

Consenso Mexicano sobre Manejo de Metástasis Óseas en Cáncer de Próstata

Coordinadores: MA Jiménez Ríos,* J Moreno Aranda,** FJ Ochoa Carrillo***

Participantes: JS Aguilar Nieto,¹ P Alfaro Ramírez,² MA Aragón Castro,³ AR Aragón Tovar,⁴ I Barragán Arteaga,⁵ E Barrera Juárez,⁶ F Calderón Ferro,⁷ S Carrillo Treviño,⁸ R Carvajal García,⁹ LM Covarrubias Rendón,¹⁰ SC de León Jaén,¹¹ A de Silva Gutiérrez,¹² A Farías Murguía,¹³ A Flores Guerrero,¹⁴ R Grimaldo Salazar,¹⁵ N Hernández Toriz,¹⁶ E Jamaica Verduzco,¹⁷ MA Erguera Rivera,¹⁸ L Lamm Wiechers,¹⁹ M Marquina Sánchez,²⁰ C Martínez Arroyo,²¹ PF Martínez Cervera,²² A Medina Ocampo,²³ A Mendoza Valdez,²⁴ JA Narváez Morales,²⁵ PA Patrón Sansor,²⁶ A Torres García,²⁷ A Robert Uribe,²⁸ G Rodríguez Carrizosa,²⁹ JA Rodríguez Rivera,³⁰ A Rosas Ramírez,³¹ HA Solano Moreno,³² EO Yáñez Aguilar³³

* Presidente de la Sociedad Mexicana de Urología, Jefe del Departamento de Urología del INCAN, D.F. ** Ex-jefe de Urología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del IMSS, Miembro de la Academia Nacional de Medicina, D.F. *** Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, Hospital Ángeles del Pedregal, D.F.

¹Jefe del Servicio de Radioterapia, Centro Estatal de Cancerología, León, Gto., ²Servicio de Oncología. Hospital General de Veracruz, SSA, Veracruz, ³Departamento de Urología INCAN, en el D.F., ⁴Jefe de Servicio, CMN Especialidades del Noroeste No. 25 del IMSS, Monterrey, N.L., ⁵Cirujano-Urólogo Hospital Civil “J.I. Menchaca”, Guadalajara, Jalisco, ⁶Subdirector de Enseñanza e Investigación, SSA, catedrático ITESM, Saltillo, Coahuila, ⁷Jefe División Urología Hospital General “Manuel Gea González”, D.F., ⁸Cirujano urólogo, VITRO-IMSS, Monterrey, N.L., ⁹Jefe División de Cirugía, Hospital General Regional, “Valentín Gómez Farías”, Zapopan, Jalisco, ¹⁰Coordinador Académico “Colegio Potosino de Urología”, S.L.P., ¹¹Coordinador Departamento Urología, UAG, Zapopan, Jalisco, ¹²Jefe del Servicio de Urología, Hospital “Dr. Juan Graham Casasús”, Villahermosa, Tabasco, ¹³Urólogo del Hospital Torre Médica, Irapuato, Gto., ¹⁴Urólogo del Hospital “Aranda de la Parra”, IMSS, León, Gto., ¹⁵Urólogo del Hospital “San José”, ITESM, Monterrey, ¹⁶Jefe del Servicio de Urología, Hospital CMN “Siglo XXI, IMSS, D.F., ¹⁷Urólogo, “Hospital Guadalupano”, Celaya, Gto., ¹⁸Servicio Urología, “Hospital Regional Mérida”, ISSSTE, Yucatán, ¹⁹Residencia Urología HG “Manuel Gea González” SSA. D.F., ²⁰Urólogo del CMQ de Aguascalientes, Agsc., ²¹Jefe de Residentes en Urología, HG “Manuel Gea González”, D.F., ²²Urólogo, Servicio de Urología, INCAN, D.F., ²³Urólogo, Servicio de Urología del CMN de Mérida, IMSS, Yucatán, ²⁴Coordinador Urología “Hospital Médica Sur”, D.F., ²⁵Urólogo, Servicio de Urología “Dr. A. Villanueva”, del Hospital General de México, SSA, D.F., ²⁶Director “Centro Urológico del Caribe”, Cancún, Quintana Roo, ²⁷Urólogo, “Hospital Ángeles del Pedregal, D.F., ²⁸Urólogo, Servicio Urología CMN “Siglo XXI”, IMSS, D.F., ²⁹Vicepresidente del Colegio Mexicano de Urología, D.F., ³⁰Jefe del Servicio de Urología del Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jal., ³¹Urólogo, Servicio de Urología del Hospital General de México, SSA, D.F., ³²Jefe del Departamento de Urología, Hospital de Especialidades del CMNO del IMSS, Guadalajara, Jal., ³³Ex-Presidente del Colegio Mexicano de Urología, “Hospital Christus Muguerza”, Monterrey, N.L.

RESUMEN

Con el objetivo de satisfacer las necesidades de actualización en el conocimiento del manejo clínico de la afectación ósea promovida por cáncer de próstata (CaP) entre los profesionales de la salud especializados en el tema en nuestro país, un grupo de 36 destacados oncólogos, urólogos y cirujanos mexicanos se reunió entre el 6 de agosto y el 16 de octubre del 2004, para llevar a cabo –a través de una serie de seis reuniones de trabajo y una reunión plenaria– los esfuerzos necesarios para establecer un “1er. Consenso Mexicano sobre Manejo de Metástasis Óseas en Cáncer de Próstata”. Las reuniones tuvieron lugar en la Ciudad de México (Grupo A: 6 de agosto, Grupo B: 7 de agosto, y Plenaria General: 15 y 16 de octubre), en Guadalajara, Jalisco (21 de agosto), en Monterrey, Nuevo León (28 de agosto), en Mérida, Yucatán (3 de septiembre) y en León, Guanajuato (18 de septiembre). En cada una de las reuniones se analizó un documento base, presentándose eventualmente los comentarios, cambios y correcciones pertinentes, hasta lograr el presente “documento de consenso”. En éste se presentan los criterios, conceptos y lineamientos discutidos y estimados como una guía útil en el manejo de este complejo cuadro clínico, que compromete de manera significativa la salud y la calidad de vida del paciente con CaP. Como es bien sabido, las complicaciones óseas asociadas con malignidad impactan de diversas formas al paciente con carcinoma de próstata, promoviendo en éste una cuota significativa de dolor y discapacidad por fracturas patológicas y otras complicaciones, las cuales se traducen a mediano y largo plazos en mayores costos por incapacidad, administración de analgesia, radioterapia y cirugías. En nuestros días, existe una familia de fármacos, reconocidos como bisfosfonatos, que ha demostrado consistentemente evitar en buena medida el desarrollo de estas complicaciones, mejorando tanto la calidad de vida como el pronóstico clínico de los pacientes con CaP y otros tipos de cáncer que suelen diseminarse a través de las metástasis óseas.

Palabras clave: Metástasis óseas, bisfosfonatos, fracturas patológicas.

ABSTRACT

With the aim of fulfilling the lack of knowledge of the clinical management of the bone disease related with prostate cancer among the health professionals in this country, a group of thirty six Mexican specialists in urology, oncology and surgery gathered between august 6th and October 16th in order to carry on the necessary efforts to establish the “First Mexican Consensus on the Management of Bone Metastases in Prostate Cancer”. The reunions took place in Mexico City (Group A: August 6th, Group B: August 7th, and Plenary Session: October 15th and 16th), in Guadalajara, Jalisco (August 21st), in Monterrey, Nuevo Leon (August 28th), in Merida, Yucatan (September 3rd) and Leon, Guanajuato (September 18th). At each of the meetings a base document was reviewed, presenting eventually the correspondent comments, changes and corrections, until this “consensus document” was achieved. In this document are highlighted the discussed criteria, concepts and guidelines, which are a useful guide for the management of this complex clinical condition which deeply compromises the prostate cancer patient’s quality of life. As we know, the bone complications related to malignancy impact in several ways the prostate cancer patients, promoting a significant fee of pain and disability due to pathological fractures & other complications that translate in the long run in greater economical costs due to disability, analgesic management, radio-therapy and surgery. Nowadays there is a relatively new family of drugs, known as bisphosphonates, that has consistently shown the capacity to avoid in a significant way the development of these complications, improving both the quality of life and the clinical prognostic of prostate cancer patients that usually spread through the so called bone metastases.

Key words: Bone metastasis, bisphosphonates, pathological fractures.

Objetivos del Consenso sobre el Manejo de Metástasis Óseas en Cáncer de Próstata

- Estandarizar los conceptos básicos de la enfermedad.
- Normar decisiones sobre diagnóstico y tratamiento de metástasis.
- Concienciar a la comunidad médica sobre la necesidad del apego a las normas de diagnóstico y tratamiento, así como a la valoración de resultados.
- Unificar criterios.

