciones de las metástasis óseas por cáncer de próstata

Javier Cassinello Espinosa, Alicia Sánchez Cendra, Loreto Bernier García, Beatriz Iglesias Pedrejón, Leonel Pekarek

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Resumen

Hasta el 80 % de los pacientes con cáncer de próstata avanzado presentarán metástasis óseas durante la historia natural de su enfermedad. Estas metástasis tienen un impacto significativo en el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes portadores de cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm), no solo en relación con el dolor, sino también por el alto riesgo de desarrollar otros eventos relacionados con el esqueleto (ERE). La comprensión completa de los mecanismos asociados con la enfermedad metastásica ósea secundaria al cáncer de próstata es imprescindible para el desarrollo de nuevos tratamientos eficaces dirigidos al hueso (BTA). El objetivo de esta revisión es resumir los principales resultados de ensayos clínicos realizados con diferentes fármacos para controlar la morbilidad inducida por las metástasis óseas y la progresión de la enfermedad tumoral ósea. El efecto terapéutico sobre las metástasis óseas se ha medido para cada agente en términos de control del dolor y de incidencia de otros ERE. Específicamente se revisan los datos obtenidos con los agentes dirigidos al hueso, la quimioterapia, los agentes hormonales de nueva generación, los radiofármacos y varios agentes experimentales en pacientes con CPRCm.

Palabras clave:

Metástasis óseas.
Cáncer de próstata.
Eventos relacionados con el esqueleto.
Agentes que actúan sobre el hueso.

Abstract

Up to 80 % of patients with advanced prostate cancer develop bone metastases. Bone metastases significantly impact both functional status and quality of life of patients with metastatic resistant prostate cancer (mCRPC), causing not only pain but also posing a substantial risk for development of skeletal-related events (SRE). A deep understanding of the mechanisms behind bone metastatic disease in prostate cancer has laid the groundwork for developing new, effective bone-targeted therapies (BTA). The aim of this review is to summarize key findings from clinical trials involving various drugs designed to manage morbidity caused by skeletal metastases and halt the progression of bone disease. The therapeutic impact for each agent on bone metastases has been evaluated in terms of pain relief and the incidence of SRE. Specifically, this review covers data from BTA, chemotherapy, new-generation hormonal agents, radiopharmaceuticals and several experimental drugs used in patients with mCRPC.

Keywords:

Bone metastases.
Prostate cancer.
Skeletal-related events.
Bone-target agents.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Cassinello Espinosa J, Sánchez Cendra A, Bernier García L, Iglesias Pedrejón B, Pekarek L. Prevención de las complicaciones de las metástasis óseas por cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(6):284-292

DOI: 10.20960/revcancer.00055

Correspondencia:

Javier Cassinello Espinosa. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara.
C. Donante de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara
e-mail: jcassinelloespinosa@gmail.com

INTRODUCCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DEL DESARROLLO DE METÁSTASIS ÓSEAS

El hueso es una de las localizaciones más frecuentes de metástasis, junto con el hígado y el pulmón, en la mayoría de los tumores sólidos. La localización metastásica ósea condiciona en parte la sintomatología, la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

Las complicaciones clínicas que producen estas metástasis se conocen con el término "eventos relacionados con el esqueleto" (*ERE* o *Skeletal Related Event-SRE*), e incluyen: el desarrollo de fractura patológica, la necesidad de radioterapia ósea, la necesidad de cirugía ósea para el control del dolor y/o prevención de fractura inminente y la existencia de compresión de la médula espinal (1).

Los ERE tienen un impacto considerable en la calidad de vida del paciente y se asocian con una menor supervivencia en cáncer de próstata, así como con un incremento del consumo de recursos sanitarios (2). La reducción de la calidad de vida se debe principalmente al dolor asociado que, a menudo, requiere un manejo agresivo con analgésicos opioides, radioterapia o cirugía.

La etiología subyacente al desarrollo de metástasis de cáncer de próstata a nivel óseo se basa en diferentes mecanismos fisiopatológicos. Las células del cáncer de próstata que se extienden fuera de la próstata muestran un especial tropismo por el hueso. Según la teoría "semilla y suelo" (*seed & soil*) propuesta por Paget, el crecimiento de focos tumorales en un órgano específico se explica por la influencia de su microambiente (3). Las células prostáticas ("semillas") en el torrente sanguíneo necesitan asentarse en un "suelo" apropiado, por lo que migran preferentemente al hueso como tierra "anfitriona". Estas células malignas invaden y eventualmente proliferan en los huesos del esqueleto axial, como las costillas, la pelvis y la columna vertebral, donde la médula roja es más abundante (4).

El desarrollo de metástasis óseas en el cáncer de próstata es un fenómeno complejo que implica tanto la alteración de la homeostasis ósea como la interacción entre las células tumorales y el microambiente óseo. Estas interacciones son mediadas por una red intrincada de señales moleculares y celulares.

