

Revisión Bibliográfica: Terapia Ósea en Cáncer de Próstata Resistente a la Castración

Juan Andrés Abril Rivera ¹.

1. Jefe de la Unidad de Urología, Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, IESS, Cuenca-Ecuador.

CORRESPONDENCIA:

Juan Andrés Abril Rivera
Correo electrónico: juanabril@gmail.com
Dirección: José Carrasco Arteaga y Popayán.
Código Postal: 010109
Teléfono: [+593] 995733969

Fecha de Recepción: 02-07-2019
Fecha de Aceptación: 05-11-2019
Fecha de publicación: 30-11-2019

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Abril J. Revisión Bibliográfica: Terapia Ósea en Cáncer de Próstata Resistente a la Castración. Rev Med HJCA 2019; 11(3): 222-228. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2019.11.3.rb.35>

ARTÍCULO ACCESO ABIERTO



©2019 Abril J. Licencia Rev Med HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original. El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor.

* Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).



RESUMEN

El presente trabajo es una revisión bibliográfica y actualización de los diferentes esquemas terapéuticos aprobados y en estudio, de la enfermedad con metástasis en hueso producto del cáncer de próstata avanzado con la condición de resistente a la castración. Aborda generalidades del cáncer de próstata, los mecanismos por los cuales se vuelve resistente a la castración, la aparición de metástasis óseas, la terapéutica enfocada en terapia antiresortiva, (bifosfonatos e inhibidor del Ligando RANK), radiofármacos, radioterapia y nuevas drogas (Cabozantinib).

PALABRAS CLAVE: ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO, NEOPLASIAS DE LA PRÓSTATA RESISTENTES A LA CASTRACIÓN, PRÓSTATA, DIFOSFONATOS, METÁSTASIS DE LA NEOPLASIA, RADIOTERAPIA, RADIOFÁRMACOS.

ABSTRACT

Literature Review: Bone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer

This is a literature review and update of the different therapeutic options approved and under study, of bone metastases due to castration resistant prostate cancer. It addresses general information of prostate cancer, the mechanisms by which it becomes resistant to castration, the appearance of bone metastases, treatment focused on antiresorptive therapy (bisphosphonates and RANK Ligand inhibitor), radiopharmaceuticals, radiotherapy and new drugs (Cabozantinib).

KEYWORDS: PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN, PROSTATIC NEOPLASMS CASTRATION-RESISTANT, PROSTATE, DIPHOSPHONATES, NEOPLASMA METASTASIS, RADIOTHERAPY, RADIOPHARMACEUTICALS.

INTRODUCCIÓN

El Adenocarcinoma de próstata es la enfermedad neoplásica más prevalente en hombres. En la estadística mundial del año 2018 la incidencia fue de 13.5% con una tasa de mortalidad de 6.7%, esta mortalidad está asociada con la progresión de la enfermedad, tanto objetiva como bioquímica, en el desarrollo de lo que se conoce como cáncer de próstata hormono refractario, o resistente a la castración, en donde las maniobras hormonales iniciales dejan de tener utilidad [1],[2].

Las cifras a nivel mundial presentan el número de nuevos casos en 1 276 106 que representan el 7.1 % entre los tipos de cáncer, luego de las neoplasias de pulmón y mama. El número de muertes fue de 358 989 el pasado año. En el Ecuador el cáncer de próstata fue el que más casos nuevos tuvo con 3 322 pacientes representando al 11.8% y el número de fallecidos en nuestro país alcanzó los 1 341 pacientes durante 2018 [1].

El carcinoma de próstata (CaP) está relacionado con el desarrollo de metástasis óseas, que combina la destrucción de tejido óseo, con la formación de tejido óseo de mala calidad; para protocolos y estudios las fracturas patológicas, la necesidad de radioterapia o cirugía dirigida, y la compresión medular son considerados como “Eventos Relacionados con el Esqueleto” (ERE).

En pacientes que desarrollan cáncer de próstata resistente a la castración (CaPRC) debe aplicarse protocolos eficaces para revertir o controlar la enfermedad ósea.

ENFERMEDAD CLÍNICA

La primera línea de tratamiento en la actualidad para los pacientes con CaP y enfermedad metastásica es la privación androgénica. En la mayoría se presenta una respuesta favorable inicial, pero en la historia natural de la enfermedad la presencia de resistencia a las maniobras hormonales es un hecho [2, 3].

El término CaPRC se utiliza para definir a la progresión bioquímica o clínico radiológica de la enfermedad en aquellos pacientes bajo tratamiento hormonal y con niveles séricos de testosterona en un rango de castración inferior a 50 ng/ml, debido a que después de un período variable de tiempo, se produce la reactivación de los Receptores Androgénicos (RA), los niveles de PSA aumentan, y la proliferación tumoral se reanuda.