Estandarizar la comprensión de los conceptos básicos de la enfermedad metastásica es de importancia cardinal para los especialistas interesados en el tema tanto en México como en el resto del mundo, ya que la investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, junto con aquellos propios de la malignidad que la desencadena, siguen siendo un territorio de investigación dinámico. En otras palabras, aunque conocemos bastante, aún existen lagunas en nuestro conocimiento de la fisiopatología de las metástasis óseas, por lo que se buscan incessantemente nuevas maneras de controlar y evitar el desarrollo de dichas metástasis, tanto en cáncer de próstata como en otros procesos de malignidad, como serían, básicamente, el cáncer mamario y el mieloma múltiple (MM), ya que ambas malignidades, junto con el cáncer de próstata (CaP) poseen una especial capacidad para desarrollar las metástasis óseas.

Desde esta perspectiva, es del todo lógica la urgente necesidad de normar decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento de las metástasis óseas entre pacientes con cáncer de próstata, con el fin de universalizar el abordaje llevado a cabo en nuestro país, en función de los conocimientos de vanguardia a nivel internacional, los cuales se presentan año tras año en los principales foros de divulgación de la especialidad alrededor del mundo. Crear cada vez una mayor conciencia entre la comunidad médica sobre la necesidad del apego a las normas de diagnóstico y tratamiento que se presentan en los criterios y lineamientos derivados de las sedes principales de investigación, es mucho más que una obligación

para todos los profesionales de la salud que participan en esta lucha. Sólo a partir de esta actitud surgirá la posibilidad de unificar dichos criterios y trabajar unidos y de la mejor manera posible en el interminable esfuerzo que representa enfrentar al cáncer y sus consecuencias en el siglo XXI.

INTRODUCCIÓN

El cáncer o carcinoma de próstata (CaP) es uno de los problemas de salud pública mundial que más profundamente afectan a la población masculina en la edad adulta (> 40 años). La capacidad de esta neoplasia para diseminarse es bien conocida por los especialistas en Urología y Oncología. La mayoría de los pacientes con CaP desarrollan metástasis óseas proximales y distales. Las metástasis y el resto de efectos deletéreos propios del proceso de malignidad sobre el hueso (hipercalcemia maligna [HCM], resorción, osteoporosis, dolor, fracturas provocadas por procesos osteolíticos y osteoblásticos), caben en el concepto del *daño óseo producido por cáncer*, considerándoseles como eventos relacionados con el esqueleto o EREs.

Los EREs complican gravemente el cuadro clínico de todo paciente con cáncer, y en CaP son muy comunes, ya que los varones con esta neoplasia suelen presentar un daño *mixto* provocado por osteoclastos y osteoblastos, que combina la destrucción de tejido óseo debida a osteoclastos con la *formación de tejido óseo de mala calidad*, debida a osteoblastos. Este proceso mixto de daño óseo impacta sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, y su atención requiere, en muchas ocasiones, de mayores recursos que los requeridos por el tratamiento oncológico específico, ya que los problemas óseos generan discapacidad y dolor en niveles significativos, mismos que requieren atención por medio de estudios de imagen, radioterapia, cirugía, administración de analgesia, etc.

Al evaluar la correlación entre los eventos relacionados con el esqueleto o EREs y la tasa de sobrevida de los pacientes con cáncer de próstata con manejo basado en la supresión crónica de los andrógenos, se observa que existe una incidencia considerable de fracturas después del diagnósti-

co. Los investigadores sugieren que las fracturas en pacientes con CaP son un factor predictivo adverso e independiente para sobrevida. Esto demuestra cuán importante es atender oportuna y adecuadamente el proceso del daño esquelético asociado con CaP, tanto por su alta incidencia como por su impacto en la calidad de vida, así como en los recursos económicos del paciente y de los sistemas institucionales de salud. La enfermedad ósea debe y afortunadamente *puede revertirse*, o controlarse, con el uso de fármacos eficaces que están disponibles en el mercado internacional.

El CaP, el proceso deletéreo que se registra en hueso es principalmente *osteoblástico* y no *osteoclástico*, es decir, que genera el crecimiento de tejido óseo hipertrofiado –desordenado y de mala calidad–, que complica de manera singular el cuadro clínico, promoviendo dolor significativo. Ahora bien, el mismo paciente no está exento de la resorción ósea típicamente osteoclástica, ya que *el proceso osteoblástico no excluye al osteoclástico, pues ambos se retroalimentan* dentro de un círculo vicioso, que hace del CaP una de las malignidades con mayor implicación del esqueleto. En consecuencia, el tratamiento del CaP debe contemplar, desde el diagnóstico, una estrecha vigilancia del metabolismo óseo (niveles de minerales, detección oportuna de HCM, pruebas de imagen, etc.), la cual deberá ser sostenida durante todo el tiempo de tratamiento.

Veamos a continuación algunos datos y cifras referentes al problema de salud pública que representan las metástasis óseas asociadas a CaP.

- CaP es la primera causa de muerte por cáncer en México (Registro Nacional Neoplasias año 2000).
- Grupo de edad más afectado > 65 años.
- Tasa de mortalidad de 13 por 100,000 habitantes (0.013%).
- El 70% de pacientes fallece en casa.
- Una de las complicaciones frecuentes son las metástasis óseas (MO).
- Estas promueven dolor y fracturas patológicas, compresión medular, anemia, fatiga, etc.
- Los pacientes con fracturas patológicas tienen menor sobrevida.

- El daño óseo se presenta por CaP y *también* por el bloqueo androgénico total.
- Es frecuente el dolor, aunque 25% de pacientes no presentan síntomas.
- En paciente con CaP no tratado, con datos de déficit neurológico secundario a metástasis de la columna, la orquiectomía simple bilateral se encuentra ampliamente recomendada
- Si este déficit es reciente, los resultados son muy satisfactorios.
- > tiempo de evolución de déficit neurológico = < posibilidad de recuperación.
- En paciente con bloqueo androgénico con esta complicación la radioterapia es importante.
- La administración de analgésicos y corticoestroides es común.
- Se valora tratamiento quirúrgico cuando la afectación de la columna es muy limitada.
- En pacientes sin terapia previa, los análogos LHRH se encuentran contraindicados de inicio.
- Se administran antiandrógenos por tres semanas antes de iniciar el manejo con análogos.
- Generalmente se refiere el dolor como agudo, punzante y con distribución radicular.
- Sin tratamiento el dolor se intensifica (duración promedio de siete semanas desde el inicio del dolor hasta que se inicia el déficit neurológico).
- 50-70% de los pacientes puede mostrar una RX simple aparentemente normal.
- Pacientes con CaP y dolor radicular requieren estudios más especializados (RMN, TAC) para confirmar o descartar compromiso del canal medular.
- Los cinco conceptos del manejo analgésico recomendados por la OMS son: Por vía oral, por horario, escalonado, de manera individual y con atención al detalle.
- Se administran en orden de importancia del dolor: AINEs, opioides (codeína, hidrocodona), opioides > potentes (morfina, metadona, fentanilo).
- El manejo del dolor persistente se realiza por horario, con dosis adicionales y con la ayuda de refuerzos.
- Despues de la administración de radioterapia y radio-fármacos es importante no retirar los analgésicos por tres semanas, ya que el dolor se mantiene e incluso puede aumentar.

- El manejo de MO debe ser multidisciplinario (clínica del dolor, radioterapia, ortopedia, neurolcirugía, medicina nuclear, enfermera, trabajo social y familia).
- El cirujano y el ortopedista juegan un papel muy importante en fractura y en algunos casos compresión medular.
- El tratamiento quirúrgico siempre debe tomarse en cuenta (fijación de la columna, eliminación de la compresión medular, colocación de material de osteosíntesis, etc.).

FISIOLOGÍA ÓSEA

El hueso es un tejido viviente que posee una matriz proteica colágena impregnada con sales minerales, entre las que destaca el fosfato de calcio. El mineral de los huesos semeja a la hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). El tejido óseo es celular y vascularizado, con un flujo sanguíneo que se ha calculado como de 200-400 mL/min. A lo largo de la vida, el material óseo es recambiado continuamente, presentándose reabsorción y reformación óseas de una manera continuada. Debido a la disposición irregular de las espículas en el hueso esponjoso, una gran área de la superficie de hueso esponjoso está expuesta al líquido extracelular (LEC). El intercambio de calcio óseo se lleva a cabo primordialmente a nivel de la superficie. Las células conocidas como osteoblastos promueven la formación de una malla de fibra colágena; ésta –como la matriz que es– calcificará después. La formación de hueso nuevo en el adulto sigue este patrón. Mientras tanto, el cartílago central de las diáfisis es invadido por las células multinucleadas conocidas como osteoclastos, las cuales erosionan el hueso previamente formado. De tal manera que los *osteoblastos* se encargan de la formación, mientras que los *osteoclastos* se encargan de la absorción o “resorción ósea”.

