

SIMPOSIO INTERNACIONAL

# AVANCES EN UROLOGÍA 2018

10 y 11 de Mayo, Buenos Aires, Argentina

---

## RADIO-223. GUÍA PARA LA PRÁCTICA DIARIA

**Dr. Diego Barreiro**

Instituto de Invest. Médicas Alfredo Lanari,  
Universidad de Buenos Aires, Argentina.

**Dr. Juan Pablo Sade**

Instituto Alexander Fleming,  
Hospital Universitario Austral, Argentina.

**Content Medicine ©2018**

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3,  
CABA, Argentina.  
tel. +54 11 3220 3380  
[www.contentmedicine.com](http://www.contentmedicine.com)

Todos los derechos reservados

**STAFF**

**Edición y Dirección**

Content Medicine

**Diseño gráfico y diagramación**

Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial  
en cualquier forma o por cualquier medio  
sin previa autorización por escrito de  
Content Medicine Argentina.

*Las opiniones aquí vertidas pertenecen al autor  
y no necesariamente reflejan las opiniones y  
recomendaciones del laboratorio.*

Material producido con  
el apoyo profesional de



Science For A Better Life

# Radio-223

## Guía para la práctica diaria

### Dr. Diego Barreiro

Instituto de Invest. Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

### Dr. Juan Pablo Sade

Instituto Alexander Fleming, Hospital Universitario Austral, Argentina.

---

### CASO CLÍNICO\*

- Paciente HS, de 71 años de edad. Antecedentes: tabaquismo, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular isquémico hace 2 años sin secuelas.
- 2013: Valor de PSA de 7 ng/ml con ascenso desde 4 ng/ml en 2 años. Tacto rectal positivo. Se realiza punción biopsia prostática ecodirigida que revela adenocarcinoma según puntaje Gleason 4+3 en 5/12 cilindros. Tomografía axial computarizada (TAC)-centellograma óseo: negativos.
- Se efectúa prostatectomía radical: infiltración capsular unilateral con margen negativo, 14 ganglios negativos.
- 2015: el PSA asciende a 1 ng/ml: radioterapia en lecho.
- El PSA continúa aumentando. Llega a 2,5 ng/ml: se inicia castración intermitente con leuprolida y bicalutamida. Reinicia con 10 ng/ml.
- 2017: cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) M1 b.
- TAC y centellograma óseo: metástasis óseas y ganglio de 3 cm en retroperitoneo.

### ¿Qué tratamiento indicaría?

- 1) Enzalutamida.
- 2) Acetato de Abiraterona.
- 3) Radio-223.
- 4) Docetaxel.
- 5) Dietilestilbestrol.

### RESPUESTA AL CASO CLÍNICO

**Se indica Acetato de Abiraterona**

---

\*Se trata de un caso clínico ficticio

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Las guías de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>1</sup> y la guía europea de urología (*European Association of Urology*, EAU) sugieren para el tratamiento del CPRC:

- Mantener el bloqueo hormonal con análogos LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone* [hormona liberadora de hormona luteinizante]) durante la secuencia terapéutica seleccionada.
- Mantener niveles de castración de la testosterona sérica (<50 ng/dl).
- Considerar tratamiento contra la reabsorción ósea con Denosumab o Ácido Zoledrónico, (ambos categoría 1), si se confirma la presencia de metástasis óseas.
- Sumar tratamientos que demuestren beneficio en sobrevida global (SG).

Respecto a este último punto, existen en la actualidad cinco fármacos que lograron prolongar SG<sup>2</sup>, de los cuales cuatro están disponibles en Argentina, tal cual como se describe en la tabla 1.

**Tabla 1. Tratamientos que aumentan la sobrevida global en primera línea**

Fármacos	Estudio	Año	HR	SG (meses vs. placebo)	Beneficio (meses)
Docetaxel/prednisona	TAX 327	2004	0,76	18,9 vs. 16,5	2,4
Acetato de Abiraterona/prednisona	COU-AA-302	2015	0,81	34,7 vs. 30,3	4,4
<b>Radio-223</b>	<b>ALSYMPCA</b>	<b>2013</b>	<b>0,70</b>	<b>16,1 vs. 11,5</b>	<b>4,6</b>
Enzalutamida	PREVAIL (extendido)	2017	0,77	35,3 vs. 31,3	4,0

Referencias: ALSYMPCA, *Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer*; HR, *hazard ratio* (cociente de riesgo); SG, sobrevida global.