Cabe destacar que el sistema RANK/RANKL/OPG (RANKL: ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear kapa B, citocina miembro de la familia de TNF o factor de necrosis tumoral; OPG: osteoprotegerina) emerge como un eje central en la regulación de la dinámica ósea. La interacción entre RANKL del osteoblasto y su receptor RANK en los osteoclastos conduce a la activación osteoclástica y a la reabsorción ósea. OPG actúa

como un receptor señuelo que se une a RANKL, inhibiendo así la formación y actividad de los osteoclastos. Esta regulación fina es crucial en el contexto de las metástasis óseas, donde un desequilibrio en este sistema puede favorecer la progresión del cáncer (5).

Por otro parte, el factor de crecimiento transformante-beta ($TGF-\beta$) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), ambos pertenecientes a la super familia $TGF-\beta$, son también protagonistas en este escenario. $TGF-\beta$, liberado durante la resorción ósea, puede estimular la proliferación de células tumorales y la formación de lesiones osteoblásticas. A esto hay que sumar la acción de las BMP secretadas tanto por las células del cáncer de próstata como por las células óseas y que se han implicado en la promoción de la osteoblastogénesis y en la progresión tumoral (6).

En el cáncer de próstata, el ERE más frecuente es la necesidad de radioterapia (33 %), seguido de la fractura patológica (25 %), la compresión medular (8 %) y la necesidad de cirugía (4 %) (7). Estas complicaciones, como se ha comentado, alteran profundamente la calidad de vida de los pacientes y pueden aumentar la mortalidad. Desde el punto de vista clínico, el dolor óseo es la manifestación más común en los pacientes con metástasis óseas. Con la evolución de la enfermedad, la frecuencia de ERE aumenta progresivamente y el manejo clínico del paciente es cada vez más complejo (8,9).

Las metástasis óseas del cáncer de próstata son típicamente osteoblásticas, si bien se ha demostrado un componente osteolítico subyacente que es la causa del dolor y de otras complicaciones asociadas a la reducción de la resistencia ósea. En este sentido, además, los tratamientos sistémicos, como la terapia de privación androgénica (ADT), el uso de corticoides y de tratamientos hormonales modernos como la abiraterona, pueden contribuir a la osteoporosis y aumentar el riesgo de fracturas. Las metástasis vertebrales pueden asociarse con compresión de la médula espinal, lo que conlleva el riesgo de aparición de déficits neurológicos graves; en casos de compresión medular, el dolor es generalmente el primer síntoma, y suele preceder al desarrollo de otras manifestaciones como debilidad motora, alteraciones sensoriales, disfunción de los esfínteres y ataxia (10).

En relación con las alteraciones del metabolismo del calcio, la hipercalcemia es infrecuente en el cáncer de próstata avanzado, mientras que la hipocalcemia es más común, aunque generalmente asintomática. Esta hipocalcemia suele ser consecuencia del tratamiento con agentes modificadores del hueso como denosumab o ácido zoledrónico. Entre los datos de laboratorio, es habitual encontrar niveles elevados de PSA sérico (> 10 ng/ml), aumento de la fosfatasa alcalina sérica y anemia. En el caso de tumores

de próstata pobremente diferenciados y con un Gleason elevado, sin embargo, no es raro encontrar valores de PSA < 10 ng/ml o incluso menores, lo que no excluye la posible presencia de metástasis óseas (11).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Dentro de las alternativas terapéuticas destinadas a pacientes con metástasis óseas y la prevención de sus posibles complicaciones, se incluyen opciones locales como la radioterapia y la cirugía ortopédica, así como tratamientos sistémicos con agentes modificadores del hueso (los bisfosfonatos y el anticuerpo monoclonal denosumab) y el empleo de radiofármacos. Asimismo, se contempla el uso de tratamientos oncológicos específicos (quimioterapia y los nuevos agentes hormonales) y el tratamiento sintomático o de soporte, todos ellos abordados de manera integral y con un enfoque multidisciplinar.

Agentes modificadores del hueso: bisfosfonatos y denosumab

En el año 2011 (12), se publicó la actualización de la Guía de Práctica Clínica de ASCO para el tratamiento de las metástasis óseas, que marcó la introducción del término de agentes modificadores del hueso (BTA): bisfosfonatos y denosumab.

Antes de comenzar la terapia con BTA, es esencial evaluar y corregir los niveles bajos de calcio y vitamina D mediante suplementación oral; con ello se busca prevenir el hiperparatiroidismo secundario y la hipocalcemia, y garantizar un suministro adecuado de calcio para favorecer la reparación ósea.