El **tejido óseo cortical** representa casi 80% de la masa esquelética, y se le reconoce también como *hueso compacto*, ya que forma la cubierta exterior protectora de cada hueso del cuerpo. En personas sanas, el hueso cortical exhibe una tasa lenta de recambio, así como una gran resistencia a la torsión, manifestándose como flexible. De

esta manera logra fortalecer los huesos largos. Este hueso está compuesto de osteones o sistemas harvesianos. Cada osteón posee un canal central vascular que contiene capilares, arteriolas, venas, nervios y linfa. Entre los osteones –espacio intersticial– encontramos a los *lamellae*, que son capas concéntricas de hueso mineralizado. Por su parte, el *tejido óseo trabecular* posee una menor densidad que el cortical, por lo que constituye sólo 20% de la masa esquelética, pero representa también 80% del hueso de la superficie. El hueso trabecular es, pues, menos denso, más elástico y posee una tasa más rápida de recambio óseo que el hueso cortical. El hueso trabecular constituye la mayor parte del tejido óseo del esqueleto axial (huesos del cráneo, costilla y columna vertebral).

Como hemos señalado el hueso –el esqueleto– es un *órgano* dinámico, el cual se ve en un constante proceso de remodelación determinado por el complejo celular de osteoblastos y osteoclastos. Estos últimos (los osteoclastos) se encargan de disolver el mineral, formando las llamadas lagunas de Howship. Dichas lagunas o cavidades se llenan eventualmente al reclutar osteoblastos que forman el hueso nuevo. El proceso global toma alrededor de tres meses y puede verse comprometido en cualquiera de sus etapas.

OBJETIVO ÚLTIMO SOBRE LA ENFERMEDAD BLANCO

Tratamiento paliativo

- Mejorar la calidad de vida del paciente.
- Evitar osteoporosis.
- Evitar resorción ósea.
- Evitar fracturas patológicas.
- Evitar hipercalcemia maligna (HCM).
- Control del dolor.
- Evitar medida heroicas.

Seleccionar el tratamiento ideal para la enfermedad blanco

- Medicamentos que hayan sido sometidos a estudios clínicos y estadísticos controlados con placebo aleatorizado, doble ciego y multicéntricos.

- b) Medicamentos que hayan demostrado eficacia clínica y estadística.
- c) Medicamentos con adecuada relación costo-beneficio.
- d) Medicamentos con eficacia y tolerabilidad.

Medición de los resultados del tratamiento

- a) Tiempo de tratamiento.
- b) Perspectiva de eficacia.
- c) Respuesta al tratamiento.
- d) Medir resultados con riesgo absoluto y relativo además del número necesario de tratar (NNT).

Sistemas de medición de calidad de vida

- a) WHO.
- b) ECOG.

Alternativas promisorias

A finales del siglo XX se inició el uso de bisfosfonatos, análogos del pirofosfato, con un éxito limitado –exhibían actividad protectora del hueso no muy significativa, además de mostrar un inconveniente perfil de efectos adversos por la administración oral–. Con el paso del tiempo se han desarrollado mejores bisfosfonatos que, además de ser mucho más eficaces que los pioneros, se administran en infusión IV, lo cual mejora el perfil de efectos adversos. De todos los agentes que se han desarrollado en los últimos 20 años, ácido zoledrónico (parte de la tercera generación de bisfosfonatos) ha superado al resto de agentes de esta clase terapéutica. De hecho, con su diseño y desarrollo se registraría una suerte de revolución en esta indicación, ya que es un agente con potencia inusitada que ha mostrado su capacidad para ejercer una actividad terapéutica, además de protectora que resulta también inédita en la protección integral del tejido óseo. Por ejemplo, hasta la llegada del ácido zoledrónico, los bisfosfonatos no habían mostrado ser eficaces para remitir las lesiones del tipo osteoblástico, como las de del CP. Hoy en día, tanto los estudios clínicos de fase III como la experiencia clínica con ácido zoledrónico, han modificado esta percepción.¹⁻³

1. ENFERMEDAD ÓSEA ASOCIADA CON CÁNCER

Los registros epidemiológicos muestran al CaP como una de las neoplasias con mayor morbi-mortalidad entre la población masculina del mundo. Su comportamiento, en función de la afectación esquelética es similar al del cáncer de mama y al del mieloma múltiple, y a que suelen desarrollar metástasis en una proporción importante de enfermos. En el caso específico del CaP, el hueso es el órgano más frecuentemente afectado en la diseminación de siembras metastásicas. Esta mayor susceptibilidad se debe a que el hueso provee a la célula maligna de un microambiente adecuado para su proliferación: además de una vasta red de vasos capilares que proporcionan sangre para la oxigenación, el hueso es un depósito de factores de crecimiento y otras citocinas necesarias para la proliferación celular (como se explica en la llamada *Teoría del Suelo y la Semilla*).

Dicha teoría propone que la célula tumoral (semilla) utiliza las reservas del microambiente óseo (tierra fértil) para su crecimiento y proliferación. El tumor de CaP genera la liberación de factores humorales, como el péptido relacionado con paratohormona (PTH rP), que es capaz de estimular al osteoblasto para que libere grandes cantidades de la proteína denominada RANK y de su ligando (RANK-L). Estas sustancias tienen la propiedad de estimular el reclutamiento y la maduración de los osteoclastos que serán los responsables de la degradación de la matriz ósea, rica en factores estimuladores y de crecimiento para la célula tumoral, como el factor de crecimiento y transformación β (Beta). Se establece así una relación simbiótica contemporáneamente a un círculo vicioso que lleva a la continua degradación de la matriz ósea y a la proliferación tumoral.

El hueso puede afectarse por enfermedades neoplásicas primarias, es decir, que se originan en el tejido óseo, como el mieloma múltiple (MM), o –de manera más frecuente– puede ser afectado secundariamente por metástasis de un tumor a distancia. En algún momento de su evolución, casi 80% de pacientes con cáncer avanzado de mama o próstata desarrollarán lesiones en

hueso. La incidencia de metástasis óseas varía entre los tumores que pueden afectarlo, lo que determina en gran medida el pronóstico en la sobrevivencia del paciente. En los últimos diez años, la difusión de nuevas técnicas de laboratorio, como la medición del antígeno prostático específico, ha incrementado los diagnósticos de CaP, tal como se ha logrado históricamente en materia de educación para la salud con el cáncer de mama y el cáncer cérvico-uterino.

Este aumento significativo en el número de diagnósticos, demuestra que se trata de una enfermedad de alta prevalencia. El CaP es la tercera neoplasia más común –exceptuando al tumor de piel– y la segunda causa de muerte por cáncer en los pacientes varones. Entre 65 y 75% de estos pacientes desarrolla metástasis óseas, con una sobrevida media de 40 meses, pero padeciendo complicaciones esqueléticas, con una importante disminución de la calidad de vida y un dolor significativo. Virtualmente, todos los sujetos que fallecen por CaP presentan evidencia de enfermedad ósea.

Otro problema importante consiste en la existencia de pacientes con CaP asintomático quienes –después de radioterapia o de prostatectomía quirúrgica–, presentan niveles crecientes de antígeno prostático-específico (PSA, para *Prostate-Specific Antigen*). Cuando las terapias no obtienen una respuesta objetiva, los pacientes con CaP reciben tratamiento de deprivación de andrógenos, y éste, como es bien sabido, representa una alternativa terapéutica que genera (por sí misma) un aumento en la tasa normal de pérdida de masa ósea, tal como sucede en la pérdida de masa y densidad ósea provocada por la falta de hormonas entre mujeres menopáusicas, propiciando osteoporosis. Ahora bien, si tomamos en consideración que los pacientes con CaP pueden vivir varios años, la pérdida acelerada de masa ósea, debida a la terapia de deprivación, aumenta sustancialmente el riesgo de fracturas patológicas asociadas al daño por metástasis y, en consecuencia, el riesgo a nivel de calidad de vida.¹⁻⁴

Las complicaciones óseas o esqueléticas derivadas de la afección tumoral, van desde las anomalías bioquímicas (como la HCM), hasta los daños estructurales en diversas zonas del esque-

leto. Como se ha dicho, el hueso es un tejido activo que resulta constantemente *remodelado* por un muy delicado balance de las funciones osteoclástica y osteoblastica. Las enfermedades osteoclásticas y osteoblasticas son un problema habitual. Debido a la alta prevalencia de los tumores –la morbilidad que causan y la intensidad del tratamiento necesario para tratar las complicaciones esqueléticas– las metástasis óseas son también un grave problema de salud pública. La incidencia de metástasis óseas en los pacientes con CaP es más alta que la de otros tumores en varones. Su media de sobrevida es de 40 meses.

