



Radium 223 in times of COVID-19

Radium 223 en tiempos de COVID-19

 Diego Barreiro,¹ Danny Mena Cortes.¹

Contexto clínico

Para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico se deben utilizar tratamientos que proporcionen beneficio en sobrevida global.

Los pacientes metastásicos sensibles a castración recibirán tratamientos hormonales de segunda generación o taxanos. Aproximadamente el 80% de estos pacientes son tratados con hormonas de última generación.

Con relación a los pacientes con CPRC M0 (no metastásico), el 100% de ellos recibe tratamientos con hormonas de última generación.

Estos dos grupos de pacientes al progresar se transforman en CPRC metastásico. Para el tratamiento de estos pacientes se deben utilizar tratamientos que proporcionen beneficio en sobrevida global.

De esta forma, la mayoría de los pacientes CPRC metastásicos ya tuvieron un tratamiento previo con taxanos o con medicaciones hormonales modernas, por lo que al transformarse en CPRC metastásico, y considerando que el 80% a 90% de pacientes tendrán únicamente compromiso óseo en etapas tempranas de enfermedad, solo quedan como opciones terapéuticas taxanos o Radium223. Por el momento Sipuleucel T no está disponible en México.

El cambio de un tratamiento hormonal por otro, por ejemplo, Abiraterona seguido de Enzalutamida, ha demostrado no agregar beneficio en sobrevida global, por lo que esta secuenciación terapéutica no está indicada en este perfil de paciente.

Sobre Ra223

Ra223 es un emisor alfa, presentado como una solución de sal de dicloruro de radio. Su mecanismo de adhesión al hueso es por afinidad bioquímica al ser un calcio mimético. Tiene una vida media de 11.4

¹ Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

días, menos de 100 um de alcance y tiene 95.3% de emisiones alfa, 3.6% partículas beta y 1.1% fotones gamma, estos últimos los que nos permiten obtener una imagen de biodistribución del radioisótopo mediante una gammagrama.

Sin embargo, el depósito de Ra223 en la matriz ósea está confinado a lugares con incremento de actividad osteoblástica de origen metastásico, excluyendo lugares con formación normal de hueso y lesiones escleróticas; lo cual fue demostrado tanto en modelos animales como en humanos.⁽¹⁾

El radium 223 se encuentra indicado en pacientes con CPRC metastásico, adenopatías menores a 3cm de diámetro y ausencia de metástasis viscerales.

Es un tratamiento que utilizado en forma previa a Docetaxel aporta 4.6 meses de incremento en Sobrevida global y es la opción que más sobrevida global aporta al considerar todas las opciones de tratamiento en primera línea para CPRC metastásico.

Al referirnos a los efectos adversos¹, ha demostrado generar mínimo compromiso de la médula ósea, reflejado en menos del 2% de pacientes con efectos adversos hematológicos grado 3 o 4.

¿Qué pasa con COVID-19?

En semanas recientes,⁽²⁾ la EAU (Asociación Europea de Urología) y las guías NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) desaconsejaron el uso de Taxanos por riesgo de mielosupresión y aconseja la utilización de Abiraterona con precaución debido a su uso concomitante de corticoides,⁽³⁾ por limitar las respuestas inmunológicas.

En este contexto, y ante la progresión a CPRC metastásico en pacientes que recibieron tratamientos hormonales de nueva generación, el tratamiento con Radium223 pasa a ser un tratamiento para optar como primera opción en estos pacientes.

Es así que, en el grupo de pacientes con resistencia a la castración, compromiso óseo, adenopatías menores a 3 centímetros, ausencia de compromiso visceral,⁽⁴⁾ y en el contexto actual de COVID-19, sugerimos la utilización de Radium223 como primera opción en lugar de Taxanos.

Fundamentamos nuestra recomendación basados en las ventajas de Radium 223: no requiere corticoides asociados, produce menor mielosupresión que los Taxanos, se aplica cada 28 días, se puede administrar en centros de medicina nuclear no hospitalarios (con la ventaja de no tener pacientes internados por COVID-19 y no requiere internación en hospital de día al ser un procedimiento ambulatorio.

El Radium 223 aporta 4,6 meses de sobrevida cuando se utiliza en primera línea y aportaría una mayor sobrevida que Docetaxel como tratamiento en primera línea, que solo aporta 2,9 meses.⁽⁵⁾ Es mandatorio en estos pacientes la protección ósea y se sugiere utilizar Denosumab en lugar de ácido zoledrónico, ya que el primero no requiere internación para su aplicación.

Se prefiere la aplicación de análogos LHRH trimestrales o semestrales para evitar exposiciones innecesarias del paciente a las consultas médicas.

Tabla comparativa con respecto a ventajas del Radium vs Docetaxel en tiempos de Covid19

Tabla comparativa con respecto a ventajas del Radium vs Docetaxel en tiempos de Covid19

<i>Radium 223</i>	<i>Docetaxel</i>
Aplicación mensual	Aplicación cada 21 días
No requiere obligatoriamente aplicación intrahospitalaria	Aplicación hospitalaria
Baja mielotoxicidad	Mayor mielotoxicidad
No requiere corticoides	Se utiliza con corticoides
Mayor impacto en OS en primera línea	Menor Impacto en OS en primera línea

- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755
- Abou DS, Ulmert D, Doucet M, Hobbs RF, Riddle RC, Thorek DLJ. Whole-Body and Microenvironmental Localization of Radium-223 in Naïve and Mouse Models of Prostate Cancer Metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(5). doi: 10.1093/jnci/djv380

Referencias

- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *JCO.* 2008;26(2):242–5. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4008
- European Association of Urology. EAU Guidelines Office Rapid Reaction Group: An organisation-wide collaborative effort to adapt the EAU guidelines recommendations to the COVID era. European Association of Urology. Available from: <https://uroweb.org/guideline/covid-19-recommendations/?type=appendices-publications>,
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516–42. doi: 10.1309/AJCPTGD94EVRJCG