Repasemos brevemente ambos tratamientos.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos desempeñan un papel crucial en el tratamiento y prevención de las complicaciones vinculadas a las metástasis óseas. Al tener una estructura similar al pirofosfato endógeno, estos agentes inhiben la maduración de los osteoclastos y su adhesión a la superficie del hueso, lo que conlleva una disminución de la reabsorción ósea. Tras su administración, se unen al hueso mineral y son internalizados por los osteoclastos induciendo su apoptosis. Los bisfosfonatos más recientes, como el pamidronato, alendronato, ibandronato y, especialmente, el ácido zole-

drónico, muestran una mayor potencia en comparación con los de primera generación, como el clodronato y el etidronato. De manera destacada, el ácido zoledrónico (AZ) sobresale al ser 850 veces más potente que el pamidronato y 20 veces más potente que el ibandronato (13).

Los bisfosfonatos se utilizan tanto para controlar el dolor asociado a la enfermedad ósea diseminada como para reducir el riesgo de desarrollo de ERE, gestionar la hipercalemia tumoral y disminuir la comorbilidad relacionada con la afectación ósea.

En el CPRCm el AZ mostró beneficios significativos en la reducción de ERE y está aprobado en esta indicación tras el estudio O39, fase III frente a placebo, publicado en 2002 (7). Los pacientes en el brazo del placebo presentaron más ERE que aquellos que recibieron AZ: 44,2 % vs. 33,2 %, $p = 0,02$; además, el tiempo mediano al desarrollo de un ERE fue de 321 días en el grupo placebo frente a 488 días en el brazo de AZ ($p = 0,01$).

La dosis recomendada de AZ es de 4 mg cada 3-4 semanas, pero debe individualizarse según las comorbilidades y la toxicidad del paciente. En enfermos con alteraciones de la función renal (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), la dosis de AZ debe reducirse; se desaconseja su empleo en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Son frecuentes las reacciones fase aguda asociadas a este agente, con síntomas como dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos que, habitualmente, se resuelven en pocos días.

Los pacientes deben someterse a una exploración dental antes del inicio de la administración de AZ para prevenir la osteonecrosis mandibular: el riesgo de este efecto adverso aumenta en caso de antecedentes de traumatismos, cirugía dental o infección dental, así como con la administración a largo plazo de bisfosfonatos por vía intravenosa (14). En la actualidad, el AZ es el único bisfosfonato intravenoso aprobado para la prevención de los ERE en CPRCm.

Cabe señalar que en el cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm), la adición de AZ no demostró beneficios en el estudio CALGB 90202 (15), por lo que no se recomienda su uso sistemático en este escenario.

También se ha estudiado el posible beneficio del AZ en la prevención del desarrollo de metástasis óseas en estos pacientes. El estudio ZEUS evalúa este efecto en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (PSA > 20 ng/dl, afectación ganglionar o Gleason 8-10; fueron analizados un total de 1.393 pacientes, aleatorizados a recibir AZ cada 3 meses durante 48 meses vs. placebo. El objetivo era demostrar la superioridad del AZ en la proporción de pa-

cientes con metástasis óseas tras 48 meses de tratamiento. La aparición de metástasis óseas por pruebas de imagen ocurrió en 88 sujetos de los 515 en el grupo del AZ (17,1 %) y en 89 de los 525 pacientes (17 %) en el grupo control ($p = 0,95$). El estudio fue negativo y no demostró diferencias en la incidencia de metástasis óseas en los pacientes que reciben ácido zoledrónico (16).

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2, formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras de tipo kappa; su origen es completamente humano y se une con gran afinidad y especificidad a RANKL, compitiendo con este por la unión con RANK y, en última instancia, disminuyendo la resorción ósea inducida por las lesiones metastásicas (17). Denosumab se administra a dosis de 120 mg por vía s.c. cada 4 semanas, con suplementación continua de calcio y vitamina D. En un estudio inicial fase III (18) se comparó denosumab 60 mg s.c. cada 6 meses durante 36 meses frente a placebo en pacientes con cáncer de próstata no metastásico y con historia previa de fractura osteoporótica o con baja densidad ósea; denosumab mejoró significativamente la densidad ósea en todas las localizaciones (objetivo primario), redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 62 % ($p = 0,006$) y el riesgo de múltiples fracturas en cualquier localización en un 72 % ($p = 0,006$).

En otro estudio posterior fase III *protocolo 103* (19), ya con pacientes con CRPC y metástasis óseas, denosumab demostró ser superior a ácido zoledrónico en la reducción significativa del riesgo al primer ERE (en un 18 %) y en el tiempo medio para un ERE (20,7 meses con denosumab vs. 17,1 meses para zoledrónico), pero sin diferencias significativas en la supervivencia global. La toxicidad renal fue más frecuente con ácido zoledrónico, mientras que la hipocalcemia fue más común con denosumab y la osteonecrosis mandibular tuvo incidencia similar en ambos grupos. Metaanálisis posteriores confirmaron la superioridad de denosumab en la prevención de ERE en CPRCm y cáncer de mama. Atendiendo a los resultados obtenidos, denosumab actualmente constituye el tratamiento de elección en este contexto (20).

