



CASO 3

CASO 3



84 AÑOS

ANTECEDENTES PERSONALES:

- HTA EN TRATAMIENTO: INDAPAMIDA 2,5 mg 1-0-0
- DM EN TRATAMIENTO: METFORMINA 850 mg 1-0-1
- HIPERCOLESTEROLEMIA SIN TRATAMIENTO

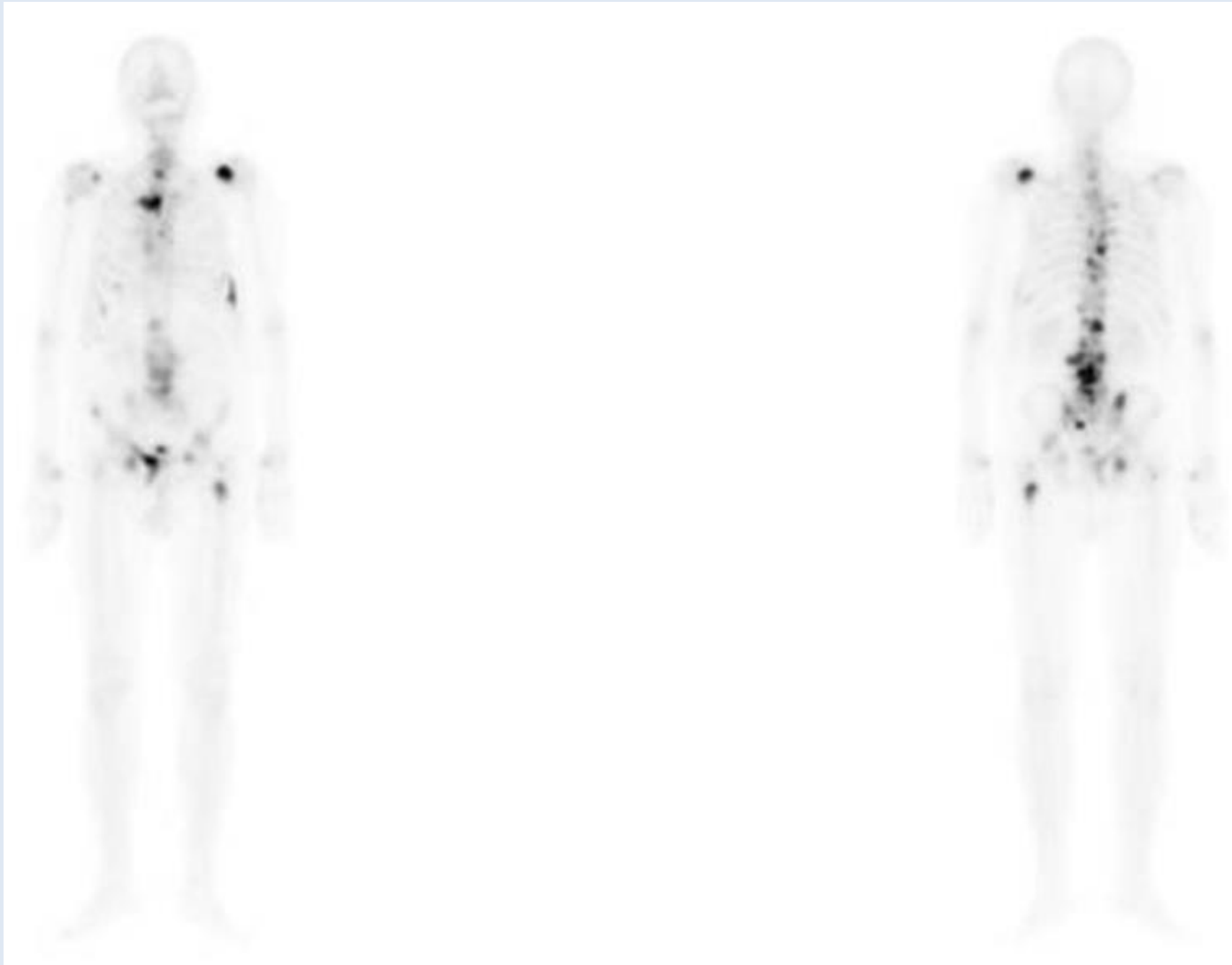
ENFERMEDAD ACTUAL:

- ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA GLEASON 4+3 BILATERAL CON METÁSTASIS ÓSEAS T2CN0M1 EN JUNIO 2014
- CPRC METASTÁSICO ÓSEO EN FEBRERO 2017. NO METÁSTASIS GANGLIONARES NI VISCERALES
- ECOG 1
- OLIGOSINTOMÁTICO (PARACETAMOL 1 g/8 hs, ALTERNA CON METAMIZOL 575 mg/8 hs). NO NECESITA OPIÁCEOS PARA CONTROL DEL DOLOR.
- PSA 4125 ng/ml
- PSA DT 39 DÍAS
- FOSFATASA ALCALINA 415 U/L
- TRATAMIENTO CON Ca+vit D y DENOSUMAB

CASO 3



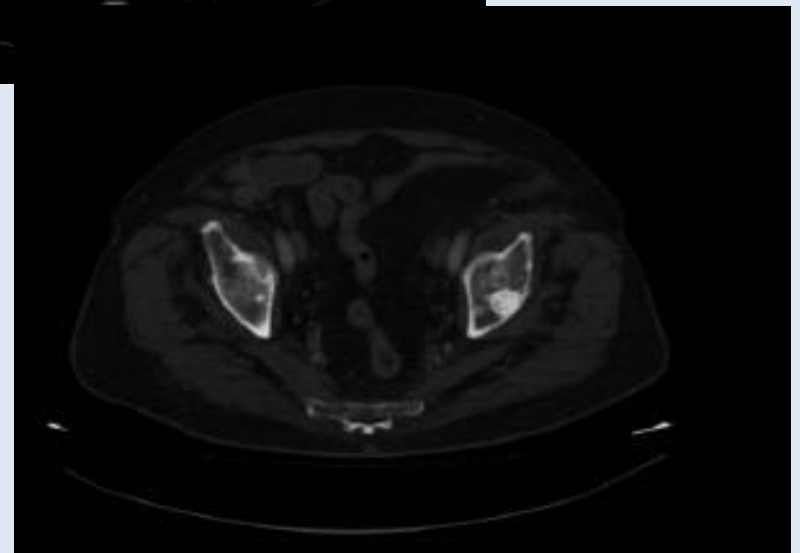
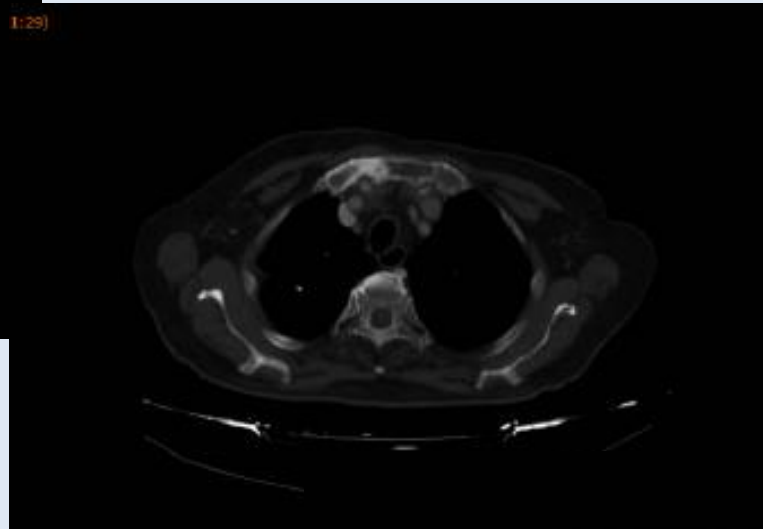
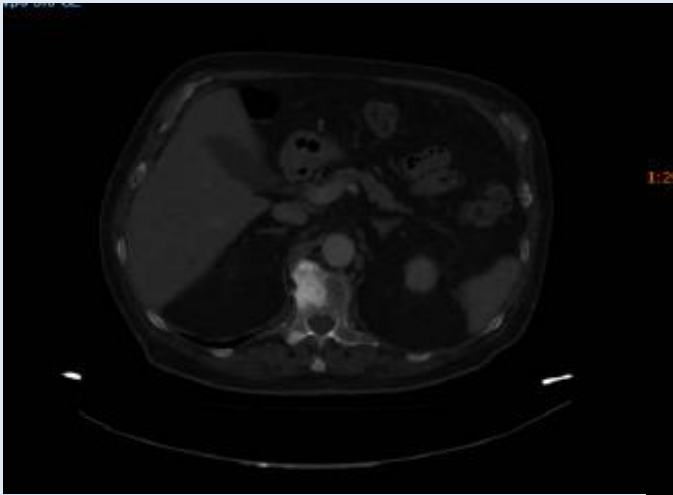
Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña



CASO 3



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

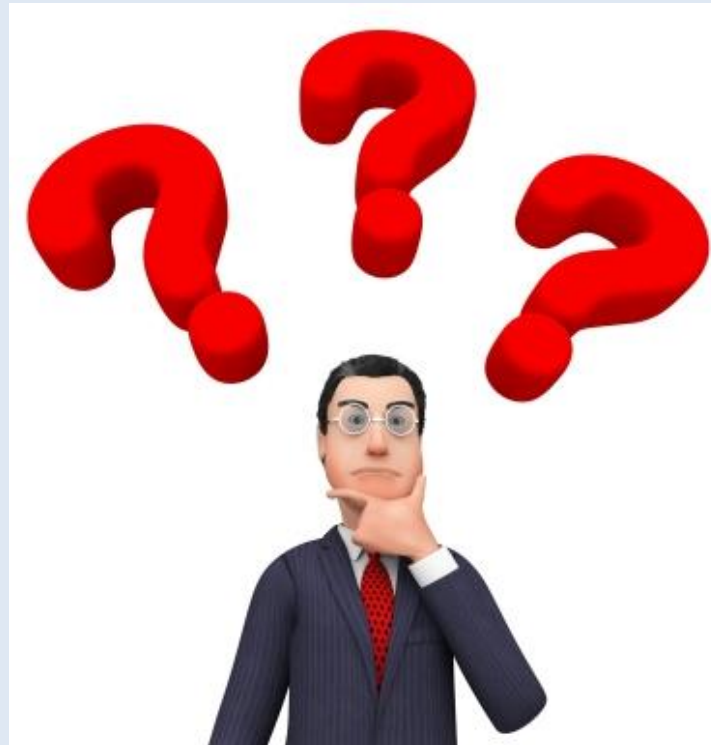


CASO 3



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Qué opciones de tratamiento tiene este paciente?