Varios grupos han publicado recomendaciones prácticas para definir CaPRC [2][4-6]. La Asociación Europea y Americana de Urología en sus guías definen al CaPRC así [5, 7, 8]:

- Niveles de Testosterona sérica de castración (<50 ng/dL o 1,7 nmol/L) a este se le suma cualquiera de:

- Progresión bioquímica, definida como tres incrementos consecutivos de PSA, con 1 semana de diferencia, obteniendo en dos: aumento del 50% sobre el nadir con PSA > 2 ng/mL, o
- Progresión radiológica: Aparición de dos o más lesiones óseas en la gammagrafía ósea o ampliación de una lesión de tejidos blandos utilizando Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST).

MECANISMO DE RESISTENCIA

Es poco conocido, sin embargo, se relaciona a los RA, que son activados a pesar de los niveles bajos de dihidrotestosterona (DHT) en los tejidos blandos metastásicos de pacientes con CaPRC, que son capaces de estimular la expresión de los genes que conducen a la proliferación celular y evitan la apoptosis [7] [9-11].

METÁSTASIS ÓSEAS

El Cáncer metastásico comúnmente afecta el sistema óseo, se evidencian principalmente lesiones blásticas debido a una sobreactivación de los osteoclastos, produciendo liberación de marcadores bioquímicos específicos, entre ellos la fosfatasa alcalina y la fosfatasa alcalina hueso específica, y en orina tenemos Calcio, productos de degradación del colágeno y los Telopeptidos [12, 13].

Los ERE son considerados responsables del impacto en la calidad de vida e inclusive en la sobrevida de los pacientes con CaP [14, 15]. A continuación revisaremos las nuevas drogas y líneas terapéuticas para este estadio avanzado.

Bifosfonatos

El mecanismo de acción consiste en la inhibición de la activación o reclutamiento de los osteoclastos mediado por PTH, PTHrp, calcitriol, prostaglandinas y citocinas (IL-1, TNF) [16-19]. La biodisponibilidad por vía oral es de 1-2%, esto, sumado a los efectos adversos sobre el tracto digestivo (irritación esofágica), hace que en el área oncológica su utilidad sea escasa [10, 11] [20, 21].

Los bifosfonatos se emplean en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral [13,22], en la prevención y tratamiento de los ERE asociados a metástasis óseas (15, 23-25) y posee moderado beneficio en el control del dolor [18, 26].

Su aprobación fue en 2002, mediada por un estudio fase III, en donde se comparó el uso de Ácido Zoledrónico en 2 grupos, de 4 y 8 mg versus el grupo de placebo, con una variable primaria: la prevención de ERE, y el alivio del dolor como variable secundaria. De los 643 pacientes incluidos con CaPRC y metástasis óseas, los que recibían 8 mg presentaron nefrotoxicidad importante, por lo que se consideraron los 422 restantes, se demostró que el grupo de 4 mg redujo la aparición de ERE en un 25% versus el placebo (ver figura 1), los índices de dolor también fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento (ver figura 2). Estos resultados iniciales fueron tras 15 meses de seguimiento y posteriormente a los 24 meses a los efectos descritos se evidenció mejoría en cuanto a la necesidad de radioterapia ósea, presencia de fracturas, compresión medular, necesidad de cirugía ósea o cambio de la terapia antineoplásica [27-29].

FIGURA 1. Curva que analiza mayor porcentaje de pacientes sin ERE con ácido zoledrónico versus placebo. Tomado de [27]

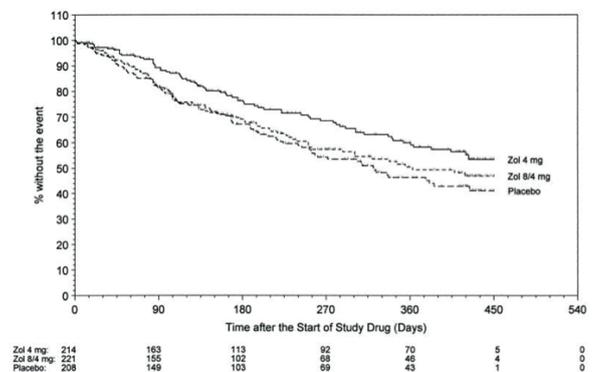
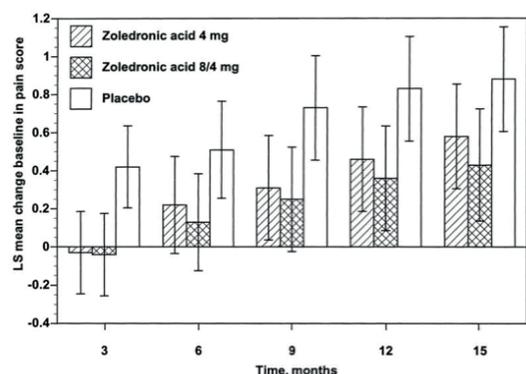


FIGURA 2. Índices de dolor modificados entre pacientes con ácido zoledrónico 4 y 8 mg versus placebo. Tomado de [27]



Otro estudio donde se evaluó el efecto del ácido zoledrónico en pacientes con CaP hormono sensible, analizó 645 pacientes divididos en 2 grupos, uno con tratamiento de 4 mg de bifosfonato versus placebo, se concluyó que no presenta diferencia en el tiempo de aparición de los ERE, la sobrevida global fue similar en los 2 grupos, al igual que la tasa de efectos adversos [22].