Las metástasis óseas comienzan con un proceso osteolítico; sin éste, las metástasis no pueden ocurrir. Gracias a las investigaciones realizadas, sabemos que las células tumorales liberan sustancias, como péptidos, factores estimulantes y citoquinas (PTHRP, prostaglandina E, Rank-L, etc.) que inducen la activación de los osteoclastos y el inicio de su actividad deletérea a nivel óseo. Esta liberación se manifiesta tanto local como sistémicamente. Los osteoclastos liberan factores de crecimiento que estimulan el crecimiento tumoral (TGF- β 1, IGF-S1, FGF-2 y diversas interleucinas). Las células tumorales liberan sustancias que estimulan a osteoblastos, y éstos, a su vez, liberan factores de crecimiento tumoral. El desequilibrio de las funciones osteoclásticas y osteoblasticas determina así el nivel de degradación del hueso.^{5,6}

2. PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN EL TRATAMIENTO DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA

La información basada en la evidencia sobre cuál es el panorama clínico del paciente con tratamiento de deprivación androgénica, existe, como máximo, desde hace sólo una década, mientras que el número de estudios clínicos controlados que brinden respuestas categóricas, es escaso. Desafortunadamente existe todavía indecisión sobre las posibilidades reales de esta clase de terapia. Muchos pacientes poseen escasa información sobre qué tratamiento está disponible para el CaP y, muy frecuentemente, toman parte de estudio, pero sin conocimientos sobre su condición antes de comenzar el tratamiento.

Muchos pacientes que han iniciado el tratamiento de deprivación de andrógenos dicen que es una buena elección, *porque no tienen otra opción.*

La mayoría de los pacientes tratados con agonistas de la GnRH no presentan evidencia radiográfica de metástasis ósea. La evidencia radiológica de metástasis no se considera un prerequisito para iniciar este tipo de tratamiento. La mayoría de los pacientes inicia el tratamiento de deprivación androgénica al observarse recurrencia del antígeno prostático-específico (PSA) tempranamente, después de radioterapia o cirugía, si bien, no existe evidencia suficientemente sustentada para seguir esta conducta.

Además, la terapia con agonistas de la GnRH requiere llevar al paciente a presentar niveles de testosterona similares a los de castración, lo cual acarrea molestos inconvenientes; sin embargo, el tratamiento de deprivación es, como se dijo, el elegido, debido a que resulta, simple y sencillamente, inaceptable no realizar tratamiento si existe un cáncer en actividad.

Iniciar la terapia de deprivación en forma complementaria a radioterapia en pacientes con CP de riesgo alto o intermedio, se ha convertido hoy por hoy en una práctica estándar para los radioterapeutas. Pero, una vez más, no existe un trabajo que haya demostrado la eficiencia de este método combinado.

1. Existen más de 2.000,000 de hombres que padecen osteoporosis en Estados Unidos, donde más de 10.000,000 de hombres son mayores de 80 años de edad.
2. Este segmento de población está creciendo y es el más propenso a padecer osteoporosis y CP.
3. Un tercio de las fracturas de cadera ocurre en hombres. El total de las fracturas por año es de 80,000.
4. Aproximadamente, un tercio de los varones muere dentro del año subsiguiente a una fractura osteoporótica.
5. La Fundación Nacional de la Osteoporosis de Estados Unidos estima que el costo anual de tratamientos por fracturas debidas a la pérdida de masa ósea es de 3,000 millones de dólares y se incrementa con los años.

En 1997, Daniel, et al. presentaron un trabajo en el *Journal of Urology* que mostraba el significativo aumento de riesgo de fractura posterior a orquitectomía. Varios estudios han mostrado que la deprivación androgénica reduce la densidad mineral del hueso en cadera, radio y columna vertebral. A largo plazo, este hecho incrementa dramáticamente el riesgo de complicaciones esqueléticas. Con referencia a la seguridad, los efectos adversos que se presentan con la terapia de deprivación de andrógenos son bien conocidos, y van desde los meramente metabólicos, hasta los psicológicos y emocionales.

1. El tratamiento de deprivación lleva a un descenso de la densidad mineral del hueso y aumenta el riesgo de fracturas patológicas.
2. Bisfosfonatos potentes previenen la pérdida de hueso asociada con la terapia de deprivación en el ámbito de la columna dorsal y la cadera, pero no aumenta la densidad del hueso.
3. El bisfosfonato, ácido zoledrónico, no sólo previene la pérdida de masa ósea debida a la terapia de deprivación, sino que *también incrementa la densidad mineral del hueso.*
4. Ácido zoledrónico es efectivo, independientemente de los niveles de densidad ósea al comienzo del tratamiento y del tipo de régimen de terapia de deprivación usada.
5. Se planea realizar estudio para investigar si la reducción en la resorción ósea se corresponde con un descenso de la tasa de metástasis. También se investiga si al disminuir la pérdida de masa ósea se reduce el riesgo de fracturas en pacientes que reciben tratamiento de deprivación hormonal
3. BISFOSFONATOS EN METÁSTASIS ÓSEAS: FIN AL CÍRCULO VICIOSO (ERES)

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato, los cuales se diseñaron originalmente como agentes de eliminación en el año 1960. Posteriormente, se descubrió su alta afinidad por el tejido óseo, y por ello se les comenzó a utilizar como fármacos, aunque los resultados iniciales fueron poco alentadores. Tomaría dos décadas

más para que, en 1981, apareciera el primer bisfosfonato (etidronato) con aprobación de la FDA para el tratamiento de enfermedad de Paget. Actualmente, el ácido zoledrónico es el bisfosfonato más potente. Es un fármaco heterocíclico nitrogenado que posee un anillo imidazólico lateral como parte de su estructura química novedosa, la cual le confiere una potencia inédita en comparación con bisfosfonatos anteriores (de primera y segunda generaciones), por lo que ha comenzado a desplazar a pamidronato –el estándar de uso– en las principales indicaciones.

El Profesor Manfred Wirth, Profesor y Jefe del Departamento de Urología, en la Escuela de Medicina de la Universidad Técnica de Dresden, en Alemania, nos señala que el grado de estimulación de los dos tipos de células óseas depende del tipo de tumor. Los bisfosfonatos presentan varios efectos que influyen en la actividad de las células interfiriendo en la progresión de las metástasis óseas. Estos fármacos tienen varios mecanismos de acción.

Los bisfosfonatos ejercen los siguientes efectos básicos:

- Se unen a la superficie del hueso produciendo un activo remodelado.
- Inhiben la maduración y la función de los osteoclastos.
- Inducen la apoptosis de los osteoclastos.
- Inhiben el reclutamiento de osteoclastos.
- Reducen la producción de citocinas que actúan sobre la reabsorción ósea.
- Disminuyen la producción de factores de crecimiento.

Los bisfosfonatos presentan efectos adicionales potenciales:

- Inhiben la invasión y adhesión de las células tumorales.
- Inducen la apoptosis en la línea de células tumorales.
- Pueden inhibir la secreción de factores de crecimiento por parte de las células tumorales que estimulan a los osteoblastos.

- Inhiben los efectos que los factores de crecimiento producidos por el hueso tienen sobre las células tumorales.

Existe una serie de marcadores bioquímicos de renovación ósea divididos en dos clases: marcadores de reabsorción y marcadores de formación. Sirven para valorar la extensión y progresión de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento, y se enlistan a continuación:

Marcadores urinarios de resorción

- Relación calcio/creatinina (Ca/Cr).
- Relación hidroxiprolina/creatinina.
- Relación telopéptido-N/creatinina (NTx/Cr).
- Relación telopéptido-C/creatinina/CTX/Cr).
- Relación piridinolina/creatinina (PYD/Cr).
- Relación deoxypiridinolina/creatinina (DPD/Cr).

Marcadores séricos de resorción

- Telopéptido-N (S-NTx).
- Telopéptido-C (S-CTX).
- Sialoproteína ósea (S-BSP).

Marcadores de formación

- Fosfatasa alcalina ósea.
- Osteocalcina.

Varios estudios han mostrado que los marcadores bioquímicos se hallan elevados en los pacientes con CaP y metástasis óseas. Garnero y cols. presentaron, a principios del 2000, un trabajo que confirma esta situación. Nuestra investigación halló un aumento de hasta 61% en orina y 64% en suero del telopéptido-C (CTX-Cr) en los pacientes con tales tumores. Como se ha señalado, una buena forma de valoración de las complicaciones de los pacientes con metástasis óseas es la llamada eventos relacionados con el esqueleto (EREs), la cual es usada con frecuencia en ensayos clínicos. Este método divide a los pacientes de acuerdo con las complicaciones sufridas.

EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO (ERES)

Los siguientes son considerados como EREs en la mayoría de los trabajos clínicos, para evaluar el deterioro óseo promovido por el cáncer en general:

- a) Hipercalcemia maligna (HCM) sintomática.
- b) Metástasis óseas.
- c) Hormonoterapia.
- d) Necesidad de radioterapia.
 - Por dolor severo.
 - Como tratamiento o prevención de una fractura patológica.
- e) Necesidad de cirugía.
 - Fractura patológica.
 - Fractura vertebral.
 - Fractura no vertebral.
 - Compresión de la médula espinal.

En los últimos diez años se han realizado varios estudios que compararon, con diferentes resultados, a bisfosfonatos contra placebo (fundamentalmente, clodronato y pamidronato) en el tratamiento de las metástasis óseas por cáncer de mama. Los estudios mostraron una disminución de la tasa de morbilidad esquelética, una disminución del número de pacientes con EREs y un aumento del tiempo para presentación del primer evento (Paterson, 1993; Hortobagyi, 1996; Theriault, 1999). Desde hace una década los bisfosfonatos han sido el estándar de tratamiento en el manejo de pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Las metástasis óseas en cáncer de mama y de próstata se comportan igual. Además, ambos tipos de neoplasia son hormonodependientes, presentan una incidencia de metástasis óseas osteoblásticos. La media de sobrevida es mayor para el CaP (40 vs 24 meses), pero, a diferencia de lo observado con el cáncer de mama, en el tratamiento del CaP con metástasis, los estudios realizados con los bisfosfonatos de primera y segunda generación no han mostrado la eficacia esperada.

Podemos afirmar que, en la enfermedad metastásica ósea, la activación de los osteoclastos y el proceso osteolítico (resorción ósea) acompañan a

todas las metástasis óseas, y también a las de CaP. Los bisfosfonatos disponibles hasta el lanzamiento de ácido zoledrónico mostraron un limitado rango de actividad y fallaron en mostrar beneficios en CaP. En estudios experimentales, el ácido zoledrónico es el más potente bisfosfonato disponible hasta la fecha, mostrando una eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad ósea osteolítica y osteoblástica nunca antes documentada. Ácido zoledrónico es el bisfosfonato más potente y que mayores expectativas y resultados positivos ha generado desde su lanzamiento hace sólo unos años.

En la actualidad se estima que la potencia mayor de ácido zoledrónico (hasta 100,000 veces superior a la de algunos bisfosfonatos anteriores) proporciona beneficios clínicos. Otras ventajas asociadas con el uso de ácido zoledrónico, las cuales inciden en la *calidad de vida* los pacientes, son el hecho de que se administre en dosis tan pequeñas (4 mg) y en un tiempo muy reducido de infusión IV (sólo 15 minutos) en comparación con los 120 minutos requeridos para la infusión de pamidronato. Todo esto se traduce en un manejo ambulatorio rápido y agradable para el paciente.

El paciente que cursa con CaP con metástasis óseas, debe cursar con terapia de deprivación androgénica. De aquí partimos para su clasificación en hormonodependiente y hormonoindependiente. Por otro lado, el paciente que todavía presenta hormonodependencia puede permanecer asintomático y, en estos casos, la recomendación es observarle hasta registrar algún cambio y actuar en consecuencia. El uso de bisfosfonatos puede estar indicado para mejorar su metabolismo óseo, tratando de prolongar su periodo asintomático. El enfermo que presenta dolor óseo podrá ser manejado con radioterapia focalizada a la metástasis dolorosa, o bien, recibir tratamiento analgésico con fármacos, particularmente con AINEs del tipo de los inhibidores COX-2, para proteger el tracto GI en casos de administración a medio y largo plazos.

Para el paciente con hormonoindependencia se recomienda una segunda línea de manejo hormonal con ketoconazol, cambio de antianandrógeno, etc. En caso de haber respuesta, se mantendrá el tratamiento. En aquellos con pro-

gresión patológica el uso de quimioterapia (estramustina, taxotere, mitoxantrona, vinorelbine) deberá de considerarse, asimismo, la utilización de radiofármacos (Figura 1).

4. ÁCIDO ZOLEDRÓNICO: PREVENCIÓN DE ERES EN CÁNCER DE PRÓSTATA (GUÍA PARA USO DE BISFOSFONATOS)

El Dr. Noel Clarke (urólogo consultor de los Hospitales Reales de Salford, en Manchester, Inglaterra) comenta que las metástasis óseas son comunes en el CaP, en caja torácica, cadera, pelvis y columna vertebral. En este sentido, señala que los bisfosfonatos modernos son potentes inhibidores de la degradación ósea, tanto natural como patológica. Estos agentes se han convertido en el tratamiento estándar para las metástasis

óseas del cáncer de mama y el mieloma múltiple (MM). Sin embargo, los bisfosfonatos convencionales han mostrado un éxito limitado en el tratamiento de las metástasis óseas asociadas con CaP, ya que los trabajos aleatorizados extensos que han sido realizados con clodronato oral (Dearnaley y cols., 2001) o endovenoso (Ernst y cols., 2002; Protocolo MRCPR05), así como con pamidronato (Lipton, protocolos 032 e INT05, 2001), no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre estos agentes activos y placebo en función de los objetivos primarios, tales como la proporción de pacientes con eventos relacionados con el esqueleto (EREs) y el tiempo medio de aparición de estos eventos.

Ácido zoledrónico, el más potente bisfosfonato, fue investigado en un estudio al azar, doble-ciego, controlado con placebo, que estudió a 643

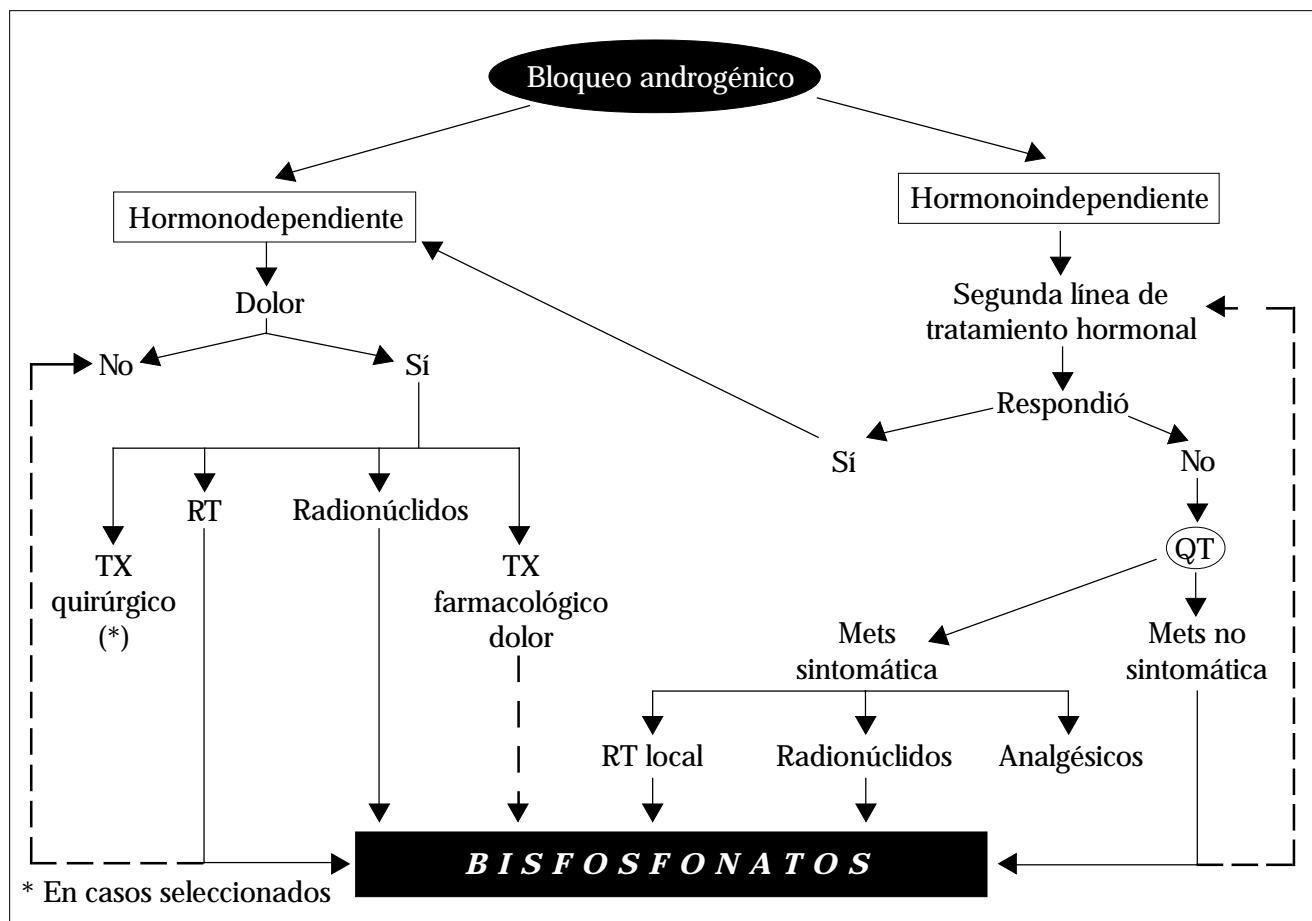


Figura 1. Cáncer de próstata con enfermedad ósea metastásica.