¿Qué opciones de tratamiento tiene este paciente?



15

1 - ABIRATERONA

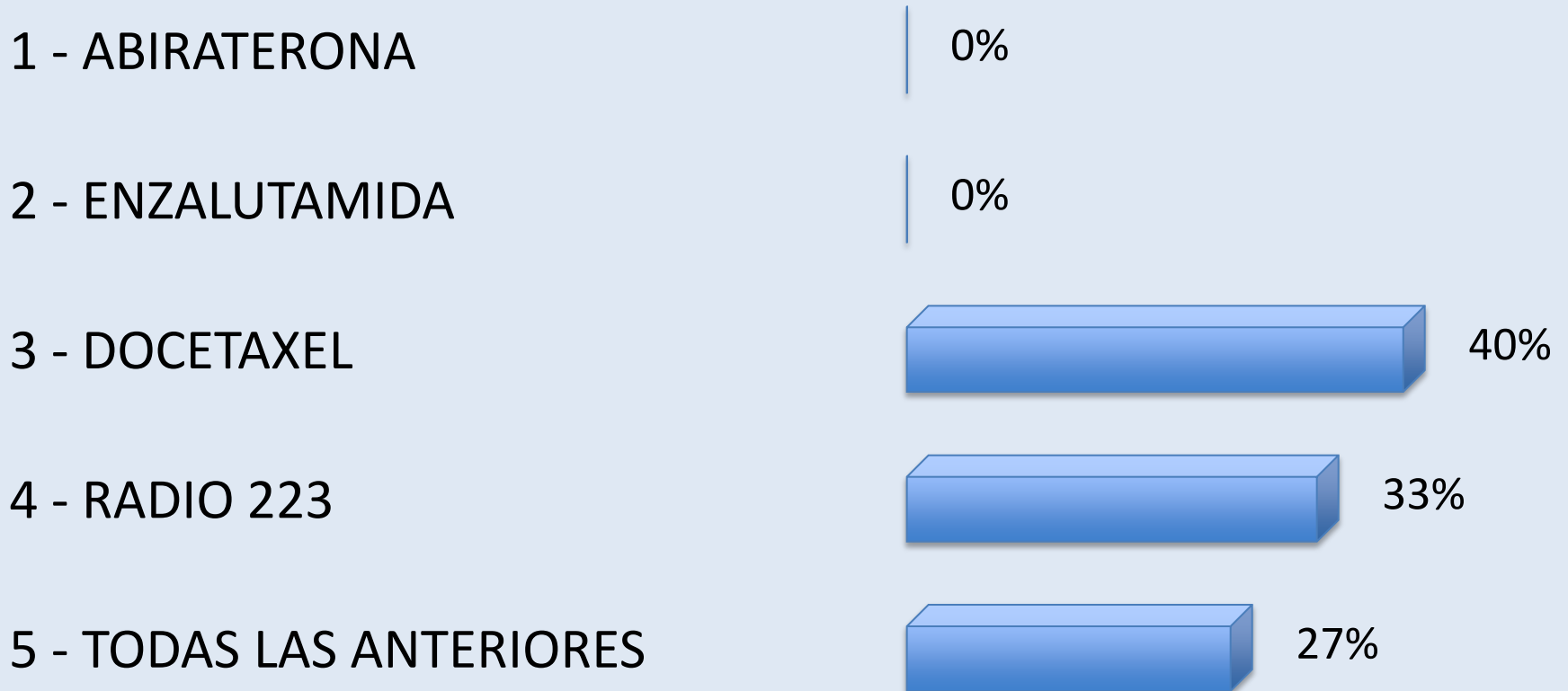
2 - ENZALUTAMIDA

3 - DOCETAXEL

4 - RADIO 223

5 - TODAS LAS ANTERIORES

¿Qué opciones de tratamiento tiene este paciente?





CASO 3



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

- Metástasis y eventos óseos:

- Provocan dolor en la mayoría de los pacientes (limitante hasta en el 80%).

- Afectan a la movilidad hasta en el 65-75% y causan pérdida de independencia funcional.

- Ocasionan colapso vertebral o deformidad hasta en el 20% de pacientes e hipercalcemia en el 12%.

- La calidad de vida se reduce a medida que aumenta la intensidad del SRE.

- Originan hospitalizaciones y dan lugar a altos costes sanitarios (sobre todo por radioterapia).

CASO 3



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

- **Radio 223(Xofigo®):**

- Primera terapia α dirigida a las metástasis óseas que aumenta la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.



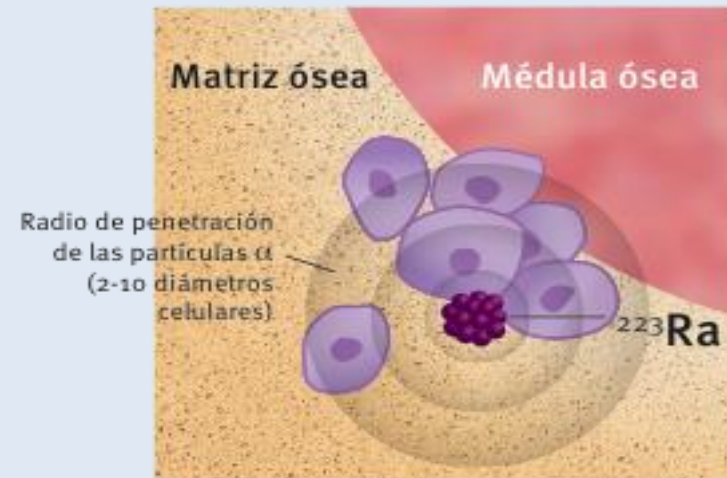
CASO 3



- **Mecanismo de acción de Ra 223:**

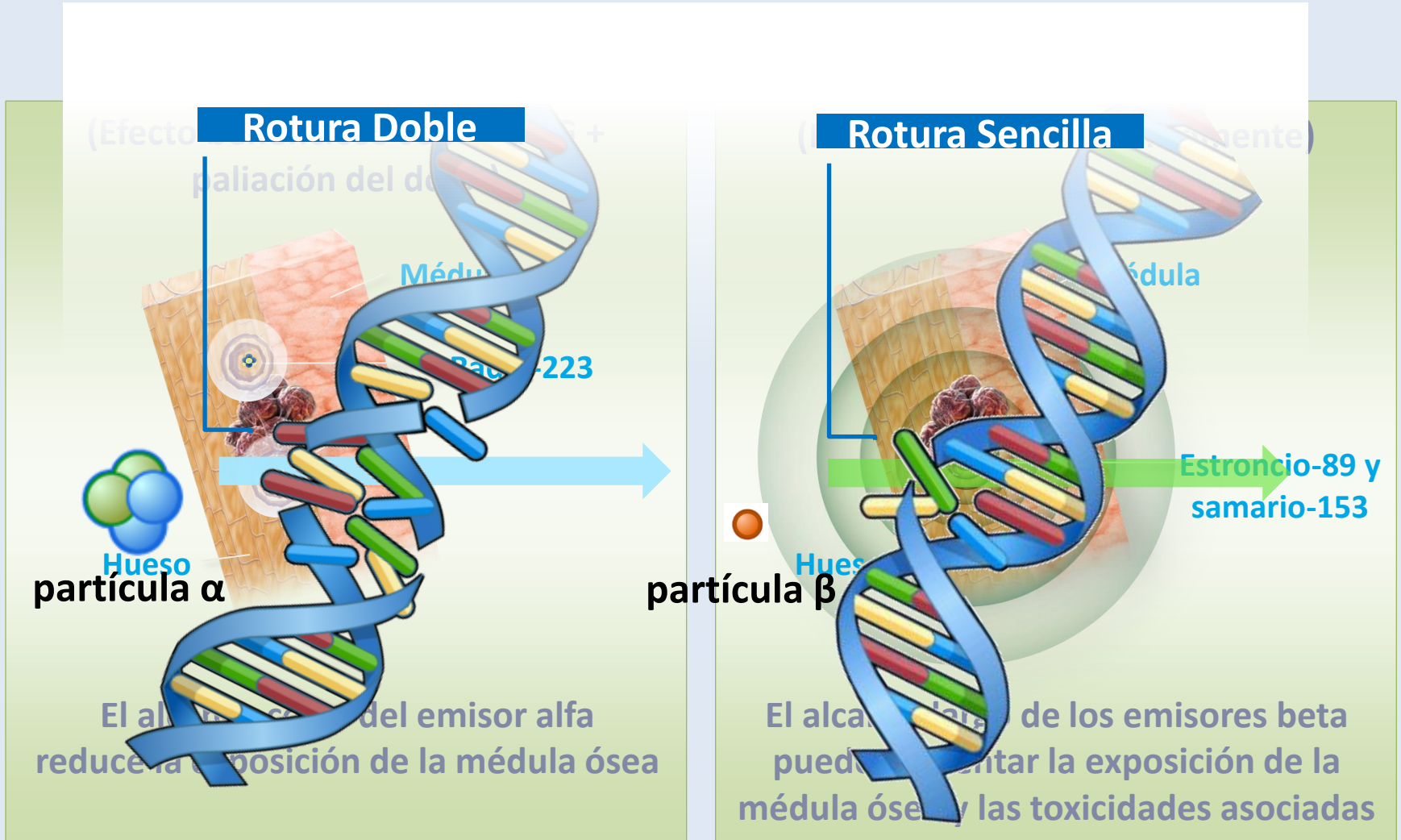
- Ra 223 presenta una alta afinidad por el hueso, formando complejos con la hidroxiapatita en zonas de elevado recambio celular como son las metástasis óseas.