Modificado de: Sartor O, Gillissen S. Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl*. 2014 May-Jun; 16 (3): 426-31.

**Enzalutamida** se caracteriza por:

- Aumentar la SG 4 meses (estudio PREVAIL<sup>3</sup>).
- No requiere de la administración de corticoides (aunque pueden agregarse).
- No requiere ayuno para su ingesta.
- Apta para utilizar en pacientes con metástasis viscerales.
- Bien tolerada en pacientes mayores de 75 años de edad.
- Puede ser manejada por el urólogo.

Por su parte, el **acetato de Abiraterona** en primera línea de tratamiento del CPRC se caracteriza por:

- Aumentar la SG 4,4 meses (estudio COU-AA-302<sup>4</sup>).
- Requiere de la administración de corticoides (prednisona).
- Requiere ayuno para su ingesta.
- Bien tolerado en pacientes mayores de 75 años de edad.
- Puede ser manejado por el urólogo.

En el caso de **Radio-223**, el estudio en primera línea evidenció lo siguiente:

- Aumentar la SG 4,6 meses previo a docetaxel (estudio ALSYMPCA<sup>5</sup> [*Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer*]).
- Solo aplicable de inicio en pacientes con dolor óseo.
- Bien tolerado en pacientes mayores de 75 años de edad.
- Mayor eficacia indicado antes de docetaxel.
- No apto en pacientes con metástasis viscerales.
- Puede ser indicado con adenopatías de hasta 3 cm.
- Manejado por equipo multidisciplinario: urólogo, oncólogo, médico nuclear.

**Docetaxel** en primera línea de tratamiento del CPRC ha demostrado lo siguiente:

- Aumentar la SG 2,4 meses (estudio TAX 327<sup>6</sup>).
- Requiere de la administración de prednisona.
- Utilización con precaución en pacientes mayores de 75 años de edad.
- Útil en pacientes con metástasis viscerales.
- Útil en pacientes sintomáticos.
- Manejado por el oncólogo (mayor toxicidad).

Según guías americanas (NCCN), otra opción que no ha demostrado beneficio en SG es dietilestilbestrol, pero su indicación estaría limitada a pacientes que no pueden acceder a los fármacos mencionados previamente (docetaxel, acetato de Abiraterona, enzalutamida).

## CASO CLÍNICO

- Se inicia tratamiento con acetato de Abiraterona más prednisona con descenso del PSA de 39 ng/ml a 8 ng/ml.
- Buena tolerancia (astenia de grado 1). El paciente toma ibuprofeno 1-2 veces por día.
- A los 4 meses, el PSA asciende a 12 ng/ml:

### ¿Qué conducta tomaría a continuación?

- 1) Se interpreta como progresión y se rota a Enzalutamida.
- 2) Se solicitan estudios por imágenes para reevaluar.
- 3) Se inicia tratamiento con Radio-223.
- 4) Se inicia tratamiento con docetaxel.
- 5) Se agrega ácido Zoledrónico o Denosumab al tratamiento.

## SECUENCIAS DE TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Enzalutamida posterior a acetato de Abiraterona o viceversa no son secuencias de tratamiento de elección debido a la presencia de resistencia cruzada y respuestas de breve duración (aproximadamente 4 meses).

Las principales vías de resistencia son variantes splice del receptor de andrógeno (*androgen receptor splice variant 7, AR-V7*).

Según el consenso llevado a cabo en St. Gallen, Suiza, en 2017 (APCCC 2017 - *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*)<sup>7</sup>, ante progresión a enzalutamida o acetato de Abiraterona, la mejor opción en CPRC metastásico sería administrar Radio-223 o docetaxel.

Al evaluar las respuestas del caso reportado, la opción de rotar a enzalutamida no es lo más recomendado. Iniciar tratamiento con Radio-223 o docetaxel tampoco son respuestas válidas, debido a que se debe confirmar la progresión previamente con estudios por imágenes. Agregar Ácido Zoledrónico, o Denosumab no es correcto, ya que deberían haber sido indicados desde el inicio de la enfermedad resistente a la castración con compromiso metastásico óseo, al igual que el análogo LHRH que no debe discontinuarse.