Los Bifosfonatos en especial del ácido zoledrónico, además de los efectos ya definidos, pretende en un futuro su uso "profiláctico" para protección del hueso, en pacientes sin metástasis ósea, deteniendo la disminución de la densidad ósea asociada al bloqueo androgénico a largo plazo [24, 30].

En Turquía, la Medical Oncology Clinic afirma que existe un efecto citotóxico incrementado al asociar ácido zoledrónico con esquemas de docetaxel, independiente de que los grupos a tratar sean sensibles o no a este taxano [25, 31].

Inhibidor del Ligando Rank

Los bifosfonatos han sido la opción terapéutica para prevenir las complicaciones esqueléticas. Sin embargo, estos precisan una infusión mínima de 15 minutos, son potencialmente nefrotóxicos, pueden producir reacciones infusionales y a pesar de su eficacia, la mitad de los pacientes van a presentar finalmente un complicación esquelética irreversible.

RANK-L es el ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear NFκB, principal mediador de la formación, función y sobrevida de los osteoclastos; en estudios In Vitro se demostró que al juntar células de CaP con osteoblastos se produce un aumento en la regulación del RANK-L y una disminución de osteoprotegerina que es un inhibidor endógeno del RANK-L [26] [32-34].

Cuando las células tumorales invaden el hueso secretan factores de crecimiento que estimulan la producción de RANK-L y favorecen la reabsorción ósea. El denosumab es un anticuerpo monoclonal de origen humano diseñado con el objetivo de unirse y neutralizar la actividad de RANK-L, inhibiendo así la destrucción ósea mediada por los osteoclastos, presenta buenos resultados en la prevención de metástasis óseas [35,36].

La administración del denosumab es subcutánea por lo que no tiene repercusión sobre la función renal, no necesita de su monitoreo; no ha sido asociada a ningún síntoma de fase aguda [37], [38-40].

En varios estudios fase III, se compararon denosumab con ácido zoledrónico para prevenir y retrasar las complicaciones esqueléticas irreversibles en pacientes con metástasis óseas en CaP. Un estudio multicéntrico entre el 2006 y 2008 con 1 901 pacientes, demostró que el denosumab versus el ácido zoledrónico, prolonga el tiempo de aparición de un primer ERE con una diferencia de 3.6 meses, esto significa una reducción del riesgo de un 18% (figura 3), también mejora el tiempo entre el primer y subsiguientes ERE (figura 4). Mientras que la sobrevida global y la progresión de la enfermedad no tuvieron una diferencia significativa. Los efectos adversos fueron similares para ambos grupos, siendo lo más frecuente anemia, dolor lumbar, falta de apetito, náusea, constipación y fatiga. Debido a la aparición de hipocalcemia (176 paciente), se recomienda usar Calcio y Vitamina D como suplemento [41, 42].

FIGURA 3. Curva que analiza el efecto positivo del denosumab para prolongar la aparición del primer evento relacionado con el esqueleto. Tomado de [41].

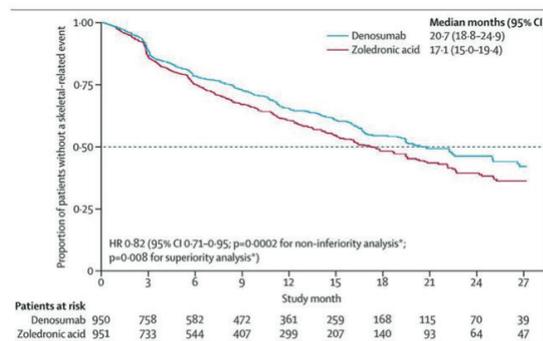
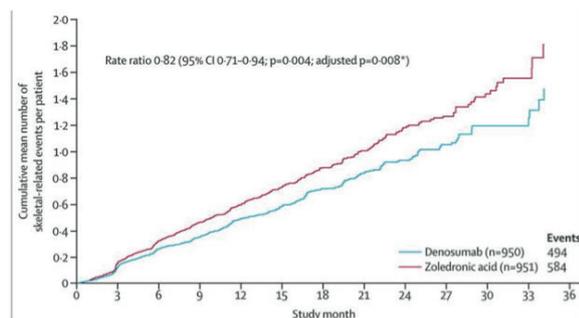


FIGURA 4. Curva que presenta la disminución de eventos óseos subsiguientes en pacientes con denosumab versus ácido zoledrónico. Tomado de [41].



Se comparó denosumab con placebo en pacientes con CaPRC no metastásico pero con factores de alto riesgo para desarrollarlo, como PSA ≥ 8 ng/mL o PSADT (tiempo de duplicación de PSA) ≤ 10 meses, demostrando una mejoría en la sobrevida libre de metástasis ósea, y prolongando el tiempo de aparición del primer ERE, sin demostrar mejoría en la sobrevida libre de enfermedad o en la sobrevida global [43, 44].