- El rápido bloqueo de las partículas α da lugar a un efecto muy localizado, lo que minimiza el daño en zonas adyacentes como la médula ósea y el tejido sano.



CASO 3

- Mecanismo de acción de Ra 223:

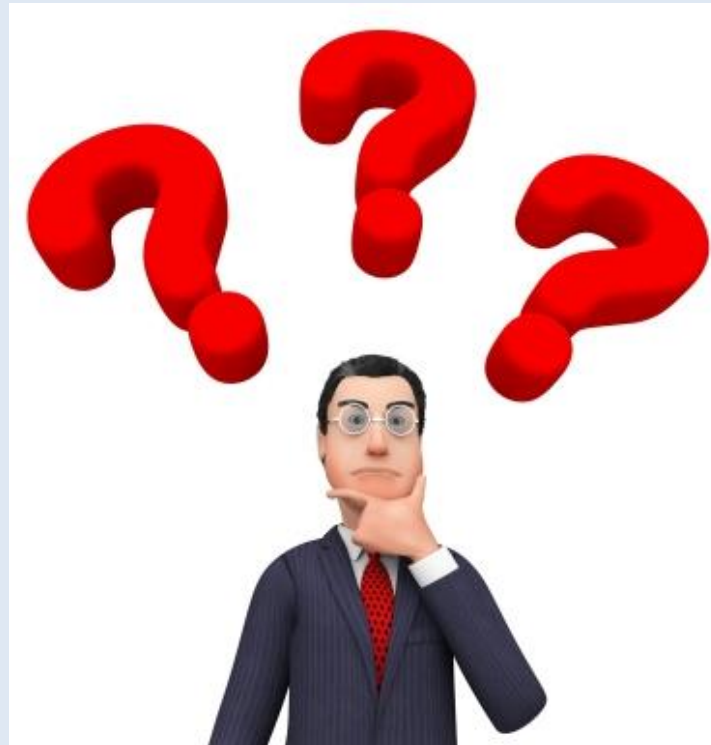


CASO 3



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Es nuestro paciente buen candidato a Radio-223?



¿Es nuestro paciente buen candidato a Radio-223?



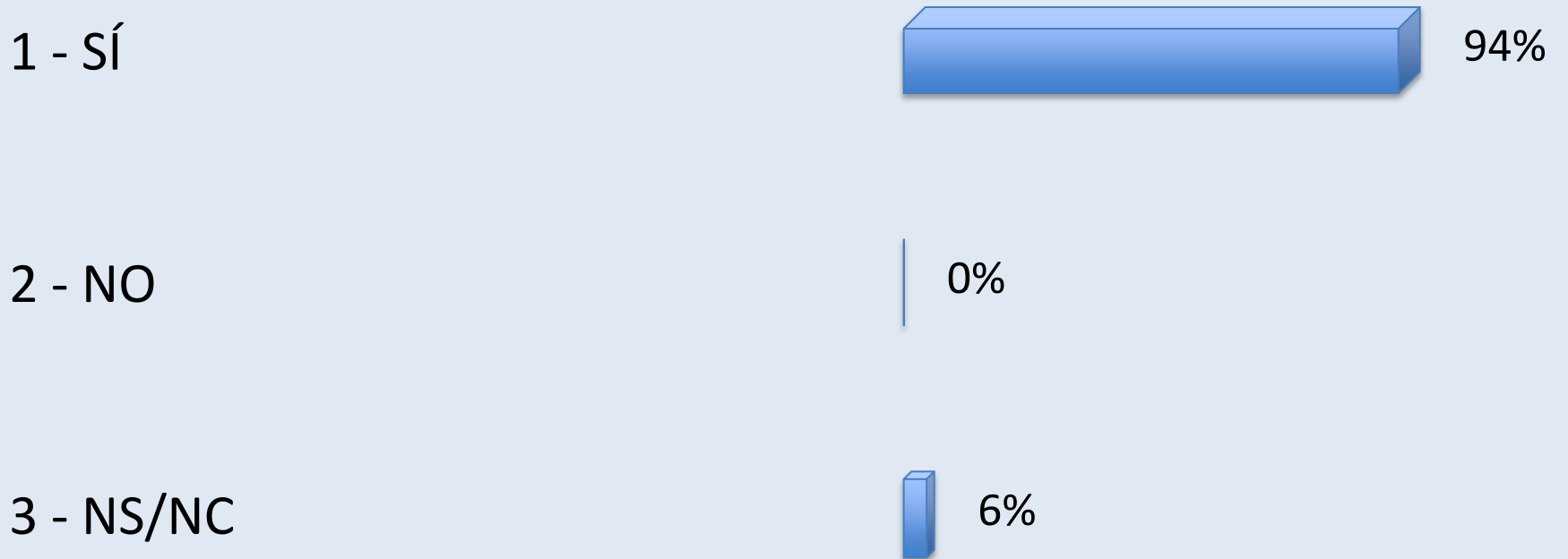
18

1 - SÍ

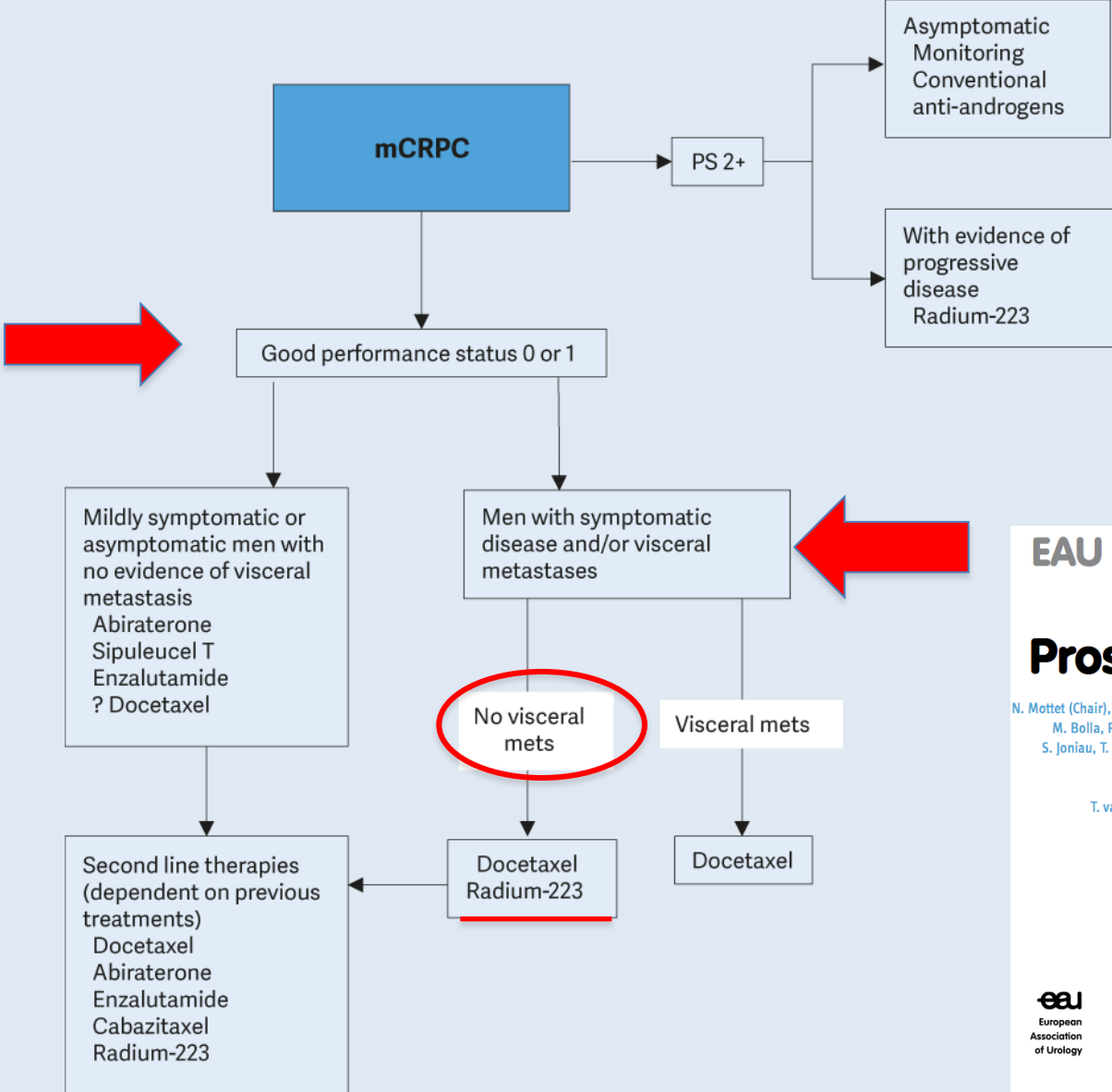
2 - NO

3 - NS/NC

¿Es nuestro paciente buen candidato a Radio-223?