### RESPUESTA AL CASO CLÍNICO

**Se solicitan estudios por imágenes para reevaluar.**

#### Monitoreo del paciente con aumento del antígeno prostático específico

Ante progresión bioquímica a primera línea terapéutica, se deberían realizar estudios por imágenes para evidenciar progresión clínica.

Otras formas de evaluar si el paciente progresó, además del PSA y estudios por imágenes, sería la presencia de dolor o de síntomas prostáticos (por ejemplo, hematuria, retención de orina).

En presencia de progresión en estudios por imágenes, se debería considerar una segunda línea terapéutica basada en el tratamiento recibido previamente.

#### Monitoreo del paciente con cáncer de próstata resistente a la castración. Seguimiento con determinaciones del antígeno prostático específico

En el estudio PREVAIL<sup>3</sup>, se observó que hasta el 25% de los pacientes presentó progresión radiográfica sin elevación del PSA, por ende, no es un biomarcador fiable como en la enfermedad sensible a la castración.

Estos datos están avalados por otro ensayo<sup>8</sup>, donde el 58% de los pacientes con CPRC presentó enfermedad visceral sin elevación del PSA.

Por esto, en el contexto de CPRC se deben desestimar las variaciones en el PSA durante las primeras 12 semanas de iniciada la segunda línea terapéutica<sup>9</sup>.

## Seguimiento con estudios por imágenes

Consideraciones del encuentro llevado a cabo en St. Gallen en 2017 (APCCC 2017 - *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*) para el seguimiento de pacientes con CPRC:

- Se debe realizar un estudio por imagen basal previo al inicio de una nueva línea de tratamiento.
- Si el paciente se encuentra en tratamiento, el estudio de elección es tomografía de tórax, abdomen y pelvis cada 2-4 meses (máximo 6 meses).
- Centellograma óseo: cada 6 meses.
- Respecto de la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada (*positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) no queda claro en qué situación debería ser mandatorio su uso.
- La presencia de progresión que implique cambio del esquema de tratamiento instaurado deberá considerarse en presencia de dos de las siguientes situaciones:
  - 1) Progresión clínica (PS, dolor).
  - 2) Aumento del PSA (tres determinaciones con diferencia de 7 días).
  - 3) Progresión evidenciada en estudios por imágenes (óseas, viscerales, ganglionares).

## CASO CLÍNICO

- Se continúa tratamiento con acetato de Abiraterona ya que los estudios por imágenes no mostraron progresión.
- A los 7 meses de iniciado el tratamiento con acetato de Abiraterona, el PSA asciende a 29 ng/ml, por lo que se solicitan estudios por imágenes. No se observan cambios en los síntomas: dolor controlado con antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- En estudios por imágenes se evidencia progresión ósea y ganglios retroperitoneales de hasta 3 cm.

## ¿Qué conducta tomaría?

- 1) Rota a enzalutamida.
- 2) Continúa el tratamiento con acetato de Abiraterona y agrega Radio-223.
- 3) Suspende el tratamiento con acetato de Abiraterona e indica Radio-223.
- 4) Indica tratamiento con docetaxel.
- 5) Indica radioterapia en lesiones óseas dolorosas. Continúa tratamiento con acetato de Abiraterona.

## RESPUESTA AL CASO CLÍNICO

### Suspende el tratamiento con acetato de Abiraterona e indica Radio-223.

En la historia del cáncer de próstata han ido cambiando los objetivos de tratamiento. Los primeros estudios buscaban mejorar el dolor (samario 153, estroncio 89), luego, disminuir eventos óseos (Ácido Zoledrónico, Denosumab) y, en la actualidad, el objetivo principal es aumentar la supervivencia global.

Radio-223 es un fármaco que actúa a nivel óseo, como el Ácido Zoledrónico, y Denosumab, pero a diferencia de estos fármacos mejora la SG en el CPRC.

El estudio ALSYMPCA<sup>5</sup> fue el ensayo pivotal que demostró el beneficio de este radiofármaco. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Radio-223 asociado a mejor estándar de cuidado versus placebo y mejor estándar de cuidado. El estándar de cuidados incluía radioterapia externa, corticoides, antiandrógenos (Bicalutamida, Flutamida), Ketoconazol, estrógenos (Dietilestilbestrol, Estramustina).

Una aclaración importante es que Radio-223 se puede combinar con radioterapia sin aumentar sus eventos adversos.