El mismo autor en otro estudio comparó grupos de pacientes con CaPRC en función de PSADT. En donde demostró que aquellos con peor pronóstico presentaban mayores ventajas a la terapia con denosumab, así el grupo con PSADT ≤ 10 meses, tuvo 6.0 meses más sin metástasis reduciendo el riesgo en un 16%, en el grupo con PSADT ≤ 6 meses, mejoró por 7.2 meses el tiempo sin metástasis y disminuyó su riesgo en un 23% y por último el grupo con PSADT ≤ 4 meses prolongó en 7.5 meses su sobrevida libre de metástasis, reduciendo su riesgo en un 29%, quedando en evidencia la efectividad del denosumab para retrasar la aparición de manifestaciones de las metástasis óseas [29, 45].

Investigadores de la Universidad de Pensilvania realizaron un análisis combinado de 3 estudios modelo con alrededor de 6 000 pacientes, el denosumab fue más eficaz que el ácido zoledrónico en lo que se refiere a retrasar significativamente el riesgo del primer y los sucesivos eventos esqueléticos. El tiempo mediano de aparición de la primera complicación esquelética fue de 27 meses con denosumab y 19 meses con ácido zoledrónico. No se encontraron diferencias en la sobrevida global, excepto en el subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón: la supervivencia global fue estadísticamente superior a favor de Denosumab (9.5 vs 8.0 meses) [46, 47].

Todavía todos estos datos deben ser manejados con cuidado pues hace falta seguimiento a largo plazo. Recomiendan aparte del suplemento oral de calcio y vitamina D, una evaluación dental previa al tratamiento para eliminar factores de riesgo dental y mejorar la

higiene bucal para prevenir la necrosis de maxilar [48, 11].

Dentro de las complicaciones, la necrosis del hueso maxilar fue de las más estudiadas. Se realizó un análisis de 3 estudios fase III, en pacientes con metástasis óseas y terapia de anti resorción ósea. De los 5 723 pacientes el 1.6% (n=89) presentó esta complicación, de estos el 1.3% (n=37) en el grupo que uso ácido zoledrónico y el 1.8% (n=52) del grupo denosumab. Concluyendo que es una complicación infrecuente y recomendando la realización de controles de salud oral mientras dura la terapia [49, 50].

Radiofármacos

La elevada afinidad y especificidad de los anticuerpos monoclonales por antígenos tumor-asociados o estructuras del entorno del tumor, ha sido la base para el desarrollo sistemático de radiofármacos, acoplando el anticuerpo monoclonal a los radionúclidos correspondientes, ya sea para radioinmuno diagnóstico o para radioinmunoterapia [15][30][51, 52].

En EE.UU y Europa se usan el estroncio-89 (Sr89) y el samario- 153 (Sm153 o lexidronam). Ambos han demostrado en numerosos estudios randomizados y prospectivos que reducen de forma significativa el dolor y los requerimientos de analgésicos, mejorando la calidad de vida y disminuyendo el uso de radioterapia externa [18] [31][53, 54].

Estudios analizan el uso del Radio223, que es un isótopo de radio, con una semivida de 11.4 días, se aprovecha de su similitud química con calcio, y el corto alcance de la radiación alfa que emite. El régimen recomendado es de seis tratamientos de 50 kBq / kg (1,3 Ci por kg), que se repite a intervalos de 4 semanas [55]. El rango de acción de la partícula alfa del Ra223 es menor a 100 micras, lo que limita su penetración hacia la médula ósea, disminuyendo así los efectos colaterales y su toxicidad a diferencia de la mayoría de los demás radiofármacos con afinidad ósea, la excreción es intestinal, con menos del 10% de depuración renal [33][56].

El uso terapéutico del Ra223ha sido demostrado en el estudio fase III ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer), donde analizaron 921 pacientes con CaPRC con 2 o más metástasis óseas pero sin metástasis viscerales, y que hayan recibido o no docetaxel, el Radio223utilizado a una dosis de 50 kBq/kg administrado endovenoso 6 ciclos a intervalos de 4 semanas, demostró una mejoría en la supervivencia global 14.9 meses versus 11.3 del placebo, siendo mucho mejor en el grupo de pacientes que no habían recibido docetaxel previo (16.1 vs 11.3 meses a favor de Ra223). El tiempo de aparición del primer evento sintomático fue de 12.2 vs 6.7 meses a favor del Ra223con un impacto en la calidad de vida positivo, porque además se asocia a un favorable perfil de toxicidad, presentando neutropenia grado 3-4 en 2.2% versus 0.7% del grupo placebo y trombocitopenia 6.3% versus 2.0% [32, 34].

Las contraindicaciones absolutas más comunes para la terapia ósea con radionúclidos son la mielosupresión, la insuficiencia renal, el embarazo y la lactancia.

Radioterapia

Dentro de los pacientes con metástasis óseas, el dolor es el síntoma más incapacitante y con mayor impacto sobre la calidad de vida. Esta técnica puede mejorar hasta el 80% de los síntomas. Dependiendo del número de lesiones sintomáticas el tratamiento puede ser unifocal, multifocal o hemicorporal [26][36].