CASO 3



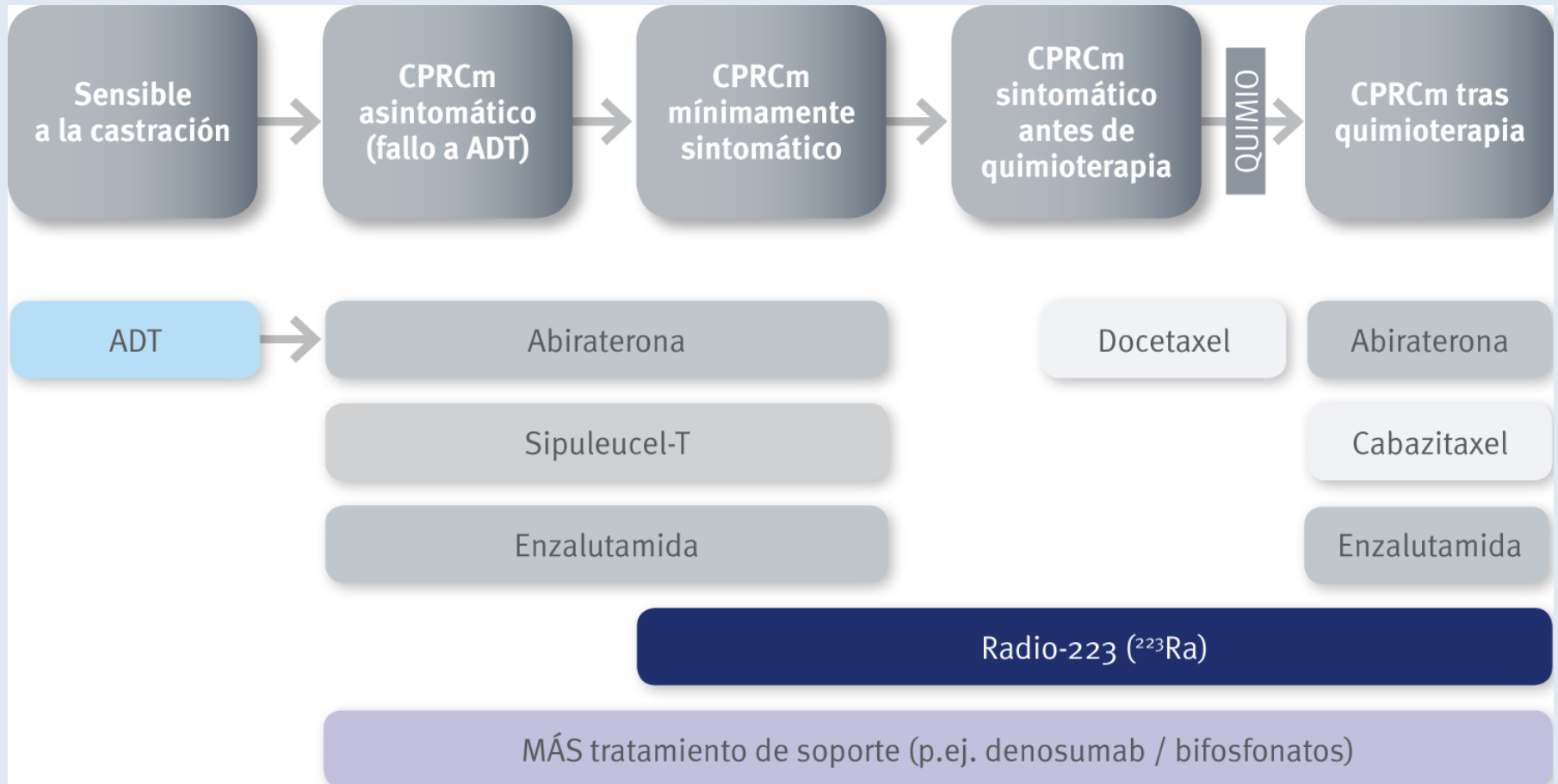
EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer

N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, A. Henry, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel
Guidelines Associates: R.C.N. van den Bergh, T. van den Broeck, N.J. van Casteren, W. Everaerts, L. Marconi, P. Moldovan





CASO 3



CASO 3



Institution	Summary of Recommendation
NICE, 2016 ¹¹	Recommend Ra-223 be a treatment option for patients with symptomatic bone metastases and without visceral metastasis who were previously treated with docetaxel or were deemed unfit for docetaxel. Ra-223 is recommended only when a negotiating discounted price is reached.
EAU-ESTRO-SIOG, 2016 ¹²	Recommend abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamide, Ra-223 or sipuleucel-T be first-line treatment of castrate-resistant prostate cancer. The choice should be based on performance status, symptoms, comorbidities and extent of disease.
CUA-CUOG, 2015 ¹³	Recommend Ra-223 be used in symptomatic bone metastatic castrate-resistant prostate cancer without visceral metastases.
AUA, 2015 ¹⁴	Recommend Ra-223 be offered to patients with symptomatic bone metastatic castrate-resistant prostate cancer, without visceral metastases, and with good performance status.
ASCO and CCO, 2014 ¹⁵	In addition to androgen-deprivation therapy, Ra-223 is recommended for men with bone metastatic castrate-resistant prostate cancer.



ALSYMPCA:

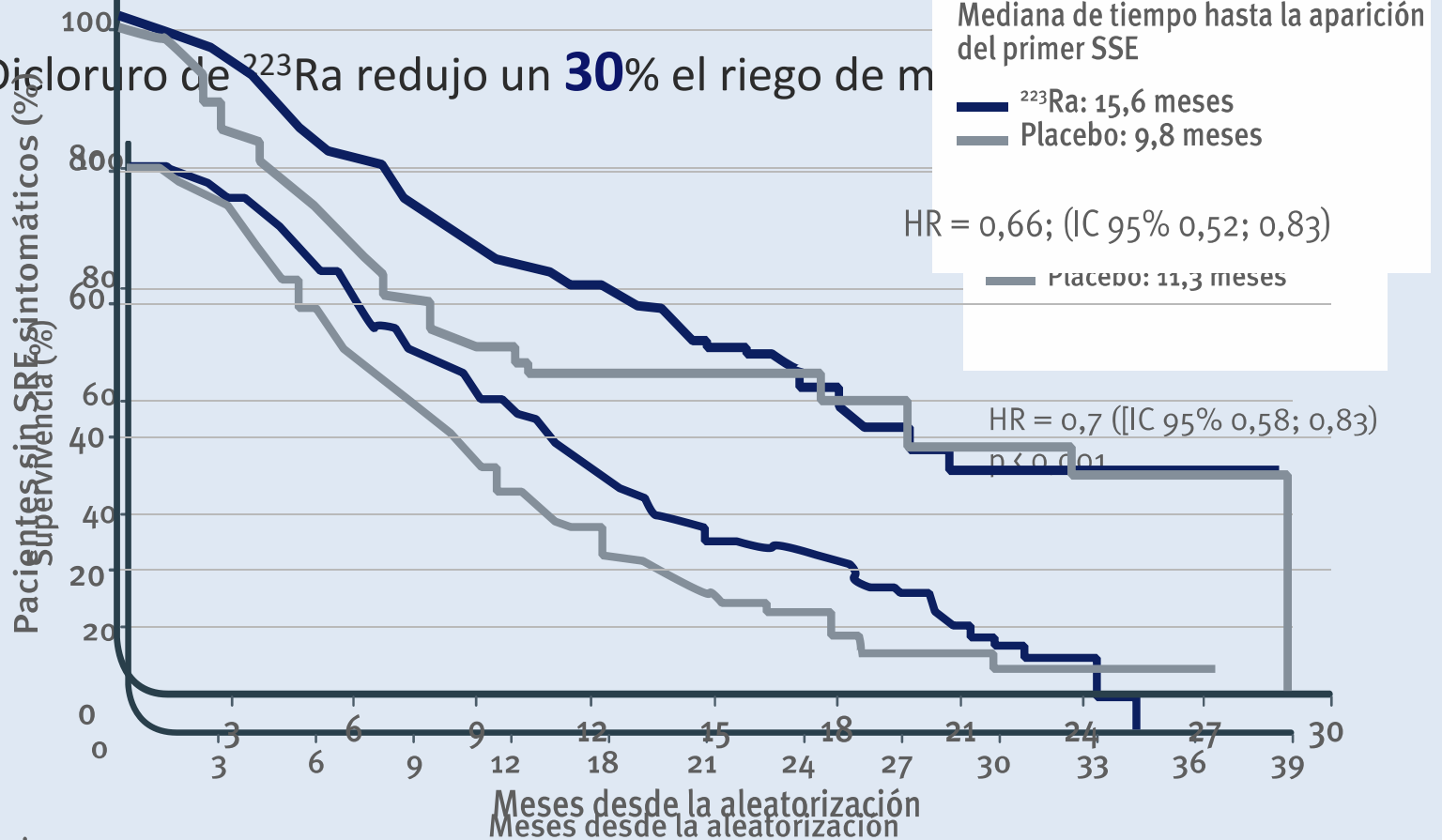
- Un estudio fase III, doble ciego, multicéntrico y aleatorizado en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas sintomáticas (CPRCm).
- **Objetivo primario:** evaluar el efecto de dicloruro de ^{223}Ra sobre la supervivencia global.
- **Objetivos secundarios:** tiempo hasta el incremento de la fosfatasa alcalina, respuesta de la fosfatasa alcalina, tiempo hasta el primer evento óseo sintomático (SSE), normalización del nivel de la fosfatasa alcalina, tiempo hasta el incremento del PSA, seguridad y Calidad de vida.