Los pacientes incluidos en el estudio ALSYMPCA debían presentar síntomas relacionados con su enfermedad. El dolor debía ser referido por el paciente e incluía el uso regular de analgésicos o la necesidad de radioterapia externa. El 40% de los pacientes no utilizaba opioides y sí analgésicos débiles (por ejemplo, paracetamol). De esto se deriva que en muchos casos no eran pacientes con dolor importante.

El objetivo primario del estudio fue la SG y, como se sabe, Radio-223 aumentó significativamente la supervivencia de los pacientes versus placebo (14,9 meses versus 11,3 meses; cociente de riesgo [*hazard ratio*, HR]=0,69;  $p=0,00007$ ).

Respecto de la combinación con bifosfonatos, se demostró que mantener ambos tratamientos en forma concurrente disminuyó los eventos óseos. Incluso se debería considerar agregar los bifosfonatos en pacientes que recibirán tratamiento con Radio-223 y aún no lo han comenzado.

Los datos del acceso expandido<sup>10</sup> con Denosumab y Radio-223 incluso demuestran beneficio en SG.

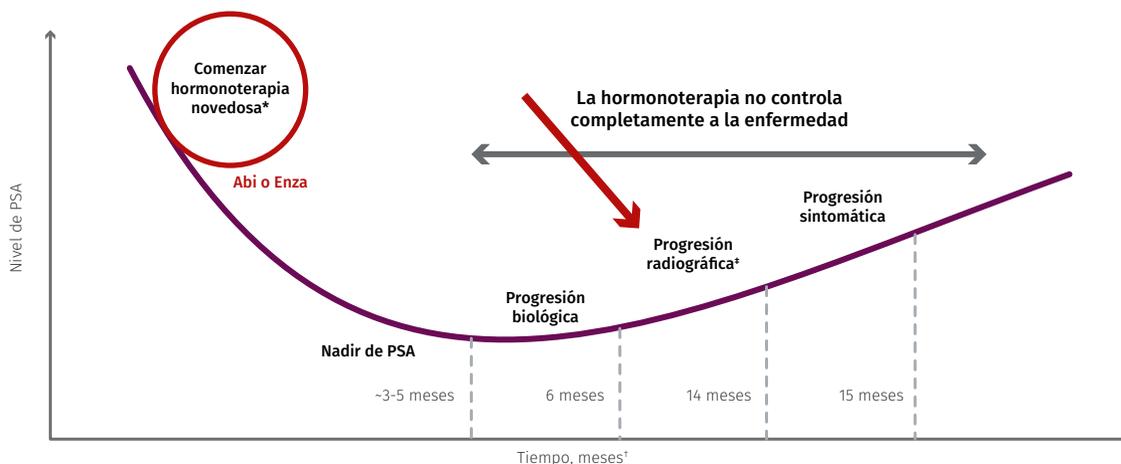
En cuanto a su toxicidad, Radio-223 es un fármaco muy bien tolerado, e incluso las guías urológicas americanas (*American Urological Association*, AUA) sugieren su uso en pacientes en mala condición clínica con compromiso óseo exclusivo, ya que muchos de los pacientes incluidos no eran elegibles para recibir tratamiento con docetaxel.

El principal evento adverso observado en el estudio fue trombocitopenia tardía y, en menor medida, por su vía de eliminación, diarrea leve.

En el estudio ALSYMPCA el reporte de eventos adversos fue menor en la rama de Radio-223 versus placebo, y respecto de la calidad de vida también se observó beneficio a favor del radiofármaco.

La indicación de Radio-223 es una aplicación cada 4 semanas por 6 ciclos.

**Figura 1. Información para prescribir Xofigo**



\*Como acetato de Abiraterona o enzalutamida. †No realizado a escala. ‡Momento para el inicio de Radio-223

Ref.: ABI, acetato de Abiraterona; ENZA, enzalutamida; PSA, prostate-specific antigen (antígeno prostático específico).

La primera maniobra en pacientes con CPRC es iniciar tratamiento con enzalutamida o acetato de Abiraterona. Durante la evolución de la primera línea puede producirse un ascenso del PSA (progresión biológica). Luego, tendría lugar la progresión radiológica y, por último, la aparición de síntomas (progresión sintomática).

Se debe recordar que para considerar progresión de enfermedad se requieren dos de tres criterios. Esto conduciría a un cambio de tratamiento, y se considera que previo a la aparición de síntomas relacionados con la enfermedad es el mejor momento para el inicio de Radio-223.