Existen varios esquemas de fraccionamiento de dosis, en las revisiones los más estudiados incluyen esquemas de 30 Gy en 10 fracciones, 24 Gy en 6 fracciones, 20 Gy en 5 fracciones u 8 Gy en una sola fracción, y todos han demostrado conseguir alivio en el dolor con toxicidad mínima [36].

La irradiación hemicorporal logra no sólo un adecuado control del dolor sino que es capaz de retrasar la aparición de síntomas en lesiones ya existentes así como el desarrollo de nuevas lesiones [39, 41][57, 58].

La compresión medular es una urgencia que debe ser tratada de forma inmediata, bien mediante la descompresión quirúrgica bien con radioterapia.

En el cáncer de próstata sin embargo, las actuales guías de manejo no tienen ninguna recomendación sobre el tratamiento de las oligometástasis. A pesar de haber datos a favor de la radioterapia convencional para el control efectivo del dolor y para prevenir las fracturas patológicas, todavía no se llega a un consenso acerca de su uso y de si tiene una indicación, tanto de la radioterapia convencional como esterotáxica, para mejorar la supervivencia de estos pacientes [40, 43, 50].

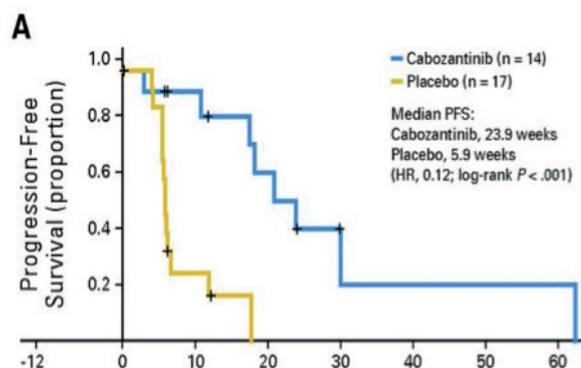
Cabozantinib

Es una molécula que actúa como inhibidor múltiple de receptores de tirosin-kinasa MET. De administración oral, con actividad frente al receptor del factor de crecimiento del hepatocito (HGF), el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR2) y el receptor de proto-oncogen (RET), entre otros [44].

Una disregulación del complejo MET/VEGF, está asociada con la tumorigénesis y se encuentra en múltiples enfermedades malignas. Específicamente en el cáncer de próstata la deprivación androgénica desencadena daños en este complejo MET/HGF. El cabozantinib inhibe los complejos provocando un impacto en la biología celular del tumor [45, 46] [59-61].

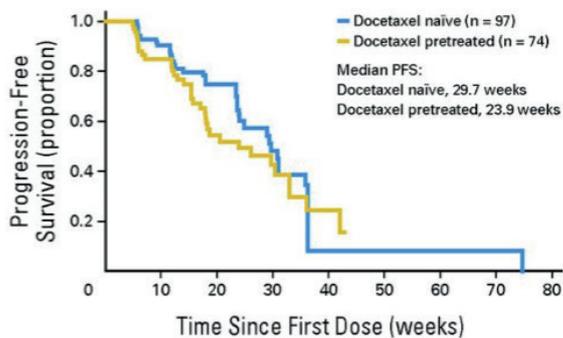
En un estudio fase II publicado en 2013 se analizó la actividad de cabozantinib, 171 pacientes incluidos en el estudio, a las 12 semanas el 75% permaneció con enfermedad estable, un 5% presentó respuesta favorable parcial y 11% tuvieron progresión. El principal objetivo del estudio era evaluar la supervivencia libre de progresión, en donde se vio una diferencia bastante amplia con 23.9 semanas para el cabozantinib versus 5.9 semanas del placebo (figura 5) [60, 62].

FIGURA 5. Curva en donde el cabozantinib es superior por amplio margen, al placebo en la supervivencia libre de progresión. Tomado de [59]



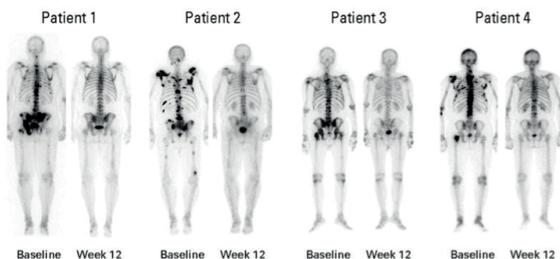
Así mismo en el estudio se comparó la supervivencia libre de progresión, entre un grupo de pacientes que recibieron el cabozantinib sin docetaxel previo y un grupo que recibió previamente docetaxel como terapia base. Los resultados demostraron 29.7 semanas de supervivencia libre de progresión en pacientes sin docetaxel versus 23.9 semanas en pacientes que recibieron previamente docetaxel (Figura 6). [46, 59]

FIGURA 6. Curva comparativa de la administración de cabozantinib en pacientes que recibieron docetaxel previo y los que no recibieron docetaxel. Tomado de [59].