ALSYMPCA:

Variable principal de eficacia: supervivencia global

- Dicloruro de ^{223}Ra redujo un **30%** el riesgo de m



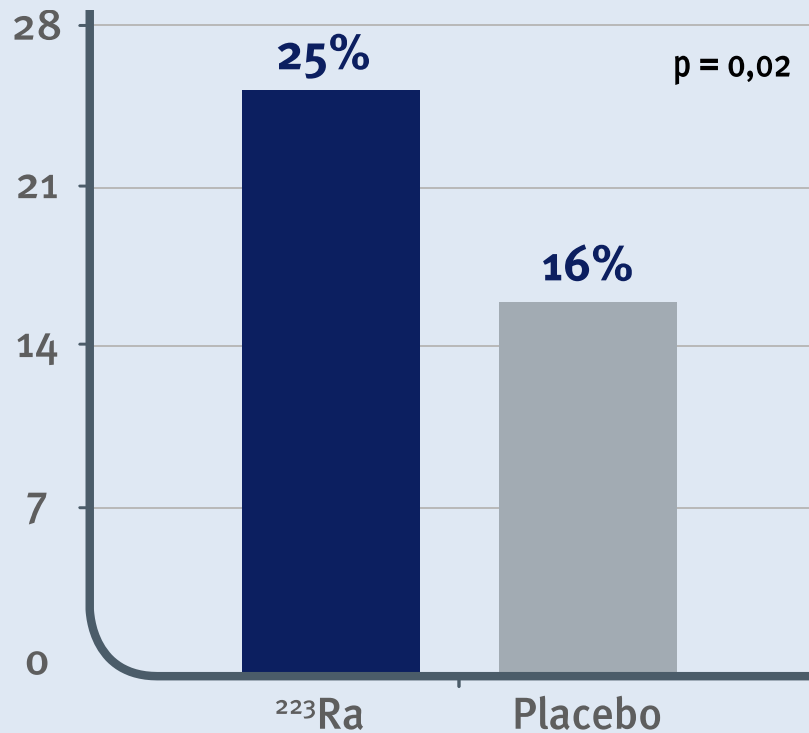
Nº pacientes en riesgo
Nº pacientes en riesgo

	0	3	6	9	12	18	21	24	27	30	33	36	39						
^{223}Ra	614	596	504	423	369	199	178	105	63	60	31	18	8	7	8	1	0	0	
Placebo	307	281	228	117	157	56	3	6	36	24	19	7	7	4	4	2	1	0	0



Estudio en fase III ALSYMPCA

VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA (III): CALIDAD DE VIDA



Calidad de vida valorada mediante el cuestionario FACT-P



Estudio en fase III AL

Estudio en fase III ALSYMPCA

Seguridad

Dicloruro de ^{223}Ra fue seguro y bien tolerado durante el tratamiento.

Acontecimientos adversos (AA)	Todos los grados		Grados 3 y 4	
	^{223}Ra (n = 600)	Placebo (n = 301)	^{223}Ra (n = 600)	Placebo (n = 301)
Cualquiera, n (%)	558 (93)	290 (96)	339 (56)	188 (62)
Graves, n (%)	281 (47)	181 (60)	–	–
Progresión enfermedad	66 (11)	36 (12)	–	–
Dolor óseo	60 (10)	48 (16)	–	–
Anemia	48 (8)	27 (9)	–	–
Compresión medular	24 (4)	15 (5)	–	–
Hematológicos, n (%)				
Anemia	187 (31)	92 (31)	77 (13)	40 (13)
Neutropenia	30 (5)	3 (1)	13 (2)	2 (1)
Trombocitopenia	69 (12)	17 (6)	38 (6)	6 (2)
No hematológicos, n (%)				
Dolor óseo	300 (50)	187 (62)	125 (21)	77 (26)
Diarrea	151 (25)	45 (15)	9 (2)	5 (2)
Mareo	213 (36)	104 (35)	10 (2)	5 (2)
Vómitos	111 (19)	41 (14)	10 (2)	7 (2)
Estreñimiento	108 (18)	64 (21)	6 (1)	4 (1)
Abandono por AA	99 (16)	62 (21)	–	–

CASO 3



Nuestro paciente:

-ECOG 1

-6-20 metástasis óseas

-FA>220 U/L

-**No** usa opioides

-**No** uso previo de docetaxel

-**No** uso concomitante de bifosfonatos

-**Sí** tratamiento concomitante con denosumab

CASO 3



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Qué perfil de pacientes se beneficia **MÁS** del tratamiento con Radio 223?



¿Qué perfil de pacientes se beneficia MÁS del tratamiento con Radio 223?



- 1 - ECOG 0, < 75 años, sin dolor, < 6 mtx
- 2 - ECOG > 2, < 75 años, importante dolor, > 20 mtx
- 3 - ECOG 1, > 75 años, escaso dolor, 6-20 mtx
- 4 - NS/NC

¿Qué perfil de pacientes se beneficia MÁS del tratamiento con Radio 223?

1 - ECOG 0, < 75 años, sin dolor, < 6 mtx

0%

2 - ECOG > 2, < 75 años, importante dolor, > 20 mtx

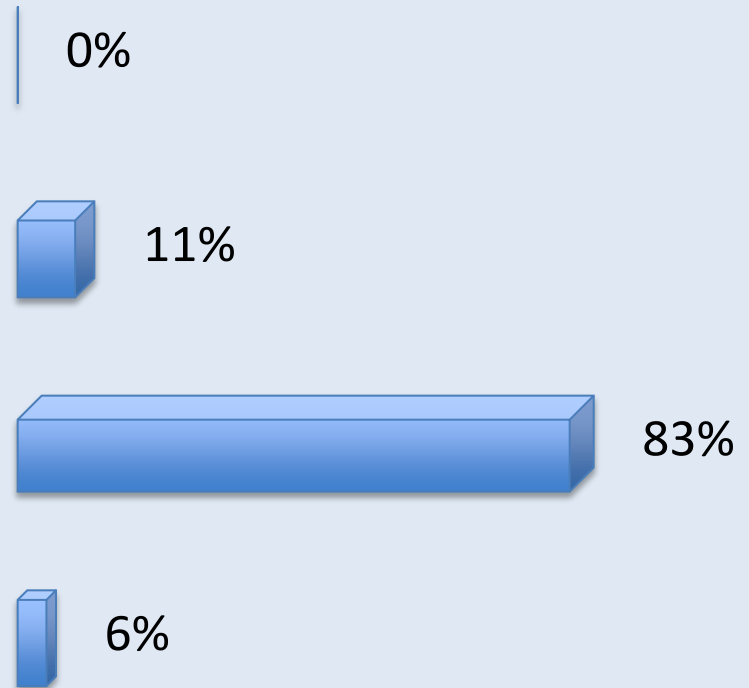
11%

3 - ECOG 1, > 75 años, escaso dolor, 6-20 mtx

83%

4 - NS/NC

6%





ALSYMPCA

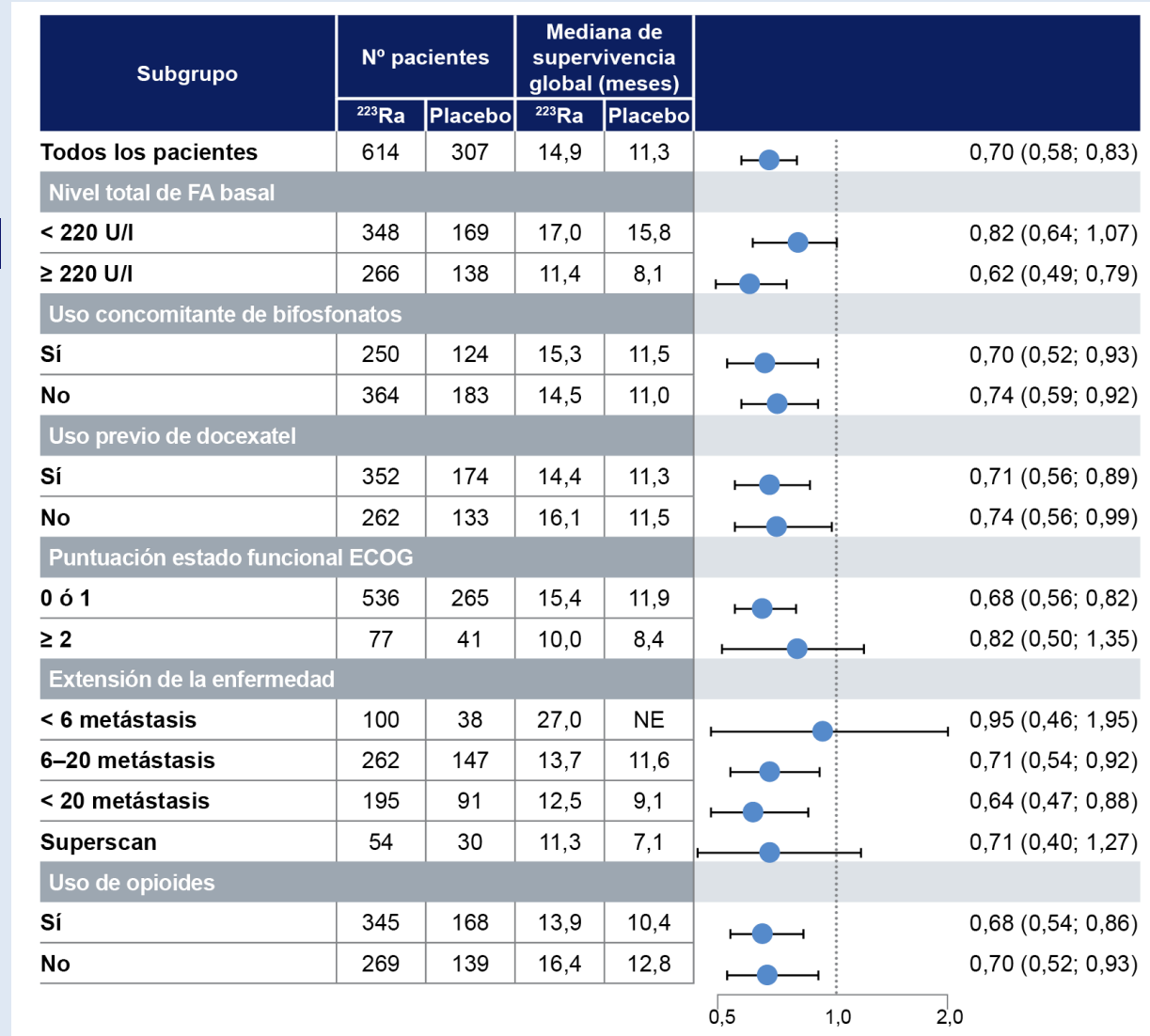
Característica	Radio-223 (n = 614)	Placebo (n = 307)
Extensión de la enfermedad, n (%)		
< 6 metástasis	100 (16)	38 (12)
6-20 metástasis	262 (43)	147 (48)
> 20 metástasis	195 (32)	91 (30)
Superscan	54 (9)	30 (10)
RTE en las 12 semanas previas a la selección, n (%)		
Sí	99 (16)	48 (16)
No	515 (84)	259 (84)
Hemoglobina (g/dl), mediana (intervalo)	12,2 (8,5-15,7)	12,1 (8,5-16,4)
Albúmina (g/l), mediana (intervalo)	40 (24-53)	40 (23-50)
FA total (U/l), mediana (intervalo)	211 (32-6431)	223 (29-4805)
LDH (U/l), mediana (intervalo)	315 (76-2171)	336 (132-3856)
PSA (μ g/l), mediana (intervalo)	146 (3,8-6026)	173 (1,5-14.500)