Se ha observado que aquellos pacientes que cumplen el tratamiento completo (5-6 aplicaciones) presentan mejor SG respecto de quienes no han podido completarlo (1-4 aplicaciones). Este análisis, realizado en el programa de acceso expandido<sup>12</sup>, explicaría por qué es de relevancia iniciar tratamiento con Radio-223 previo al deterioro clínico del paciente durante la fase de progresión sintomática.

### Factores que predicen que el paciente no podrá cumplir con los 6 ciclos de Radio-223

- Lactato deshidrogenasa (LDH) elevada.
- Albúmina baja.
- PSA elevado.
- Puntaje Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 o mayor.
- Hemoglobina baja.
- Dolor importante.

Estos factores implican enfermedad más avanzada e inicio de un tratamiento que beneficia en SG de manera tardía, quizás con la imposibilidad de poder cumplirlo correctamente.

## CASO CLÍNICO

- Se inicia tratamiento con Radio-223 más dietilestilbestrol más Ácido Zoledrónico,. Se suspende el acetato de Abiraterona.
- Luego de la primera aplicación, el paciente consulta por aumento del dolor: toma ibuprofeno 3 veces por día.
- Luego de la tercera aplicación, el PSA asciende de 9 ng/ml a 19 ng/ml. El dolor ha descendido, el paciente toma un ibuprofeno de rescate.

### ¿Qué conducta tomaría?

- 1) Solicita centellograma óseo.
- 2) Continúa tratamiento con Radio-223 y monitorea clínicamente al paciente.
- 3) Suspende Radio-223 por progresión, indica docetaxel.
- 4) Indica radioterapia en lesiones óseas dolorosas. Continúa tratamiento con Radio-223.

## RESPUESTA AL CASO CLÍNICO

### Continúa tratamiento con Radio-223 y monitorea clínicamente al paciente.

En ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) *Annual Meeting 2017* se publicó un estudio<sup>13</sup> que evidenció que los pacientes que recibían Radio-223 podían presentar exacerbación (*flare*) del dolor con el inicio del tratamiento y que la mejor maniobra para disminuir el *flare* es combinar el tratamiento con Denosumab o Ácido Zoledrónico,.

Un estudio alemán<sup>14</sup> demostró que el fenómeno flare se produce hasta en el 27% de los pacientes con Radio-223. Incluso si se solicitara centellograma óseo o PET con fluoruro de sodio, en ese momento, hasta el 26% presentaría empeoramiento ficticio de imágenes óseas.

El PSA no es un biomarcador confiable en el tratamiento con Radio-223. Al evaluar la respuesta por PSA (descenso mayor al 30%), solo se produjo en el 16% de los pacientes. Por su parte, el 47% presentó un descenso del 30% de la fosfatasa alcalina (FAL), con un 34% de normalización de la misma.

Los pacientes que presentaron respuesta por FAL tuvieron mejores tasas de SG respecto de aquellos que no presentaron descenso de la FAL (17,8 meses versus 10,4 meses; HR=0,45;  $p<0,001$ ).

La LDH es otro biomarcador a tener en cuenta. La presencia de LDH elevada es un factor de mal pronóstico asociado quizás a la presencia de enfermedad visceral o ganglionar no evidenciable. El descenso de LDH con Radio-223 es un buen signo asociado a mejor SG (19,5 meses versus 14,5 meses; HR=0,55;  $p<0,0001$ ).

**Tabla 2. Recomendaciones APCCC (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference) para el seguimiento de pacientes con Radio-223<sup>15,16</sup>**

Biomarcador	Pretratamiento	3 meses	6 meses	Seguimiento
Síntomas clínicos	+	+	+	+
FAL total	+	+	+	+
LDH	+	+	+	+
Parámetros hematológicos	+	+	+	+
PSA	+	?*	?*	+
Centellograma óseo	+	No	?†	+
TC	+	No	No	-