varones afectados de CaP con, al menos, una metástasis ósea. Los criterios de inclusión para este estudio fueron para carcinoma de próstata con, al menos, una metástasis ósea documentada; elevación del antígeno prostático-específico (*Prostate-Specific Antigen, PSA, por sus siglas en inglés*); testosterona basal en suero dentro de los niveles de castración (> 50 ng/dL); no utilización de analgésicos opiáceos potentes al momento del ingreso; creatinina sérica < 3.0 mg/dL ($265 \mu\text{mol/L}$); puntuación de desempeño entre 0 y 2 en la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Grupo Cooperativo de Oncología del Este); tratamiento antineoplásico apropiado al ingreso al estudio. Los tres grupos recibían, además, 400 UI diarias de vitamina D y 500 mg de calcio. Los pacientes fueron asignados al azar en tres grupos:

- Ácido zoledrónico, 4 mg/3 veces por semana (214 pacientes).
- Ácido zoledrónico, 8 mg/3 veces por semanas (221 pacientes)
- Placebo, tres veces por semana (208 pacientes).

En el grupo que recibía 8 mg del agente activo se observaron ligeros cambios renales. En este grupo la dosis fue reducida a 4 mg/3 veces por semana y el tiempo de infusión fue llevado de 5 a 15 minutos. Los resultados de este grupo no fueron tenidos en cuenta en los análisis de eficacia. Los pacientes con los tres grupos presentaron características demográficas similares. En el análisis final se observó una importante y significativa disminución de los niveles séricos de telopéptido-N (S-NTx), que hemos señalado como uno de los marcadores bioquímicos de resorción ósea. En el grupo que recibió ácido zoledrónico, 4 mg/3 veces por semana, se registró un número significativamente menor de pacientes con complicaciones esqueléticas, con una reducción del riesgo de 22% ($p = 0.028$). El ácido zoledrónico redujo, en forma consistente, la aparición de todos los tipos de EREs. El estudio mostró que el fármaco extiende significativamente el tiempo hasta el primer evento por más de cinco meses (media en días: 488 vs. 321; $p = 0.009$). Con respecto a la

tasa de morbilidad esquelética, ácido zoledrónico logró una significativa reducción de la tasa anual de complicaciones ($p = 0.005$).^{7,8}

En el análisis de eventos múltiples se observó que ácido zoledrónico disminuyó en 36% el riesgo de desarrollar complicaciones esqueléticas comparándolo con el grupo del placebo (*Hazard ratio* 0.640; $p = 0.002$). En la escala de dolor, los valores hallados fueron considerablemente menores en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico ($p = < 0.05$). Con respecto a la sobrevida, no se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del fármaco en estudio ($p = 0.103$), pero el estudio no fue diseñado para detectar esta diferencia.⁷⁻¹⁰ Más adelante volveremos a referir algo de información sobre este trabajo en el apartado de CaP homónimo-independiente.

En 2001, Smith y cols. publicaron un trabajo en el *New England Journal of Medicine*, con el que intentaron probar que el uso de pamidronato previene la pérdida de masa ósea durante el tratamiento de privación androgénica. Se estudiaron 47 pacientes con CaP recurrente o localmente avanzado, pero sin evidencia de metástasis óseas. Se dividió a los pacientes en dos grupos, uno que recibió agonistas GnRH. Y otro grupo que también recibió dichos agonistas *más pamidronato*. Los objetivos fueron densidad mineral de hueso y marcadores bioquímicos de renovación ósea. Este estudio mostró diferencias significativas a favor del uso de pamidronato en los sitios donde la densidad ósea fue fácil de mensurar (comuna lumbar, $p = 0.001$; trocánter, $p = 0.003$; total de la cadera, $p = 0.005$). También mostró que el bisfosfonato reduce significativamente la osteólisis. Actualmente el ácido zoledrónico es el bisfosfonato más potente. Es un fármaco heterocíclico nitrogenado con un anillo imidazólico lateral.

El ensayo US 705 evaluó el ácido zoledrónico en pacientes que estaban recibiendo terapia de privación de andrógenos por CaP desde, por lo menos, 30 días antes del inicio de estudio. Durante 12 meses se estudiaron 106 pacientes divididos en dos ramas: una recibió 4 mg de este bisfosfonato tres veces por semana, mientras que se administró placebo a la otra rama.⁷⁻¹⁰ El objetivo

primario fue la medición de la densidad mineral del hueso en la columna lumbar. Los objetivos secundarios consistieron en la medición de dicha densidad en la cadera y en el radio del antebrazo no dominante. También se observó la incidencia de fracturas vertebrales. El grupo en que se utilizó ácido zoledrónico mostró un aumento de la densidad mineral en la columna lumbar. La diferencia con el grupo placebo fue significativa, incluso cuando se agregó un anti-andrógeno al tratamiento ($p < 0.001$). Ácido zoledrónico, no sólo actuó mejor que placebo, sino que aumentó la densidad ósea de la columna. Por ello, los autores concluyeron que ácido zoledrónico es seguro y bien tolerado en el tratamiento de las metástasis óseas asociadas con el CaP; asimismo, alarga el tiempo hasta el desarrollo de las complicaciones, reduce el riesgo de complicaciones múltiples esqueléticas, y logra un mejor control del dolor.⁷⁻¹⁰

TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOINDEPENDIENTE

El paciente con cáncer de próstata hormonoindependiente plantea consideraciones terapéuticas especiales, ya que, por un lado, se requiere de una terapia que intente frenar el avance de la enfermedad que en este caso no responde al control hormonal, aunque, como es sabido, en la mayoría de los casos sea de naturaleza hormonodependiente. Por otro lado, se requiere del manejo paliativo de las consecuencias de la neoplasia, es decir, de las metástasis. En el primer aspecto, la introducción de los nuevos esquemas de quimioterapia con agentes como inhibidores de aromatasa, inhibidores de P-450, y agentes para terapia genética, que han permitido alargar un poco la sobrevida y tener un mejor control paliativo de las metástasis. Existen protocolos clínicos que inicián este tipo de tratamiento cuando se descubre la hormonoindependencia, y otros hasta que existen síntomas que paliar. En este caso hablaremos exclusivamente de manejo de metástasis óseas en los pacientes hormonoindependientes.

Existen dos clases de pacientes hormonoindependientes: a) los que no han desarrollado metástasis óseas aún, y b) los que ya tienen metástasis

óseas. En relación con los que aún no tienen metástasis óseas detectables, la inhibición de la actividad de osteoclastos mediante el empleo de fármacos es todavía controversial. Es un hecho que la excesiva actividad de los osteoclastos juega un papel importante en el desarrollo de las metástasis óseas, ya sean osteoblásticas u osteolíticas.¹¹ En este sentido, el empleo de ácido zoledrónico, hipotéticamente, puede retardar la aparición de las metástasis; sin embargo, no existen estudios prospectivos y aleatorizados que demuestren lo anterior. Por otra parte, el costo del manejo de la hormonoindependencia hace que al añadir mayores gastos, en este caso por el empleo de ácido zoledrónico, sea algo que deben evaluar el médico y el paciente.

Ahora bien, entre los pacientes que *ya presentan metástasis óseas* existen también dos tipos de pacientes: los asintomáticos y los que presentan síntomas por las metástasis óseas. En pacientes asintomáticos el objetivo del manejo de las metástasis es retardar al máximo las complicaciones óseas. Al respecto, el empleo de ácido zoledrónico ha sido estudiado en un trabajo prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo.¹² Este estudio –que ya se ha mencionado en este documento– incluyó 643 pacientes con carcinoma prostático hormonoindependiente y con metástasis óseas. Se aleatorizaron 214 pacientes para recibir 4 mg de ácido zoledrónico, 221 pacientes para recibir 8 mg de ácido zoledrónico, y 208 para recibir placebo. Eventualmente, el brazo de 8 mg –por consideraciones de la función renal– fue cambiado a 4 mg. Los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con eventos relacionados con el esqueleto o EREs (fracturas, empleo de radioterapia, etc.) en el brazo de 4 mg de ácido zoledrónico. Asimismo, la morbilidad ósea (número de eventos por año) se disminuyó significativamente, como se puede ver en la (*Figura 2*).