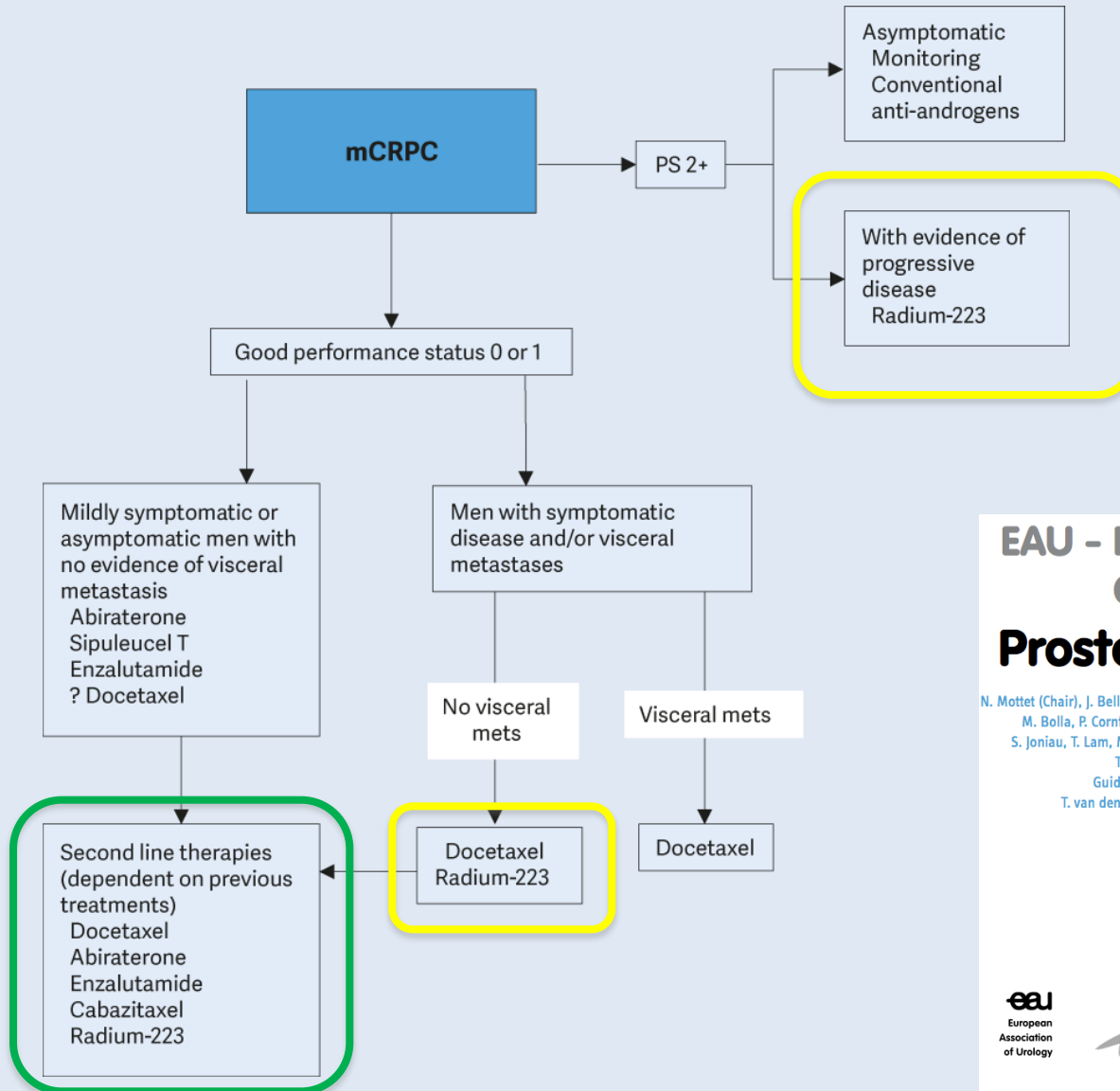
ALSYMPCA

Supervivencia global

El beneficio sobre la supervivencia global fue consistente en todos los subgrupos de pacientes analizados.



TIPO DE PACIENTES CON mCRPC QUE PUEDEN BENEFICIARSE DEL TRATAMIENTO CON Ra-223



EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer

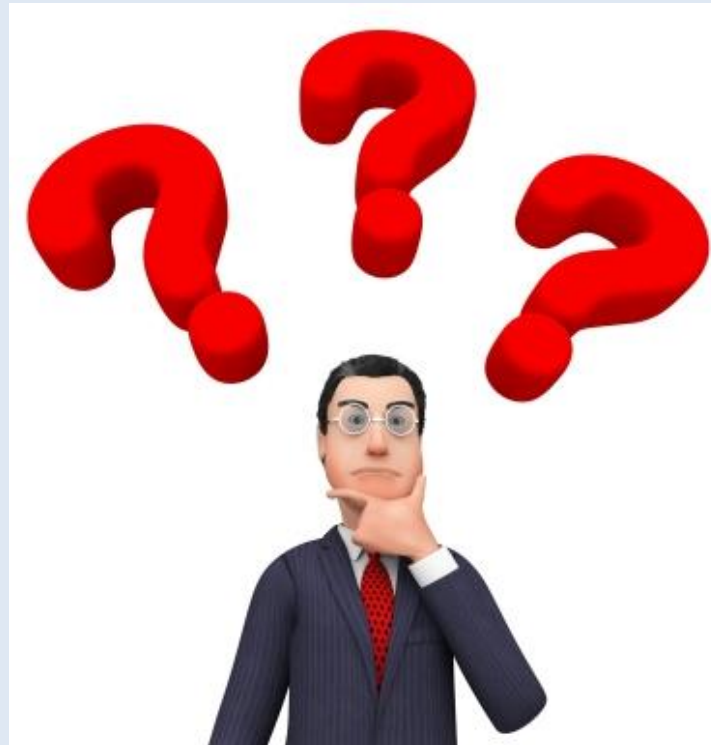
N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, A. Henry, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel
 Guidelines Associates: R.C.N. van den Bergh, T. van den Broeck, N.J. van Casteren, W. Everaerts, L. Marconi, P. Moldovan

CASO 3



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

¿Qué pruebas complementarias usamos para el seguimiento de este paciente?



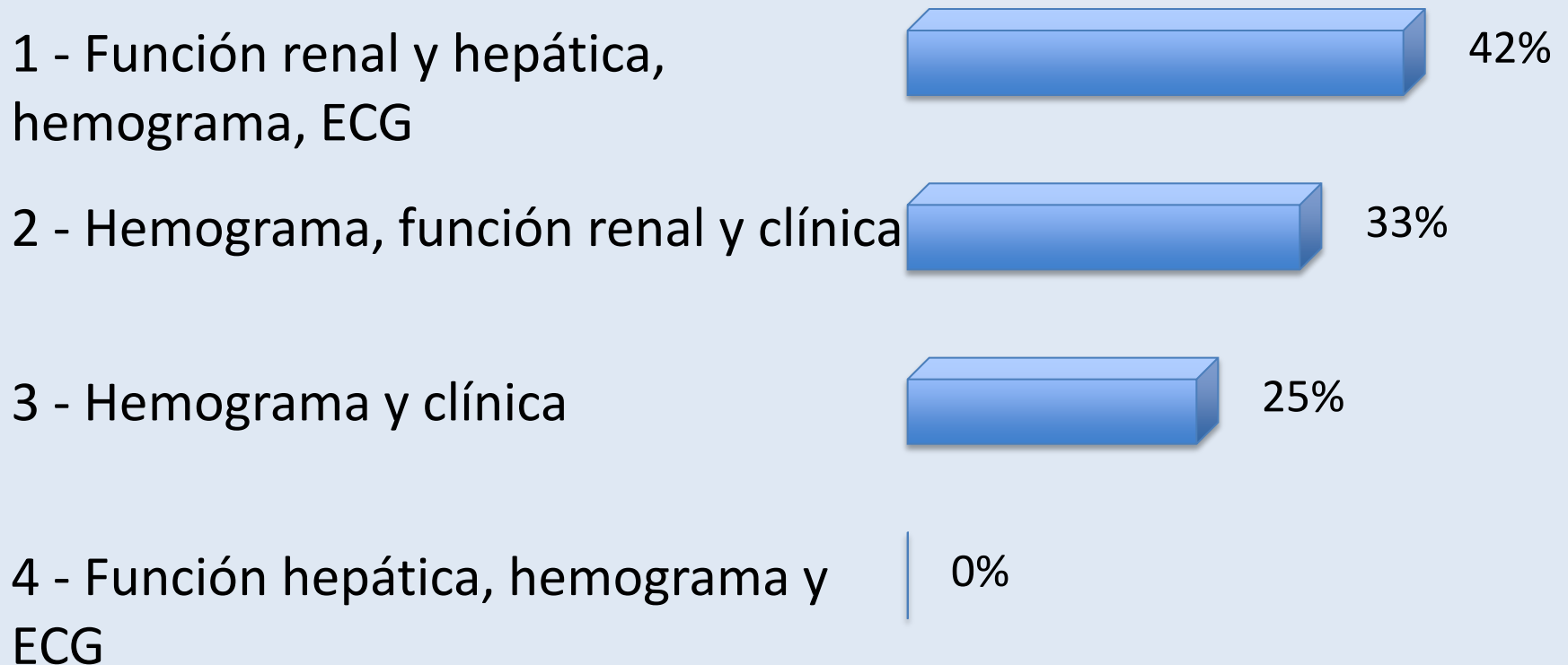
¿Qué pruebas complementarias usamos para seguimiento de este paciente?