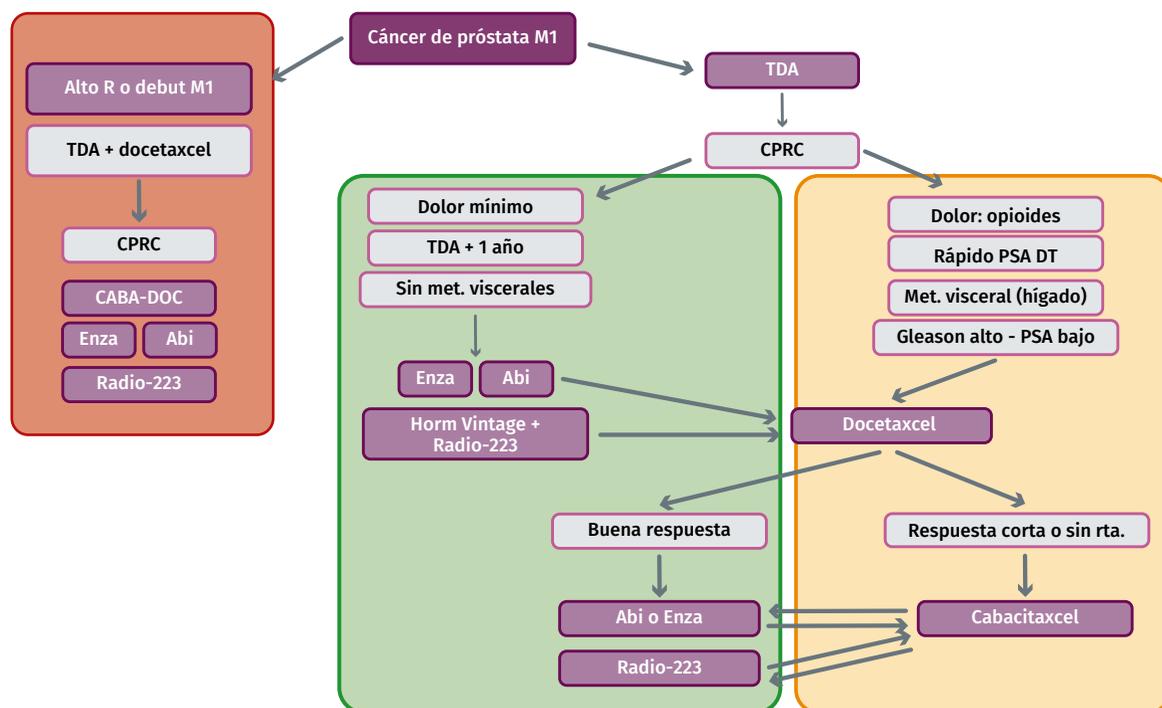
Referencias: FAL, fosfatasa alcalina; LDH, lactato deshidrogenasa; PSA, *prostate-specific antigen* (antígeno prostático específico); TC, tomografía computarizada.

\*Existe incertidumbre respecto de la interpretación del PSA, y no se lo debe emplear por sí solo para guiar la decisión de la interrupción del tratamiento.

†Se puede observar exacerbación de la enfermedad ósea durante los primeros meses de tratamiento, y no se la debe interpretar como progresión.

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO

**Figura 2. Algoritmo de tratamiento en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico**



Fuente: Algoritmo original del Dr. Juan Pablo Sade.

Ref: ABI, acetato de Abiraterona; CABA, cabazitaxel; CPRC, cáncer de próstata resistente a la castración; DOC, docetaxel; ENZA, enzalutamida; PSA, *prostate-specific antigen* (antígeno prostático específico); PSA DT, PSA doubling time (tiempo de duplicación); TDA, terapia de privación androgénica.

Los pacientes se pueden presentar de tres formas:

- Cuadro rojo (izquierda): Pacientes con alto volumen de enfermedad o que debutan con enfermedad a distancia: iniciar tratamiento con docetaxel asociado a terapia de deprivación androgénica (TDA) y, ante la progresión de la enfermedad, considerar tratamiento con cabazitaxel o enzalutamida o acetato de Abiraterona. Excepto enfermedad exclusivamente ósea, es difícil encontrar una ventana de tratamiento para Radio-223 en este escenario.
- Cuadro verde (medio): Pacientes progresados a TDA (CPRC) que se presentan sin dolor o con dolor leve, con buen intervalo de control de la enfermedad con TDA (mayor a un año) y sin enfermedad visceral: iniciar tratamiento con enzalutamida o acetato de Abiraterona. Ante la progresión, considerar Radio-223 en contexto de enfermedad ósea exclusiva sintomática o asintomática asociado con corticoides o con estrógenos. En caso de utilizar docetaxel, en este escenario con respuesta de enfermedad y solo compromiso óseo, se podría utilizar Radio-223.
- Cuadro amarillo (derecha): Pacientes con CPRC con evolución de enfermedad metastásica más agresiva por dolor que requiere de la administración de opioides, LDH elevada, PSA con tiempos cortos de duplicación, metástasis viscerales, puntaje Gleason elevado con PSA bajo (diferenciación neuroendocrina): iniciar quimioterapia con docetaxel, en caso de presentar respuesta podría luego utilizarse enzalutamida o acetato de Abiraterona, siendo Radio-223 una opción en caso de enfermedad ósea o ganglionar menor de 3 cm.