El efecto sobre el centellograma óseo fue positivo en 116 pacientes, con resolución completa en el 12%, resolución parcial en el 56%, enfermedad estable en el 28% y progresión en el 3%, en la figura 7 se pueden ver algunos de los estudios que presentaron mejoría.

FIGURA 9. Imágenes de centellograma óseo basal y a las 12 semanas de terapia con cabozantinib. Tomado de [30, 59].



Los estudios de fase III se han puesto en marcha, el COMET-1 y COMET-2, con claros objetivos primarios a demostrar, la supervivencia global y la respuesta confirmada al dolor, respectivamente. Se han incluido pacientes con CaPRC con progresión luego de docetaxel, o luego de abiraterona y/o enzalutamida, sin límite de tratamientos previos, y con metástasis óseas, ya sean acompañadas de dolor o no.

En el COMET-1 se han incluido 960 pacientes randomizados en 2 grupos, con cabozantinib 60 mg versus prednisona 5 mg, el principal punto clave planteado es mejorar la supervivencia global, y dentro de los secundarios están parámetros como la respuesta al estudio óseo, la aparición de ERE, las células tumorales circulantes y los marcadores bioquímicos de enfermedad ósea [30, 63].

La supervivencia libre de progresión fue superior, con una media de 5.6 meses para el cabozantinib versus 2.8 meses para la prednisona. La probabilidad para presentar un ERE sintomático fue ligeramente superior en la rama del cabozantinib (14% versus 21%). Probablemente la respuesta más significativa presentada en este estudio, como ya se había anunciado en la fase II, es la tasa de respuesta en estudios óseos que fue del 42% para el cabozantinib frente al 3% de la rama prednisona. Desgraciadamente el objetivo primario, la supervivencia global no presentó una diferencia estadísticamente significativa, con una media de 11.0 meses versus 9.8 meses para cabozantinib y prednisona respectivamente, con un valor de $p=0.213$ [30, 63].

El análisis de varios estudios fase II, acerca de los efectos de este medicamento en más de 300 pacientes, lleva a las siguientes con-

clusiones: tejido óseo: altas tasas de mejoría en estudios óseos y reducción de sus biomarcadores [60, 62, 64], tejidos blandos: Beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión [60, 62, 64], mejoría en el manejo del dolor, reducción importante del uso de analgésicos [47], reducción del número de células tumorales circulantes [64], actividad demostrada en pacientes que recibieron previamente terapia con docetaxel, abiraterona y/o enzalutamida [47, 51, 64], dosis más baja efectiva de 40 mg/día [63] [97]. En cuanto a efectos adversos: fatiga, disminución del apetito, alteración en el gusto, náusea, diarrea, con pérdida de peso y eritrodismesia palmo-plantar. Efectos adversos graves en el 5% tales como embolia pulmonar, vómito y deshidratación grave [60, 62].

CONCLUSIÓN

El manejo del cáncer de próstata resistente a la castración y de sus metástasis óseas, ha tenido en los últimos años grandes avances en cuanto a terapias de fácil administración, mayor seguridad, mayor efectividad; pero como todo gran salto necesita de precaución en cuanto a su seguridad y seguimiento minucioso a largo plazo.

Tradicionalmente los bifosfonatos y dentro de estos el zoledronato, fueron los más utilizados y con los que mayor experiencia se cuenta a la hora de hacer frente a las metástasis óseas, se tiene una visión bastante certera en cuanto a sus dosis, expectativa de resultados y sobretodo efectos adversos y contraindicaciones. La nueva generación en terapia antiresortiva, con los inhibidores del ligando RANK se encuentran en desarrollo y por ahora han demostrado ser superiores en cuanto a dosis, efectividad, vía de administración y en los próximos años los seguimientos a largo plazo van a aportar más datos en cuanto a su seguridad o no.

El uso de radiofármacos se revolucionó de la misma manera; desde el uso de isotopos de radiación beta y su asociación a bifosfonatos para alcanzar el objetivo terapéutico, con una pobre seguridad para la médula ósea y sus elementos, hacia el uso del Radium223 como terapia de radiación alfa, cuya similitud en cuanto al metabolismo lo hace alcanzar al hueso y tener mejores resultados con una toxicidad aceptable.

En cuanto a la radioterapia los esquemas paliativos ya tiene su base fisiológica y eficacia demostrada, pero en la actualidad se van modificando dosis y esquemas de fraccionamiento para alcanzar mejor efectividad con menores efectos adversos, también con resultados prometedores que van de la mano de los avances tecnológicos.

Los inhibidores de la tirosina quinasa (cabozantinib) es de los nuevos tratamientos con mayor expectativa en cuanto a efectividad, nuevos alcances en la fisiopatología del tumor prostático y cuyos estudios fase III ya se encuentran en marcha. Esperemos que tengan la seguridad necesaria que acompañe a esos resultados observados en cuanto a la regresión de las metástasis y del tumor prostático de la misma manera.

El futuro está en marcha, con drogas prometedoras, algunas ya aprobadas, otras en fase III con resultados impactantes y explorando nuevas vías para revertir e incluso prevenir las metástasis óseas, que es la mira de los investigadores a corto plazo.