Asimismo, la proporción de pacientes con los diversos EREs fue menor en el brazo que recibió 4 mg de ácido zoledrónico. Es importante mencionar que la mediana en tiempo para la aparición del primer ERE, también se prolongó de una manera significativa. Finalmente, el análisis de

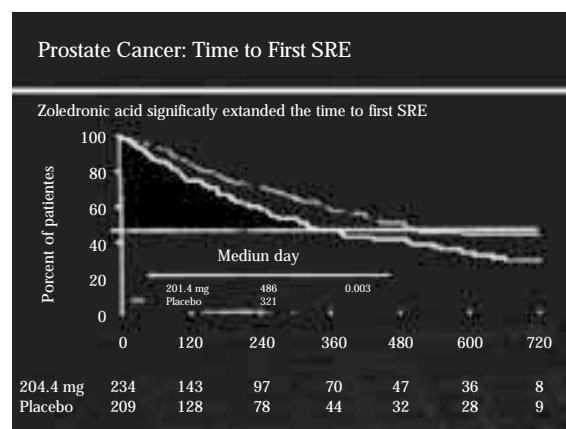
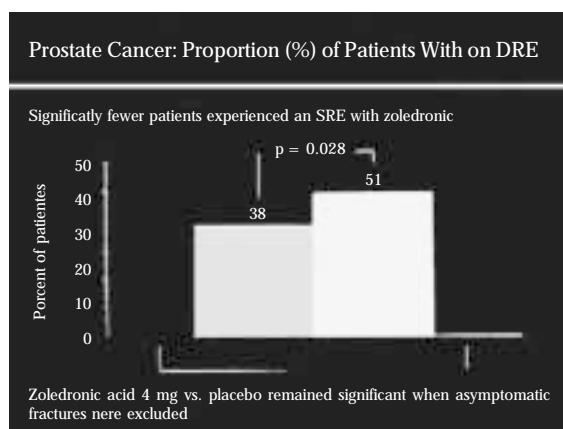


Figura 2. Ácido zoledrónico. Reducción en los eventos relacionados con el esqueleto y análisis de 24 meses.

eventos múltiples que estudia el tiempo hasta la aparición del primero y subsecuentes eventos relacionados con el esqueleto EREs, mostró una reducción significativa (36%) en el índice de riesgo para el desarrollo del primer ERE en el grupo del 4 mg de ácido zoledrónico, cuando se le comparó con el grupo placebo ($p = 0.004$). En los Estados Unidos, la *Federal Drug Administration* (FDA) ha aprobado el empleo de ácido zoledrónico para pacientes con carcinoma de próstata que han progresado después del tratamiento con al menos un tratamiento hormonal. En Europa, el Comité Europeo para Propietarios de Productos Medicinales lo recomienda para todos los pacientes con metástasis óseas, sean refractarios o no al manejo hormonal.

Los bisfosfonatos intravenosos, como ácido zoledrónico, son bien tolerados y se pueden emplear con seguridad. Entre los efectos indeseables promovidos por su administración, se encuentra un síndrome parecido al resfriado común, caracterizado por la presencia de fiebre, artralgias, mialgias y escalofríos. Otros de los efectos colaterales son cefalea, náusea y fatiga. El uso de bisfosfonatos también puede promover insuficiencia renal, relacionada con el depósito de complejos de precipitados de calcio-bisfosfonatos en los túmulos renales. Este riesgo se encuentra asociado con una deficiente hidratación, con una infusión rápida y con la administración de dosis altas de bisfosfonatos. Las dosis aprobadas para ácido zoledrónico son: infusión de 4 mg

IV, en 15 minutos, cada tres o cuatro semanas. Se recomienda monitorizar creatinina sérica.

En pacientes con dolor por metástasis óseas, el empleo de bisfosfonatos también ha mostrado ser de gran utilidad. En el trabajo mencionado previamente (4 mg de ácido zoledrónico vs. placebo) se observó una disminución importante del dolor durante dos años, así como una disminución en el empleo de analgésicos, en comparación con placebo.¹² En pacientes con dolor óseo, el empleo de radioterapia también ha mostrado ser muy útil. Cuando existe un área específica de dolor por la presencia de una metástasis ósea, el empleo de 3000 cGy en 10 fracciones permite el control adecuado del dolor en aproximadamente 80% de los casos. Cuando existen metástasis óseas múltiples como causantes del dolor óseo, el uso de radioterapia al hemicuerpo con 45 cGy en 15 fracciones, ha demostrado ser de gran utilidad.¹³ También ha mostrado ser de utilidad el empleo de radioisótopos tales como el estroncio 89, samario 153, renio 186 y renio 188.^{14,15}

El estroncio 89 es un análogo del calcio emisor de partículas beta. Tiene la ventaja de ser selectivo a las áreas de metástasis óseas, preferentemente de gran tamaño. Una vez administrado por vía endovenosa, la paliación se inicia entre la segunda y tercera semanas, y las respuestas son en aproximadamente de 75% de los casos. La duración de la respuesta es variable, pero generalmente es de varios meses. Las mejores respuestas se logran cuando la enfermedad se encuentra limita-

da al esqueleto, y el enfermo está en buenas condiciones físicas, con una expectativa de vida > tres meses. El resultado es similar sobre metástasis osteoblásticas u osteolíticas. Entre los efectos adversos se encuentra trombocitopenia en 25% de los casos (en 40% para los que previamente han recibido el estroncio 89).¹⁴

En un estudio prospectivo realizado en 93 pacientes que analizó la disminución del dolor y cambios en la calidad de vida después de la terapia con estroncio 89, se encontró mejoría de 63% dentro de las seis semanas de terapia. En este estudio, 37% de los pacientes tuvieron disminución del antígeno prostático específico.¹⁶ El índice general de respuesta en un metaanálisis de varios estudios es aproximado a 80% de respuesta. Asimismo, se ha mostrado reducción en la masa tumoral ósea en los pacientes. En una revisión de tres estudios aleatorizados, en los que se comparó estroncio 89 contra placebo y radioterapia convencional en pacientes con metástasis óseas dolorosas, se demostró mejor control del dolor y calidad de vida en los pacientes del brazo en el que se utilizó estroncio 89, aunque no hubo impacto en la sobrevida.¹⁷

Sin embargo, existen otros estudios que muestran mejoría en la sobrevida global. Estos estudios sugieren que gran cantidad de metástasis óseas, antígeno prostático específico elevado y anemia, predicen la escasa respuesta al tratamiento, así como una disminución del antígeno prostático después del tratamiento predice una buena respuesta clínica y mejoría en la sobrevida.¹⁸⁻²⁰ Dos estudios prospectivos y aleatorizados sugieren que cuando se administra el estroncio 89 junto con quimioterapia sistémica, el resultado es mejor en cuanto a paliación, y mejoría en la sobrevida, que cuando se administra el estroncio 89 por sí solo.^{14,21} El uso de samario 153 y renium 188 o 186 logra resultados que son comparables con los que se obtienen con el estroncio 89, aunque su empleo también es menor. Existe además evidencia de que el empleo conjunto de radioisótopos y bisfosfonatos logra una adecuada paliación del dolor óseo por metástasis²² (Figura 3).