Tampoco denosumab disminuye el riesgo de desarrollar metástasis óseas en estos pacientes. El ensayo fase III denominado estudio 147, en pacientes con CPRC MO con un PSA igual o superior a 8 o con un tiempo de duplicación de PSA (PSA *doubling time*, PSADT) menor o igual a 10 (21), incluyó 1432 pacientes que fueron aleatorizados a recibir una inyección mensual de 120 mg de denosumab ($n = 716$) o placebo ($n = 716$). Los resultados de este estudio mostraron que denosumab aumentó el tiempo libre de

metástasis óseas en los pacientes con PSADT más corto: aumentó el tiempo mediano de 6,0, 7,2 y 7,5 meses entre los pacientes con PSADT < 10 meses (HR 0,84, $p = 0,042$), < 6 meses (HR 0,77, $p = 0,006$) y < 4 meses (HR 0,71, $p = 0,004$), respectivamente.

Sin embargo, la FDA no aprobó denosumab para esta indicación porque no logró mostrar un aumento de la SG ni de la SLP frente a placebo y porque se observó el desarrollo de osteonecrosis mandibular en el 5 % de los pacientes.

Tratamiento local: radioterapia

La radioterapia es una modalidad utilizada frecuentemente para el tratamiento sintomático de las metástasis óseas, que consigue una disminución del dolor óseo. Además, la radioterapia puede ser útil en el tratamiento de complicaciones neurológicas secundarias como la compresión medular. Esto ocurre gracias al efecto de la radioterapia sobre la reducción del tamaño del tumor y/o la inhibición de su crecimiento. Existen nuevas técnicas de aplicación de radioterapia como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia estereotáxica corporal (SBRT). La elección de la técnica dependerá de varios factores, como el tamaño y la ubicación de las metástasis óseas y el estado de salud del paciente. No hay consenso con respecto a la manera más apropiada de aplicar la radioterapia para el dolor óseo metastásico, si con una fracción única o empleando múltiples fracciones: dependerá de cada centro y de las características individuales de cada caso (22).

Nos remitimos a otras secciones específicas sobre la RT en cáncer de próstata en esta misma monografía.

Tratamiento sistémico con influencia sobre el desarrollo de ERE

El papel de los nuevos agentes hormonales inhibidores de la señalización del receptor androgénico (ARSI)

Acetato de abiraterona

El acetato de abiraterona (AA) es una prodroga oral, que se transforma en el compuesto activo abiraterona. Su mecanismo de acción es la inhibición irreversible del complejo enzimático CYP-17, que bloquea dos reacciones cruciales de la síntesis androgénica: la conversión de pregnenolona en 17-OH pregnenolona y la subsecuente conversión de esta en dehidroepiandrosterona (DHEA). La inhibición del complejo CYP-17 también bloquea la producción de corticosteroides y establece un desequilibrio

hacia la producción excesiva de mineralocorticoides. Para contrarrestar estos últimos dos fenómenos, se administran simultáneamente corticoides exógenos (prednisona 10 mg cada 24 horas) (23).

El estudio fase III COU-AA-301 (24) evaluó el uso de AA en pacientes con CPRCm en progresión tras uso de quimioterapia, con niveles hormonales de castración (testosterona < 50 ng/dL) y buen estado funcional (ECOG PS 0-2). El 90 % de los pacientes en los dos grupos tenían metástasis óseas con intensidad del dolor similar en ambos grupos. La incidencia de ERE fue del 29 % con AA y 33 % con placebo; el tiempo hasta el primer ERE fue estadísticamente más largo con AA (mediana de 25,0 vs. 20,3 meses HR 0,615; $p = 0,0001$). Los ERE más frecuentes en los pacientes analizados fueron radioterapia ósea (24 % con AA vs. 46,1 % con placebo), fractura patológica (6 % vs. 4 %), cirugía ósea (1,7 % vs. 1,0 %) y compresión medular (7,3 % vs. 14 %). En el grupo de pacientes con AA, la intensidad del dolor mejoró considerablemente (45 % vs. 28 %; $p = 0,0005$) y con mayor rapidez que en el grupo placebo (mediana de tiempo 5,6 meses vs. 13,7 meses; $p = 0,0018$) (25).

En el estudio complementario COU-AA-302 (26) se evaluó el uso de AA en pacientes con CPRCm previo a docetaxel; 1088 pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos fueron aleatoriamente asignados a AA *versus* placebo/prednisona con las mismas dosis que en el estudio posdocetaxel. AA mejoró la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP); los objetivos secundarios como el tiempo hasta deterioro sintomático, tiempo hasta progresión del dolor y SLP por PSA fueron significativamente mayores comparados con el grupo control. El tratamiento con AA retrasó el uso de opioides para el control del dolor (mediana no alcanzada vs. 23,7 meses, $p = 0,001$) y aumentó el tiempo hasta la progresión de intensidad del dolor (mediana 26,7 meses vs. 18,4 meses, $p = 0,049$).