ABREVIATURAS

DHT: Dihidrotestosterona; CaP: Carcinoma de próstata; CaPRC: Cáncer de próstata resistente a la castración; ERE: Eventos relacionados con el esqueleto; RA: Receptor de andrógenos; PSA: Antígeno Prostatico Especifico; AUA: Asociación Americana de Urología; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FDA: Food and Drug Administration; PSADT: Tiempo de duplicación del Antígeno Prostatico Especifico; Sr89: Estroncio; Sm-153-EDTMP: samarium153 etileno diamina tetrametileno fosfonato; Re-186-HEDP: Rhenium186; Tin: Hidroxitilideno difosfonato; HGF: Factor de crecimiento del hepatocito; VEGFR2: Receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular; RET: Receptor de proto-oncogen; RECIST: Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos; PTH: paratohormona; PTHrp: proteína relacionada con paratohormona; kBq/kg: kilobecquerel/kilogramo; Gy: Gray.

AGRADECIMIENTOS

No aplica.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

La revisión bibliográfica se realizó por el autor, todas las citas se realizaron sobre artículos indexados y en revistas de alto impacto.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

JA: Recopilación de la información, redacción del manuscrito.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Juan Andrés Abril Rivera. Unidad De Urología Del Hospital De Especialidades José Carrasco Arteaga, IESS. Cuenca- Ecuador. Universidad De Cuenca, Docente Catedra De Morfología. Cuenca-Ecuador.  ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2349-1845>

CONFLICTOS DE INTERESES

El autor reporta que no existe conflicto de interés.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICAR

El autor cuenta con consentimiento de publicación.

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

No aplica.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Abril J. REVISION BIBLIOGRAFICA: Terapia Ósea en Cáncer de Próstata Resistente a la Castración. Rev Med HJCA 2019; 11(3): 222-228. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2019.11.3.rb.35>

PUBLONS

 Contribuye con tu revisión en: <https://publons.com/publon/27731554/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Heidenreich A, Von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol*. 2001;39(2):121-30. DOI:10.1159/000052426
3. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*. 2002;167(2 Part 2):948-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905923>
4. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1148. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487
5. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):429-38. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.005
6. Marks LS, Mostaghel EA, Nelson PS. Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. *Urology*. 2008;72(2):247-54. DOI:10.1016/j.urology.2008.03.033
7. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(2):440-8. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-1146-03
8. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Van den Bergh R, Bolla M, Van Casteren N, et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37. https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
9. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008;68(11):4447-54. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249
10. Cryer B, Bauer DC, editors. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Pro*; 2002: Elsevier. DOI:10.4065/77.10.1031
11. Pelayo M, Agra Y. Bisfosfonatos en la prevención de la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea. *Medicina Clínica*. 2004;122(8):304-10.
12. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(58):1588-94. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8+<1588::aid-cnrc9>3.3.co;2-z
13. Coleman RE, editor Bisphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol*. 2002; 29(6 suppl 21): 43-9. DOI:10.1053/sonc.2002.37415
14. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110(8):1860-7. DOI:10.1002/cncr.22991
15. Berenson JR, editor Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol*. 2002 Dec;29(6 Suppl 21):12-8. DOI:10.1053/sonc.2002.37417
16. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews*. 1998;19(1):80-100. DOI:10.1210/edrv.19.1.0325
17. Cheer SM, Noble S. Zoledronic Acid. *Drugs*. 2001;61(6):799-805. DOI:10.2165/00003495-200161060-00010
18. Wong RK, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002(2): CD002068. DOI:10.1002/14651858.CD002068
19. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res*. 2000;60(11):2949-54.
20. Virtanen SS, Väänänen HK, Härkönen PL, Lakkakorpi PT. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway.