12

- 1 - Función renal y hepática, hemograma, ECG
- 2 - Hemograma, función renal y clínica
- 3 - Hemograma y clínica
- 4 - Función hepática, hemograma y ECG

¿Qué pruebas complementarias usamos para el seguimiento de este paciente?



CASO 3



- Monitorización del Radio 223:



- Analítica sanguínea (Hb, neut, plaq).
- Manejo y tratamiento del dolor.
- Marcadores serológicos (FA, LDH y PSA).
- Pruebas de imagen.

CASO 3



- Monitorización del Radio 223:
 - PSA: No resulta ser un marcador de utilidad.
 - FA (act. osteoblástica): Descenso significativo con el tto hasta valores basales y “posible” correlación con aumento de OS.
 - LDH: Descenso y “posible” correlación con aumento de OS.



CASO 3



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña

**¿Cómo controlamos la respuesta al
tratamiento?**



¿Cómo controlamos la respuesta al tratamiento?



1 - FA, TAC y PSA

2 - FA y PSA

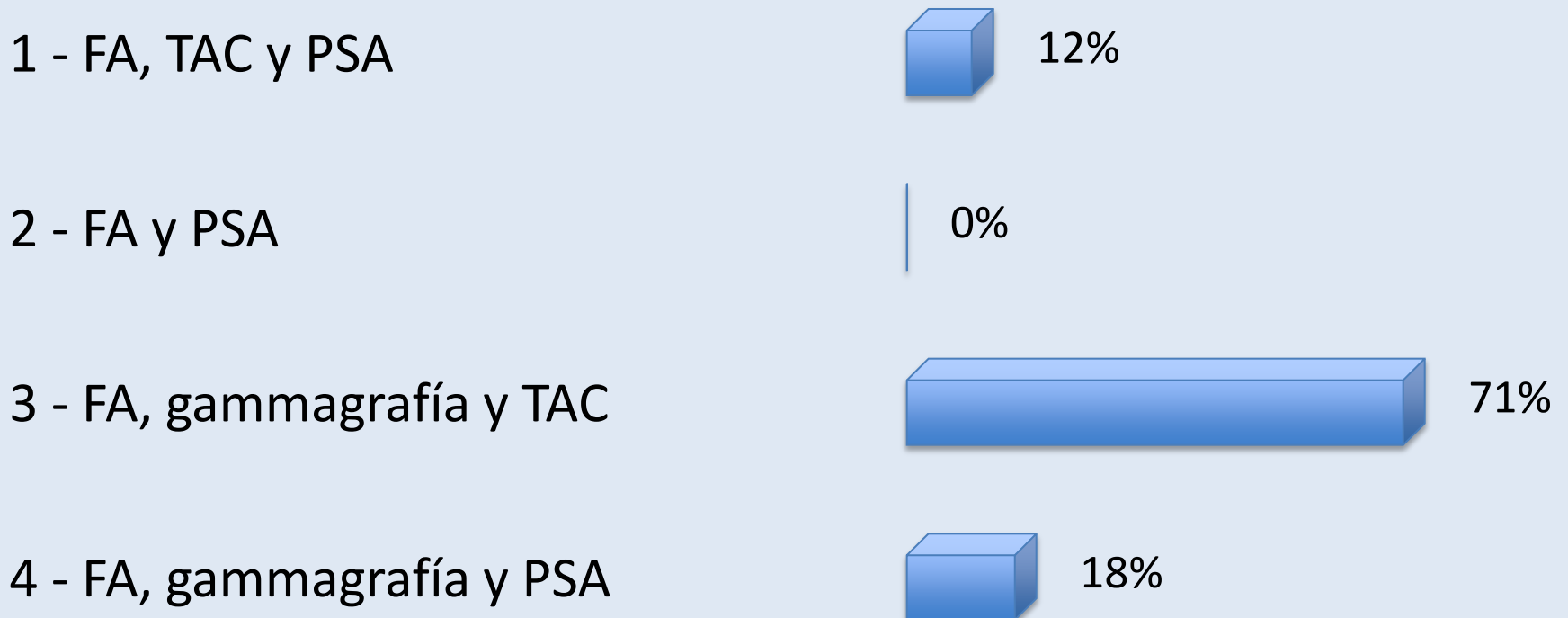
3 - FA, gammagrafía y TAC

4 - FA, gammagrafía y PSA

¿Cómo controlamos la respuesta al tratamiento?



Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña



CASO 3



Table 1 Timing of Assessments for Patients With mCRPC Receiving Radium-223

	Baseline	3 Months	6 Months	Follow-up	Every Cycle
Biomarkers					
Total ALP	+	+	+	+	(+)
PSA	+	(+)	+	+	
LDH	+	+	+	+	+
Imaging					
Bone scintigraphy ^a	+	-	+	-	
CT scan ^a	+	(+)	+	+	
Axial MRI	+	(+)	(+)	(+)	
Other					
Clinical symptoms	+	+	+	+	+
Hematologic parameters	+	+	+	+	+

Recommendations agreed by roundtable discussion at the meeting: + = recommended; (+) = if clinically indicated; - = not routinely recommended.

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; CT = computed tomography; LDH = lactate dehydrogenase; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer; MRI = magnetic resonance imaging; PSA = prostate-specific antigen.

^aBone scintigraphy + CT scans can be replaced with MRI if available.

CASO 3

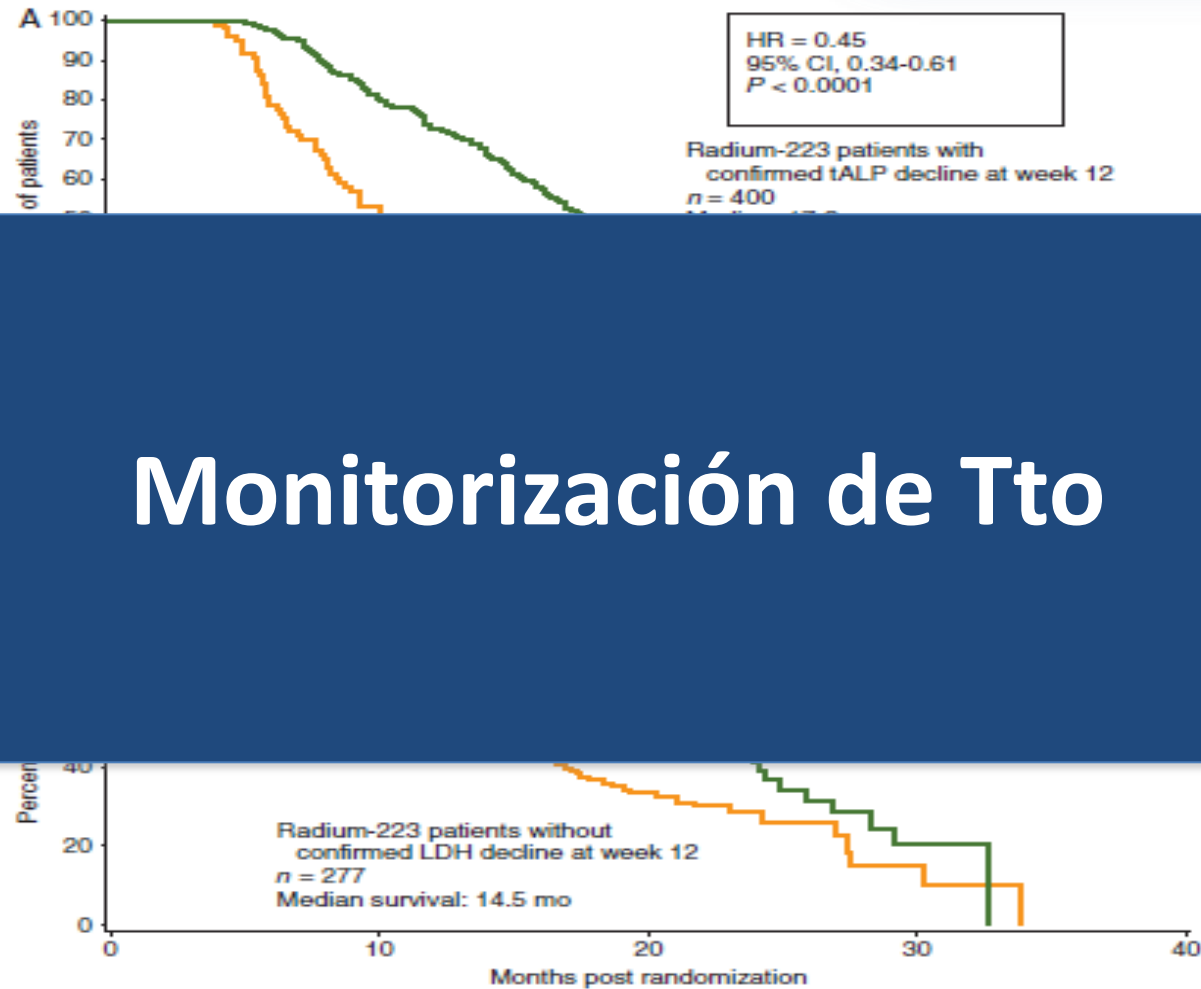


Figure 2. Overall survival in the radium-223 cohort with and without a confirmed decline in (A) baseline tALP and (B) baseline LDH at week 12. Confirmed decline was defined as any decrease from baseline at week 12, confirmed ≥ 3 weeks later. LDH, lactate dehydrogenase; tALP, total alkaline phosphatase.