Enzalutamida

Enzalutamida es un antagonista selectivo de alta afinidad del receptor de andrógenos (RA). Sus mecanismos de acción inhibitorios son múltiples y a varios niveles en la transducción de señal androgénica: unión competitiva al RA, reducción de la translocación nuclear del RA, interferencia en la unión a factores de transcripción y/o reclutamiento de coactivadores del RA, supresión de la proliferación celular e inducción de apoptosis. A diferencia de otros antiandrogénicos (bicalutamida) carece de actividad agonista residual sobre el RA. Enzalutamida no requiere coadministración de corticoesteroides, pues no afecta el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (27).

El estudio fase III AFFIRM (28) evaluó el beneficio de enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico previamente tratados con docetaxel. El objetivo principal del estudio fue la SG, con objetivos secundarios de SLP, tasas de respuestas y calidad de vida. El tratamiento con enzalutamida demostró un aumento de la SG estadísticamente significativo; además, la mediana de tiempo al primer ERE fue de 16,7 meses con enzalutamida vs. 13,3 meses con placebo (HR 0,69; $p < 0,001$). Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban recibiendo bisfosfonatos al inicio del estudio. Enzalutamida proporcionó beneficios consistentes en varias medidas de dolor: la intensidad y la interferencia con las actividades de la vida diaria; este alivio del dolor se logró en el 45 % de los pacientes con enzalutamida vs. 7 % en pacientes con placebo ($p = 0,0079$).

El estudio fase III PREVAIL (29) comparó enzalutamida frente a placebo en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos con CPRC sin quimioterapia previa, teniendo la SG y la SLP como coobjetivos principales: ambos mejoraron significativamente con enzalutamida. Al inicio del estudio, el número de lesiones óseas y la intensidad del dolor fueron similares en los dos brazos. Aunque la mediana de tiempo hasta el primer ERE fue similar en los dos grupos, el riesgo de primer ERE se redujo significativamente con enzalutamida (HR 0,72, IC 95 % 0,61-0,84; $p < 0,001$). La mediana del tiempo hasta la progresión del dolor fue de 5,7 meses con enzalutamida vs. 5,6 meses con placebo (HR 0,62, IC del 95 %: 0,53-0,74; $p < 0,0001$).

Tanto la AA como la enzalutamida están indicadas en pacientes con CPRC con metástasis óseas en primera línea acompañadas de BTA.

Papel de la quimioterapia

Docetaxel

Docetaxel es un fármaco antineoplásico que pertenece a la clase de los taxanos. El estudio TAX-327 (30) confirmó el beneficio en SG con docetaxel en pacientes con CPRCm. Dentro de los objetivos secundarios de este ensayo, se incluyó el impacto del dolor óseo en estos pacientes. La mayoría de ellos (91 %) tenían metástasis óseas, de los cuales el 45 % presentaban dolor como síntoma principal. Se observó mayor control del dolor en los pacientes tratados con docetaxel trisemanal frente a los tratados con mitoxantrona. La respuesta al dolor se asoció con una mejoría en la supervivencia global, dado que los pacientes que presentaban esta respuesta tenían una supervivencia mayor (18,6 meses) comparada con los pacientes que no la obtenían (12,5 meses). Hay que remarcar que el beneficio en SG observada con docetaxel trisemanal también se consiguió en pacientes que no tenían dolor como síntoma principal.

Por otra parte, en el escenario de cáncer de próstata sensible a la castración, en el estudio STAMPEDE (31) la adición de docetaxel al bloqueo hormonal no solo produjo un aumento significativo en SG (HR 0,78; $p = 0,006$), sino que también redujo de manera importante el tiempo al primer ERE (HR 0,60; $p = 0,01$). También en pacientes con CPRCm la actualización del estudio CHARTED (32) confirma que el tratamiento quimiohormonal con docetaxel consigue un aumento de la supervivencia global frente al tratamiento con solo ADT a un seguimiento medio de 53,7 meses. Específicamente, los pacientes del brazo de docetaxel presentaron una mediana de tiempo a la progresión clínica (definido como el tiempo hasta un empeoramiento sintomático óseo) de 33 meses vs. 19,8 m en el brazo control.

El docetaxel está indicado en pacientes con CPRCm en primera línea en pacientes *fit* para quimioterapia acompañado de BTA.

Cabazitaxel

Cabazitaxel es otro taxano con un mecanismo de acción similar al docetaxel. En modelos clínicos y preclínicos, el tratamiento con cabazitaxel ha demostrado su eficacia en el escenario tras docetaxel (33). En el estudio TROPIC (34), que comparaba cabazitaxel más prednisona frente mitoxantrona y prednisona en pacientes con CPRCm tras progresión a docetaxel, se observó un aumento significativo en la SG en pacientes tratados en el brazo de cabazitaxel; más del 80 % de los pacientes tenían metástasis óseas y cerca del 45 % presentaban dolor basal. Uno de los objetivos secundarios del estudio era la respuesta al dolor y el tiempo a la progresión del dolor. Cabazitaxel mostró similar control del dolor comparado con mitoxantrona. Sin embargo, en un programa de uso expandido en el Reino Unido (35), cerca del 57 % de los pacientes tratados con cabazitaxel presentaron un mejor control del dolor durante el tratamiento. No existió una descripción específica del impacto sobre los ERE.