- Cancer Res. 2002;62(9):2708-14.
21. Boissier S, Magnetto S, Frappart L, Cuzin B, Ebetino FH, Delmas PD, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res.* 1997;57(18):3890-4.
 22. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.6500
 23. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 373-9. DOI:10.1056/NEJMcp042806
 24. Nishizawa S, Inagaki T, Iba A, Kikkawa K, Kodama Y, Matsumura N, et al. Zoledronic acid prevents decreases in bone mineral density in patients with prostate cancer undergoing combined androgen blockade. *SpringerPlus.* 2014;3(1):586. DOI: 10.1186/2193-1801-3-586
 25. Varol U, Degirmenci M, Karaca B, Atmaca H, Kisim A, Uzunoglu S, et al. Zoledronic acid increases cytotoxicity by inducing apoptosis in hormone and docetaxel-resistant prostate cancer cell lines. *Tumor Biology.* 2015;36(2):779-86. DOI: 10.1007/s13277-014-2682-6
 26. Fizazi K, Yang J, Peleg S, Sikes CR, Kreimann EL, Daliani D, et al. Prostate cancer cells-osteoblast interaction shifts expression of growth/survival-related genes in prostate cancer and reduces expression of osteoprotegerin in osteoblasts. *Clin Cancer Res.* 2003;9(7):2587-97.
 27. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, 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
 28. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-82. DOI:10.1093/jnci/djh141
 29. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3800. DOI:10.1200/JCO.2012.44.6716
 30. Boswell CA, Brechbiel MW. Development of radioimmunotherapeutic and diagnostic antibodies: an inside-out view. *Nucl Med Biol.* 2007;34(7):757-78. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2007.04.001
 31. Ben-Josef E, Porter AT. Radioisotopes in the treatment of bone metastases. *Annals of medicine.* 1997;29(1):31-5.
 32. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423(6937):337. DOI:10.1038/nature01658
 33. Henriksen G, Fisher DR, Roeseke JC, Bruland ØS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with β -emitting 223Ra: comparison with the β -emitter 89Sr in mice. *Journal of Nuclear Medicine.* 2003;44(2):252-9.
 34. Parker K, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan J, Fosså SD, 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
 35. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body J-J, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1564-71. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2146
 36. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):965-76. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026
 37. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TL, Saad F, 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
 38. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1125-32. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304
 39. Tabata K-i, Niibe Y, Satoh T, Tsumura H, Ikeda M, Minamida S, et al. Radiotherapy for oligometastases and oligo-recurrence of bone in prostate cancer. *Pulm Med.* 2012;2012. DOI: 10.1155/2012/541656
 40. Cathomas R, Bajory Z, Bouzid M, El Ghoneimy A, Gillessen S, Goncalves F, et al. Management of bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urol Int.* 2014;92(4):377-86. <https://doi.org/10.1159/000358258>
 41. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, 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
 42. Hazra TA, Giri S. Prophylactic pelvic girdle irradiation in the treatment of prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(6):817-9. DOI:10.1016/0360-3016(81)90480-6
 43. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, 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
 44. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2298-308. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264
 45. Graham TJ, Box G, Tunariu N, Crespo M, Spinks TJ, Miranda S, et al. Preclinical evaluation of imaging biomarkers for prostate cancer bone metastasis and response to cabozantinib. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4):dju033. doi: 10.1093/jnci/dju033
 46. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(16):3082-92. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.002
 47. Lee RJ, Saylor PJ, Michaelson MD, Rothenberg SM, Smas ME, Miyamoto DT, et al. A dose-ranging study of cabozantinib in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2013;19(11):3088-94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0319
 48. Onkologie L. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>]. 2014.
 49. Saad F, Brown J, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer S, Stopeck A, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2011;23(5):1341-7. doi: 10.1093/annonc/mdr435
 50. Bhattasali O, Chen L, Tong M, Lei S, Collins BT, Krishnan P, et al. Rationale for stereotactic body radiation therapy in treating patients with oligometastatic hormone-naïve prostate cancer. *Front Oncol.* 2013;3:293. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00293>
 51. Eckelman W, Paik C, Steigman J. Three approaches to radiolabeling antibodies with 99mTc. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation Part B Nuclear Medicine and Biology.* 1989;16(2):171-6.
 52. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med.* 1998;104(5):459-69. DOI:10.1016/S0002-9343(98)00081-3
 53. McEwan A, editor Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. *Seminars in radiation oncology*; 2000: Elsevier.
 54. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen H, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clinical Oncol.* 2001;19(2):558-67. DOI:10.1200/JCO.2001.19.2.558
 55. Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. *J Urol.* 2008;180(3):1154-60. DOI:10.1016/j.juro.2008.04.140
 56. Percival R, Urwin G, Harris S, Yates A, Williams J, Beneton M, et al. Biochemical and histological evidence that carcinoma of the prostate is associated with increased bone resorption. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 1987;13(1):41-9.
 57. Poulter C, Cosmatos D, Rubin P, Urtasun R, Cooper J, Kuske R, et al. A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(1):207-14. DOI:10.1016/0360-3016(92)90563-w
 58. Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(4):223-9. DOI:10.1177/1078155207080806
 59. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, Logothetis C, Corn PG, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):412. doi: 10.1200/JCO.2012.45.0494
 60. Smith MR, Sweeney CJ, Corn PG, Rathkopf DE, Smith DC, Hussain M, et al. Cabozantinib in chemotherapy-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a phase II nonrandomized expansion study. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3391. doi: 10.1200/JCO.2013.54.5954
 61. Smith M, Coleman R, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol.* 2014;26(2):368-74. doi: 10.1093/annonc/mdu519
 62. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur urol.* 2014;65(2):467-79. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002
 63. Smith M, De Bono J, Sternberg C, Le Moulec S, Oudard S, De Giorgi U, et al. Phase III study of cabozantinib in previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer: COMET-1. 2016. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):3005-13. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.5597
 64. Basch E, Autio KA, Smith MR, Bennett AV, Weitzman AL, Scheffold C, et al. Effects of cabozantinib on pain and narcotic use in patients with castration-resistant prostate cancer: results from a phase 2 nonrandomized expansion cohort. *European urology.* 2015;67(2):310-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.013