## CASO CLÍNICO

- Completa las 6 inyecciones de Radio-223.
- Progresa a los 5 meses y se inicia tratamiento con docetaxel.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE RADIO-223

Las células tumorales en el cáncer de próstata producen factores que estimulan osteoblastos y osteoclastos, llevando a la formación de tejido óseo anómalo. El objetivo (*target*) terapéutico con Denosumab es RANK-L (*receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand*), que evita la diferenciación de los osteoclastos. Por su parte, el Ácido Zoledrónico, también inhibe al osteoclasto.

Sin embargo, Radio-223 actúa sobre el osteoblasto como un calcio mimético; de esta manera, es incorporado en la matriz ósea. La producción de hueso anómalo por parte de los osteoblastos produce FAL, por esto el descenso del mismo sería un biomarcador de la acción de Radio-223 en las metástasis óseas. Asimismo, al ser un radiofármaco que emite radiación tipo  $\alpha$  (alfa) también afectará el microambiente tumoral (incluyendo células tumorales y osteoclastos). Esto explicaría cómo un fármaco que actúa a nivel óseo presenta beneficio en SG en el CPRC.

Por su parte, la radiación  $\alpha$  emitida por Radio-223 posee dos características:

- Son partículas de gran tamaño, por lo que poseen baja capacidad de penetrancia en tejidos circundantes, explicando su baja toxicidad (no tiene llegada importante en médula ósea).
- Emite altas dosis de energía lineal que produce desnaturalización de la doble cadena de ADN, explicando su efecto antitumoral.

**Tabla 3. Mejor ventana de tratamiento para la utilización de Radio-223**

	Previo a docetaxel	Posterior a docetaxel
Volumen de enfermedad ósea	Menor	Mayor
Reserva de médula ósea	Mayor	Menor
<i>Performance status</i> (PS)	0-1	2
Posibilidad de completar esquema (6 aplicaciones)	Mayor	Menor
Aumento de la supervivencia global (SG) (meses)	4,6	2,8

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Prostate Cancer V1.2018. Disponible en: <https://www.nccn.org/>
2. Sartor O, Gillessen S. Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl*. 2014 May-Jun; 16 (3): 426-31.
3. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, *et al*. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017 Feb; 71 (2): 151-4.
4. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, *et al*; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve 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 Feb; 16 (2): 152-60.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, *et al*; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18; 369 (3): 213-23.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, *et al*; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7; 351 (15): 1502-12.
7. Caram MEV, Miller DC. Treating advanced prostate cancer-the human factor. *Eur Urol*. 2018 Feb; 73 (2): 212-4.
8. Pezaro C, Omlin A, Lorente D, Rodrigues DN, Ferraldeschi R, Bianchini D, *et al*. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb; 65 (2): 270-3.
9. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, *et al*; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. 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 Mar 1; 26 (7): 1148-59.
10. Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, *et al*; Radium-223 International Early Access Program Investigators. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep; 17 (9): 1306-16.
11. Sartor O, Fernández DC, Morris MJ, Iagaru A, Brown A, Almeida F, *et al*. Ra-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol*. 2015 Abs 5063. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.5063 *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 15\_suppl (May 20 2015) 5063-5063.
12. Khai Li Yap K, Wong W, Ji L, Groshen SG, Quinn DI, Pinski JK, *et al*. Impact of timing of administration of bone supportive therapy on pain palliation from radium-223. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.5023 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15\_suppl (May 20 2017) 5023-5023.
13. Keizman D, Fosboel MO, Reichegger H, Peer A, Rosenbaum E, Desax MC, *et al*. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases-analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Sep; 20 (3): 289-93.
14. Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K, *et al*. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug; 26 (8): 1589-604.
15. Omlin AG, *et al*. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl): abstract 5057.