El cabazitaxel está indicado en pacientes con CPRCm en segunda línea o sucesivas tras progresión a docetaxel.

Radiofármacos dirigidos en CPRCm

Emisores de partículas alfa: radio-223 (Ra-223)

El Ra-223 un radiofármaco emisor de radiación alfa (núcleos de helio), con afinidad por el hueso, que se utiliza principalmente en pacientes con CPRCm con múltiples metástasis óseas osteoblásticas y sintomáticas. La emisión de partículas alfa facilita la liberación de radiación de alta

energía a una distancia considerablemente menor en comparación con los radioisótopos emisores de partículas beta, lo que reduce al mínimo la toxicidad medular durante el tratamiento. Un requisito previo para el tratamiento con Ra-223 dirigido al hueso es la existencia de enfermedad metastásica ósea sintomática y la ausencia de enfermedad visceral (36).

El estudio fase III ALSYMPCA (37) fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del Ra-223 frente a placebo. Se incluyeron pacientes con CPRC con múltiples metástasis óseas, y que habían progresado con quimioterapia basada en docetaxel o no aptos para ella. Se obtuvieron resultados beneficiosos en SG en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de si habían recibido previamente o no docetaxel, con una mediana de 14,9 meses en el grupo tratado con Ra-223 frente a 11,3 meses en el grupo placebo (HR 0,70, IC del 95 %: 0,58-0,83); el tiempo hasta ERE aumentó significativamente (mediana de 15,6 meses en el grupo tratamiento frente a 9,8 meses en el grupo control (HR 0,66, IC del 95 %: 0,52-0,83), con un buen perfil de tolerancia y seguridad del fármaco. Sobre la base de estos datos, la FDA aprobó en 2013 el radio-223 para pacientes con CPRC con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales.

Actualmente se está investigando el uso de Ra-223 en combinación con otros fármacos para tratar el CPRCm; hasta el momento no se ha establecido un beneficio claro para tales combinaciones y existen datos que sugieren posibles resultados adversos cuando se combina Ra-223 con abiraterona (38). Para los pacientes en tratamiento activo con abiraterona, se desconoce si la adición de Ra-223 podría ser segura y producir beneficios clínicos; si se opta por este enfoque, parece prudente asegurarse de que el paciente también está recibiendo un BTA (39).

El Ra-223 está indicado en pacientes con CPRCm en tercera línea terapéutica tras progresión a tratamiento hormonal y a docetaxel.

Emisores de partículas beta: estroncio-89 y samario-153

Antes del desarrollo del Ra-223 se habían realizado numerosos estudios con isótopos emisores beta, sobre todo con estroncio-89 y samario-153. En el estudio más importante (757 pacientes) realizado con estroncio-89 (40), el tratamiento se integraba con docetaxel y no se consiguió ningún beneficio significativo en SG ni en SLP en el análisis por intención de tratar. A su vez, dos pequeños estudios fase III (41,42) con samario-153, frente a placebo, solo mostraron conseguir un mejor control del dolor.

La toxicidad más importante de estos compuestos es la mielotoxicidad, más frecuente con estroncio que con samario, lo que limita su uso considerando, además, que no han demostrado impactar en la supervivencia de estos pacientes, a diferencia de los emisores alfa.

Lutecio-PSMA (^{177}Lu -PSMA-617)

El ^{177}Lu -PSMA-617 es un radiofármaco que actúa contra las células tumorales que expresan el antígeno específico de membrana prostática (PSMA). PSMA es una proteína de la membrana celular que se expresa en gran medida en la superficie de las células tumorales de próstata, aunque también lo hace, en menor medida, en otras localizaciones como las glándulas salivales o el riñón; esta proteína es la base de la teragnosis, es decir, se utiliza como objetivo en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. La emisión de radiación beta del ^{177}Lu , interfiere en su capacidad de replicación e induce la muerte celular (43).

El uso de ^{177}Lu -PSMA-617 se respalda gracias al estudio fase III VISION (44) que comparó ^{177}Lu vipivotida tetraxetán en combinación con el tratamiento estándar (se excluía de este, la quimioterapia, la inmunoterapia, el Ra-223 y otros agentes en investigación), con los objetivos principales de SG y supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Se incluyeron 831 pacientes con CPRCm con sobreexpresión de PSMA que fueron tratados, previamente, con uno o dos regímenes que contienen taxanos y un tratamiento hormonal de segunda generación. El brazo de ^{177}Lu -PSMA-617 mostró mejorar significativamente la mediana de SLPr (8,7 vs. 3,4 meses, HR 0,40, IC 95 %: 0,29-0,57) y la mediana de SG (15,3 vs. 11,3 meses, HR 0,62, IC 95 %: 0,52-0,74); asimismo, presentó una tasa de respuesta objetiva más elevada (30 % vs. 2 %) y una prolongación en la mediana del tiempo hasta el primer ERE sintomático (11,5 vs. 6,8 meses, HR 0,50).