CASO 3

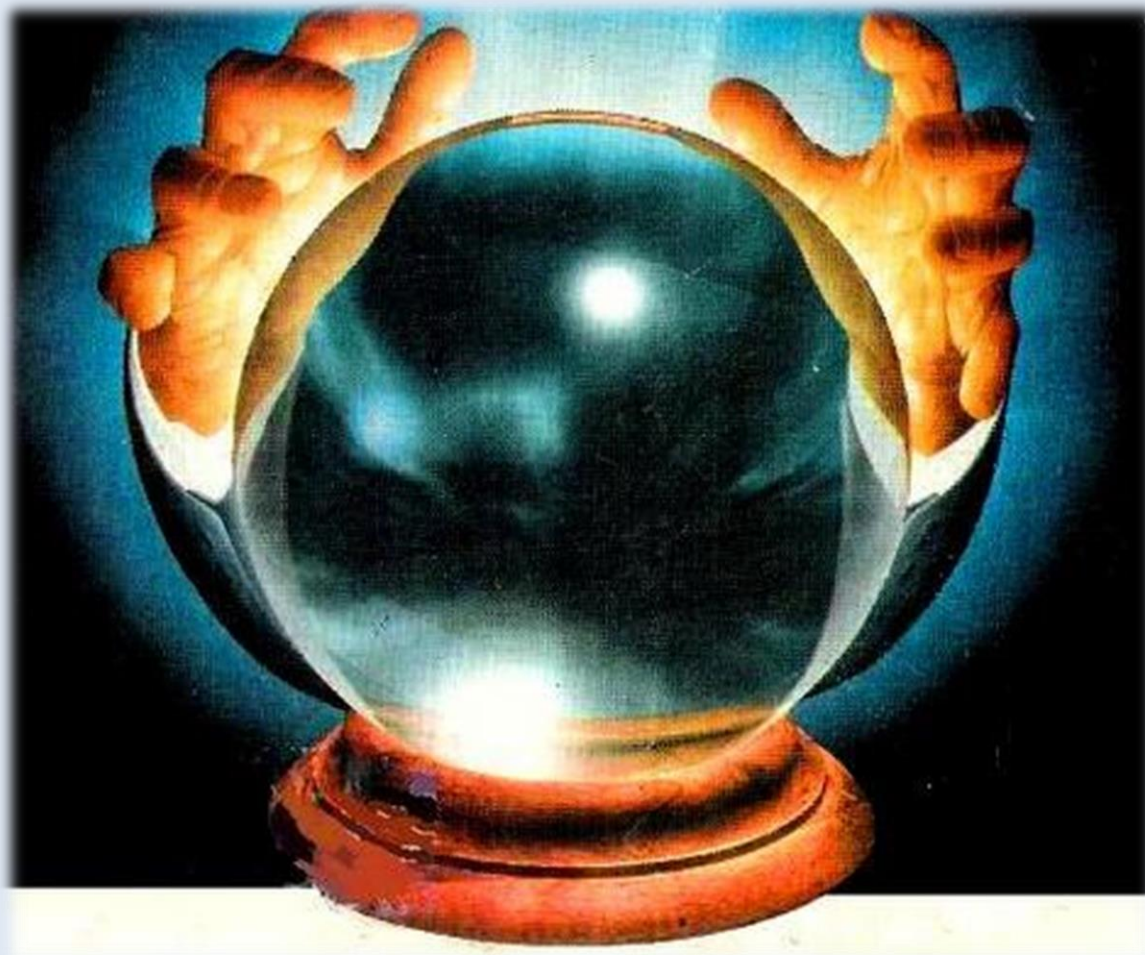


Asociación de Urología
de la Comunidad Extremeña





FUTURO CPRC

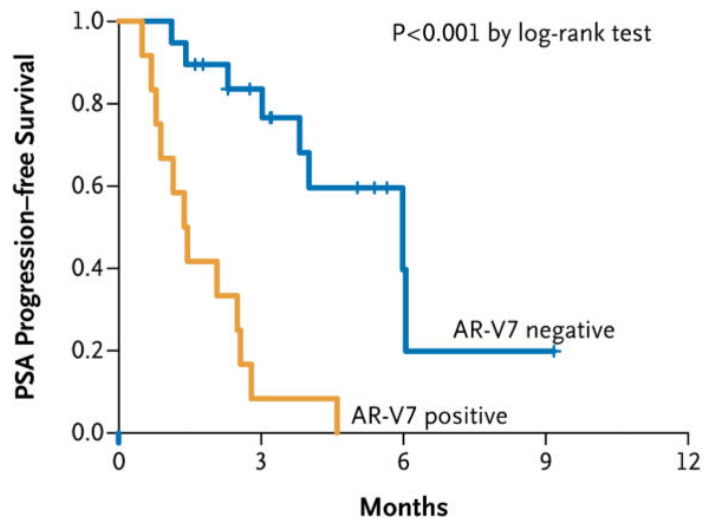




AR-V7

- “Splicing variant” del receptor androgénico (AR-V7)
- Factor predictivo de mala respuesta a enzalutamida/abiraterona

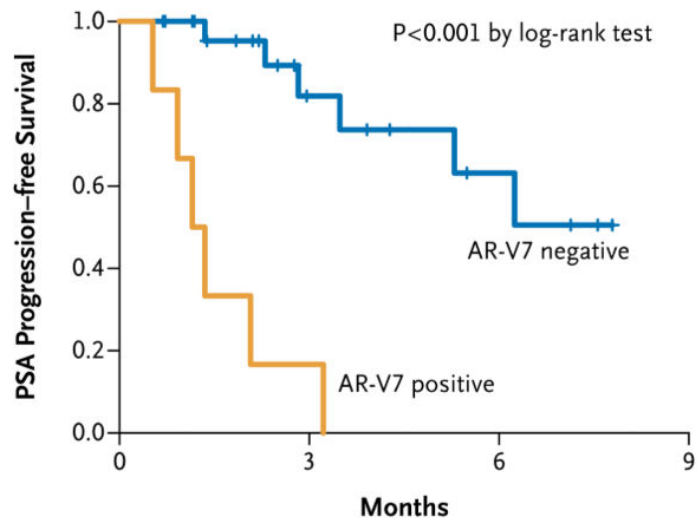
A Enzalutamide-Treated Patients



No. at Risk

AR-V7 negative	19	12	2	1	0
AR-V7 positive	12	1	0	0	0

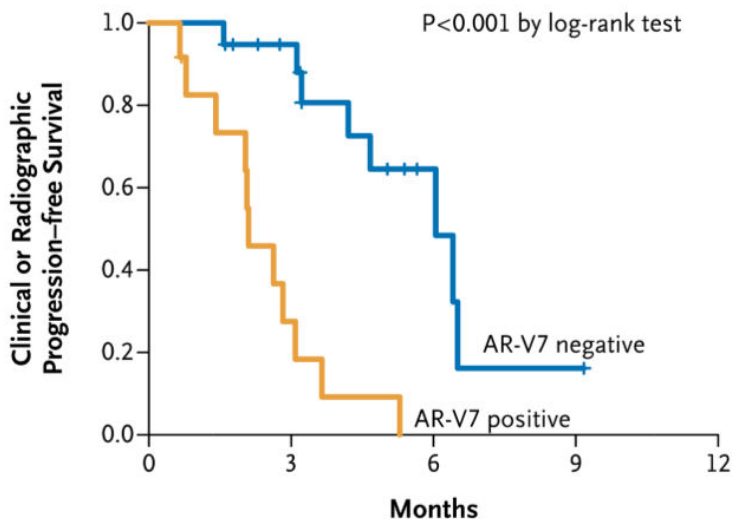
B Abiraterone-Treated Patients



No. at Risk

AR-V7 negative	25	10	5	0
AR-V7 positive	6	1	0	0

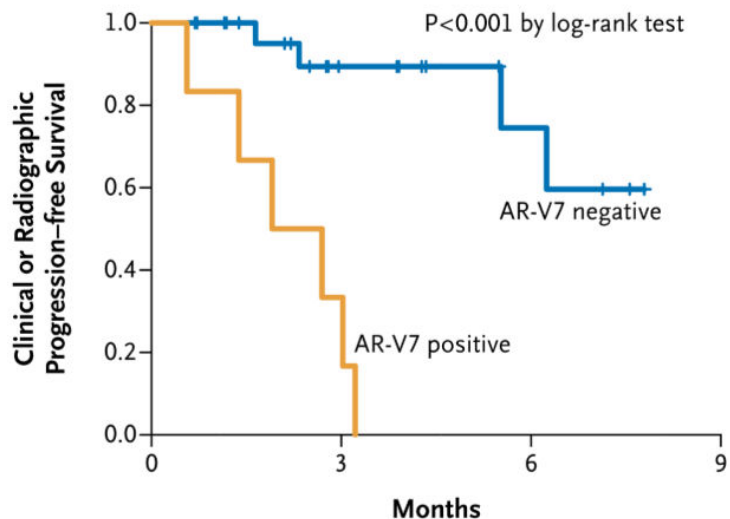
C Enzalutamide-Treated Patients



No. at Risk

AR-V7 negative	19	14	4	1	0
AR-V7 positive	12	3	0	0	0

D Abiraterone-Treated Patients



No. at Risk

AR-V7 negative	25	11	5	0
AR-V7 positive	6	2	0	0