El ^{177}Lu -PSMA-617 está pendiente de aprobación terapéutica en las agencias reguladoras en nuestro medio.

En la tabla I se describen las diferencias más importantes de los radiofármacos utilizados en el cáncer de próstata avanzado.

PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON METÁSTASIS ÓSEAS

Otros tratamientos basados en PSMA

Las terapias basadas en PSMA, ya comentadas, surgen de la capacidad de dirigirse al PSMA expresado en la superficie de las células tumorales prostáticas; por ello, además del ^{177}Lu -PSMA-61, se están investigando nuevos radiofármacos dirigidos frente aquellos tumores que sobreexpresión esta proteína (45).

Medicina de precisión en el CPRCm: biomarcadores

En el cáncer de próstata es de interés la identificación de alteraciones en los genes de reparación del ADN, en línea germinal o somática, ya que desempeñan un papel fundamental en la evaluación del riesgo individual y en la optimización de estrategias terapéuticas personalizadas. Al igual que en otros tipos de cáncer, la presencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en el cáncer de próstata es un factor predictivo de respuesta a fármacos inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (iPARP). Varios estudios fase III evalúan la eficacia de los iPARP en el CPRCm. Estudios como PROFUND (46) y TRITON-3 (47) han evaluado en pacientes pretratados el uso de estos fármacos en monoterapia y otros como PROPEL (48), MAGNITUDE (49) o TALAPRO-2 (50) han estudiado el uso de estos compuestos, en primera línea, en combinación con tratamientos hormonales, para definir mejor su posición dentro de la estrategia terapéutica global. Los datos relativos a las alteraciones en otros genes de reparación de ADN están generando hipótesis para futuros estudios.

Tabla I. Características de los principales radiofármacos utilizados en el CPRCm

Característica	Lutecio-PSMA (^{177}Lu -PSMA-617)	Radio-223 (Ra-223)
Tipo de radiación	Beta	Alfa
Alcance de la radiación	Mayor	Menor
Indicaciones	Metástasis óseas sintomáticas, incluso con metástasis viscerales	Metástasis óseas sintomáticas, sin metástasis viscerales
Número de dosis	5 sesiones	6 sesiones
Efectos secundarios	Náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, estreñimiento, hematuria, disfunción eréctil	Náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, estreñimiento, hematuria

Finalmente, varios ensayos clínicos, KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 y KEYNOTE-051, han demostrado la eficacia de la inmunoterapia (con pembrolizumab, agente anti-PD1) en pacientes con diversos tumores portadores de inestabilidad de microsatélites (MSI), entre los que se encuentra el cáncer de próstata. En ausencia de esta inestabilidad, no existe evidencia actual del beneficio de la inmunoterapia en el CPRCm en los estudios realizados hasta el momento (KEYNOTE-921) (51).

CONCLUSIONES

El enfoque terapéutico y el manejo de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata ha evolucionado considerablemente gracias a la mejor comprensión de su fisiopatología y a la introducción de nuevos tratamientos. Los agentes modificadores del hueso, los nuevos fármacos hormonales de nueva generación, la quimioterapia y los radiofármacos han demostrado ser útiles en la reducción de la morbilidad asociada al desarrollo de ERE y en la prevención de la progresión de la enfermedad.

Los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen, en particular el PET -PSMA, han mejorado la detección precoz de la enfermedad metastásica, permitiendo intervenciones más tempranas y mejor adaptadas. Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento sistémico y local, la aparición de los ERE sigue siendo una complicación muy frecuente y grave, lo que subraya la necesidad de estrategias de manejo más eficaces dentro de un enfoque multidisciplinar.

Los estudios clínicos han validado, también, el uso de nuevos radiofármacos como el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 y sus combinaciones, lo que ofrece nuevas esperanzas en el tratamiento del CPRCm. Estos tratamientos no solo alivian el dolor y mejoran la calidad de vida, sino que también han mostrado prolongar la supervivencia en grupos específicos de pacientes.

Dado el mal pronóstico del cáncer de próstata con metástasis óseas y el riesgo de que se afecte la calidad de vida de los pacientes por el desarrollo de ERE, se hace imperativo continuar con la investigación de nuevos agentes y combinaciones que consigan mejorar la evolución de la enfermedad. Solo con la innovación terapéutica se conseguirá aumentar la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roodman GD Mechanisms of Bone Metastasis. *New Eng J Med* 2004;(16):1655-64. DOI: 10.1056/nejmra030831

2. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005;16(4):579-84. DOI: 10.1093/annonc/mdi122
3. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited. The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* 2011;(11):2527-35. DOI: 10.1002/ijc.26031
4. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;11;36(1):108. DOI: 10.1186/s13046-017-0578-1
5. Zhang Y, Liang J, Liu P, et al. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis: Potential mechanisms and therapeutic strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;16;13:1063815. DOI: 10.3389/fendo.2022.1063815
6. Trivedi T, Pagnotti GM, Guise TA, et al. The role of TGF- β in bone metastases. *Biomolecules*. 2021;(11):1643. DOI: 10.3390/biom11111643
7. 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 Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-68. DOI: 10.1093/jnci/94.19.1458
8. Goode EA, Wang N, Munkley J. Prostate cancer bone metastases biology and clinical management (Review). *Oncol Lett* 2023;25(4):163. DOI: 10.3892/ol.2023.13749
9. Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, et al. Symptomatic skeletal events and the use of bone health agents in a real-world treated metastatic castration resistant prostate cancer population: Results from the CAPRI-Study in the Netherlands. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(1):43-52. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.10.008
10. Baldessari C, Pipitone S, Molinaro E, et al. Bone metastases and health in prostate cancer: From pathophysiology to clinical implications. *Cancers*. 2023;(5):1518. DOI: 10.3390/cancers15051518
11. Ying M, Mao J, Sheng L, et al. Biomarkers for Prostate Cancer Bone Metastasis Detection and Prediction. *J Pers Med* 2023;13(5):705. DOI: 10.3390/jpm13050705
12. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer (published correction appears in *J Clin Oncol* 2011 Jun 1;29(16):2293). *J Clin Oncol* 2011;29(9):1221-27. DOI: 10.1200/JCO2010.32.5209
13. Miñana B, Cózar JM, Alcaraz A, et al. Bone health in patients with prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2014;38(10):685-93. DOI: 10.1016/j.acuro.2014.05.003
14. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64(3):198-207. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.07.005
15. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014;32(11):1143-50. DOI: 10.1200/JCO2013.516500
16. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol* 2015;67(3):482-91. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.014
17. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-76. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81569-x
18. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003
19. 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 randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6

20. Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1243-53. DOI: 10.1007/s12094-016-1590-1
21. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9
22. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2002(1):CD00721. DOI: 10.1002/14651858.cd004721
23. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
24. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;(21):1995-2005. DOI: 10.1056/nejmoa1014618
25. 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 (published correction appears in *Lancet Oncol* 2012 Nov;13(11):e464) (published correction appears in *Lancet Oncol* 2014 Aug;15(9):e365). *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0
26. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7
27. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther* 2013;140(3):223-38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.003
28. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, et al., eds. *N Engl J Med* 2012;(13):1187-97. DOI: 10.1056/nejmoa1207506
29. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017;71(2):151-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032
30. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;(15):1502-1512. DOI: 10.1056/nejmoa040720
31. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial (published correction appears in *Ann Oncol* 2020 Mar;31(3):442). *Ann Oncol* 2019;30(12):1992-2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz396
32. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
33. Bouchet BP, Galmarini CM. Cabazitaxel, a new taxane with favorable properties. *Drugs Today (Barc)* 2010;46(10):735-42. DOI: 10.1358/dot.2010.46.10.1519019
34. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2011;7(4):497-506. DOI: 10.2217/fon.1123
35. Bahl A, Masson S, Malik Z, et al. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int* 2015;116(6):880-7. DOI: 10.1111/bju.13069
36. Sindhu KK, Nehlsen AD, Stock RG. Radium-223 for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Pract Radiat Oncol* 2022;12(4):312-6. DOI: 10.1016/j.jpro.2022.03.004
37. 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):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
38. Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, et al. Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: ASCO endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1736-43. DOI: 10.1200/JCO.1903148
39. Van der Doelen MJ, Mehra N, Hermsen R, et al. Patient Selection for radium-223 therapy in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer: New recommendations and future perspectives. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(2):79-87. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.11.008
40. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(4):493-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5570
41. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1574-81. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1574
42. 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):940-5. DOI: 10.1016/j.urology.2004.01.034
43. Chandran E, Figg WD, Madan R. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. *Cancer Biol Ther* 2022;23(1):186-90. DOI: 10.1080/15384047.2022.2037985
44. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091-103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
45. Donin NM, Reiter RE. Why targeting PSMA is a game changer in the management of prostate cancer. *J Nucl Med* 2018;59(2):177-82. DOI: 10.2967/jnumed.117.191874
46. Tosh JM. PROFOUND trial - a new era in targeted therapeutics for prostate carcinoma. *Indian J Urol* 2022;38(1):73-4. DOI: 10.4103/iju.iju_321_21
47. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(8):719-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2214676
48. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094-108. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00382-0
49. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(18):3339-51. DOI: 10.1200/JCO.22.01649
50. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024;30(1):257-64. DOI: 10.1038/s41591-023-02704-x
51. Petrylak DP, Ratta R, Gafanov R, et al. KEYNOTE-921: Phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17(25):3291-9. DOI: 10.2217/fon-2020-1133