Los bisfosfonatos potentes de administración IV son el tratamiento estándar para pacientes con EREs asociados con cáncer de mama y MM,

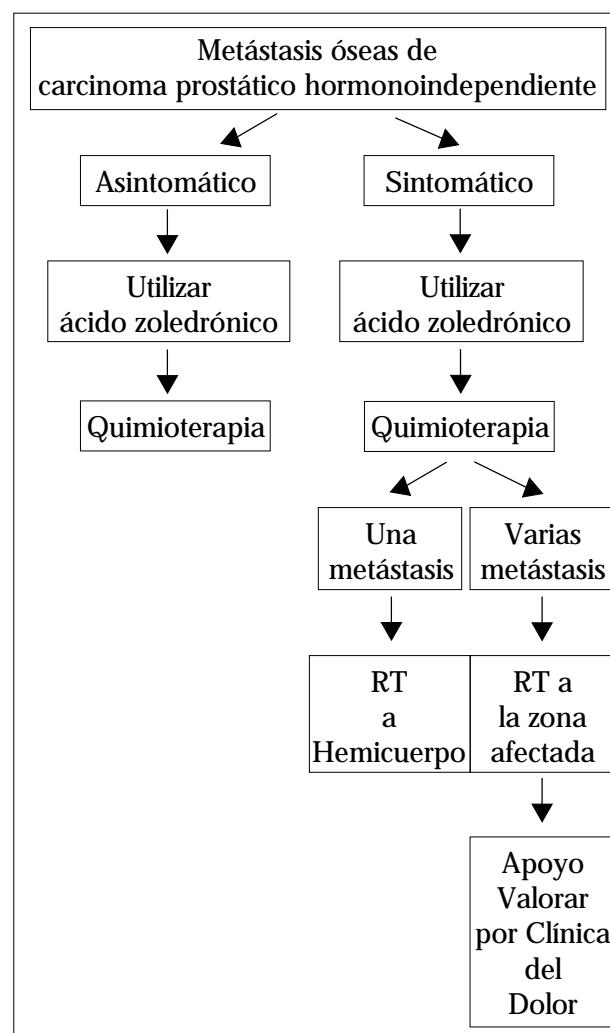


Figura 3.

con el sustento de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), que recomienda a pamidronato y ácido zoledrónico para esta indicación. Hasta hace poco tiempo, los bisfosfonatos no habían demostrado objetivamente ejercer un beneficio clínico significativo entre pacientes con CaP, pero afortunadamente ya ha sido demostrado (Fred Saad, et al. The Role of Intravenous Bisphosphonates in the Management of Prostate Cancer: Treatment Guidelines. *The American Journal of Urology Review*. Febrary 2004, Vol. 2 No. 2 Suppl 2:9-10). Este investigador comentó que ácido zoledrónico es “el único bisfosfonato que reduce significativamente las complicaciones esqueléticas, además de

ser capaz de controlar sostenidamente el dolor óseo en pacientes con CaP”.

En *The American Journal of Urology* de febrero del 2004, se nos presenta una revisión llevada a cabo por un panel multidisciplinario de expertos que orientó sus esfuerzos a la revisión de información publicada y no publicada sobre el desarrollo de eventos óseos asociados al CaP, con la finalidad de establecer recomendaciones y lineamientos consensados y basados en la evidencia para el manejo clínico de los eventos relacionados con el esqueleto (EREs), asociados con el desarrollo del carcinoma de mama. La información revisada llevó a los especialistas al diseño de un algoritmo de tratamiento, que ha sido publicado en *Prostate Cancer* y representa los procedimientos establecidos en el Tercer Encuentro Internacional de Consulta en Cáncer de Próstata, el cual fue co-patrocinado por la Unión Internacional en contra del Cáncer de Próstata (IUCC), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC) y la Sociedad Internacional de Urología (SIU). En *cuadro 1* se presentan las recomendaciones generales para el uso de bisfosfonatos de tercera generación en CaP.

CONCLUSIONES

El CaP es un problema de salud pública mundial que afecta a los varones en la edad adulta (> 40 años), con una singular capacidad para diseminarse. Suele desarrollar metástasis óseas proximales y distales. Las metástasis y el resto de efectos deletéreos propios del proceso de malignidad sobre el hueso (hipercalcemia maligna [HCM], resorción, osteoporosis, dolor, fracturas provocadas por procesos osteolíticos y osteoblásticos), caben en el concepto del *daño óseo producido por cáncer*, considerándoseles como eventos relacionados con el esqueleto o EREs. Los objetivos del 1er Consenso Mexicano sobre Manejo de Metástasis Óseas en Cáncer de Próstata fueron estandarizar los conceptos básicos de la enfermedad, normar las decisiones sobre diagnóstico y tratamiento de las metástasis, y crear conciencia dentro de la comunidad médica sobre la necesidad del apego

a las normas de diagnóstico y tratamiento, así como la valoración de resultados y la unificación de criterios para el abordaje clínico.

Los EREs complican gravemente el cuadro clínico del paciente con cáncer. Los varones con CaP y EREs suelen presentar un daño *mixto* provocado por osteoclastos y osteoblastos que combina la destrucción de tejido óseo (osteoclastos) con la formación de *tejido óseo de mala calidad* (osteoblastos). Este proceso *mixto* de daño óseo impacta a la calidad de vida de los pacientes, y su atención requiere, en muchas ocasiones, de mayores recursos que los necesarios para el tratamiento oncológico específico, ya que los problemas óseos generan discapacidad y dolor significativos, que requieren atención por medio de estudios de imagen, radioterapia, cirugía, administración de analgesia, etc.

Existe una clara correlación entre los eventos relacionados con el esqueleto o EREs y la tasa de sobrevida de los pacientes con CaP con terapia de supresión hormonal. Se sugiere que las facturas en CaP son un factor predictivo adverso e independiente para sobrevida. El tejido óseo es un tejido vascularizado, con un flujo sanguíneo calculado como de 200-400 mL/min. A lo largo de la vida, el material óseo se recambia continuamente. El *tejido óseo cortical* representa casi 80% de la masa esquelética, y es el *hueso compacto*, con una tasa lenta de recambio, una gran resistencia a la torsión y una marcada flexibilidad (huesos largos). Por su parte, el *tejido óseo trabecular* presenta una menor densidad que el cortical, es más elástico y presenta una tasa más rápida de recambio óseo que el hueso cortical. El hueso trabecular constituye la mayor parte del tejido óseo del esqueleto axial (huesos del cráneo, costillas y columna vertebral). El objetivo último sobre la enfermedad blanco –en este caso las Mos– contempla desde el tratamiento hasta el control del dolor, la disminución en consumo de analgésicos, la mejoría en la calidad de vida del paciente y la disminución en fracturas patológicas. Todo ello dentro de un esfuerzo multidisciplinario.

Los bisfosfonatos son el estándar de tratamiento para proteger al paciente con cáncer contra las MOs y los EREs en general. Los bisfosfonatos de tercera generación muestran una especial capacidad para adherirse al hueso, protegiéndolo contra

Cuadro 1.

Condición del paciente	Uso de bisfosfonatos IV (ácido zoledrónico)
Scan óseo	Hormonodependiente
Negativo*	Sí
Negativo*	No
Positivo	Sí
Positivo	No

*Si el paciente muestra pérdida ósea (en cualquier punto del tiempo), debe considerarse la administración de ácido zoledrónico u otro bisfosfonato de tercera generación.

el proceso de daño osteoclástico, osteoblastico y mixto. En pacientes con dolor, el uso de bisfosfonatos ha mostrado ser de gran utilidad disminuyéndolo de una manera significativa y disminuyendo, asimismo, la necesidad de recurrir a la radiación y al uso de analgésicos potentes.

Los bisfosfonatos de administración IV son el tratamiento estándar para pacientes con EREs asociados con cáncer de mama y MM, con el sustento de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), que recomienda al ácido zoledrónico para esta indicación. Este compuesto ha venido demostrando objetivamente ejercer un beneficio clínico significativo entre pacientes con CaP.) Fred Saad, et al. The Role of Intravenous Bisphosphonates in the Management of Prostate Cancer: Treatment Guidelines. *The American Journal of Urology Review*. February 2004, Vol. 2 No. 2 Suppl. 2:9-10). Para el Dr. Saad, el ácido zoledrónico es “el único bisfosfonato que reduce significativamente las complicaciones esqueléticas, además de ser capaz de controlar sostenidamente el dolor óseo en pacientes con CaP”...

En *The American Journal of Urology* (Feb. 2004) se presenta una revisión de expertos que orientó su esfuerzo al análisis de información publicada y no publicada sobre el desarrollo de eventos óseos asociados al CaP, con el objeto de establecer así varias recomendaciones y lineamientos para el manejo clínico de los EREs asociados con el desarrollo de cáncer de mama. La información revisada llevó a los especialistas al diseño de un algoritmo de tratamiento, el cual ha sido ya publicado también en *Prostate Cancer*, y representa los procedimientos establecidos en el Tercer Encuentro Internacional de Consulta en

CaP, que fuera copatrocinado por la Unión Internacional en Contra del Cáncer de Próstata (IUCC), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) y la Sociedad Internacional de Urología (SIU).

REFERENCIAS

1. Saad F. Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with advanced-stage prostate cancer metastatic to bone. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1(3): 145-52.
2. Lipton A, Small E, et al. The new bisphosphonate, zometa, (zoledronic acid), decreases skeletal complications. In both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002; 20(Suppl. 2): 45-54.
3. Oefelein MG, Ricchiuti V, et al. Skeletal fractures negative correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168(3): 1005-7.
4. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008-12.
5. Saad F, Gleason D, Murray R, Vennera P, et al. Long-term reduction of bone pain with zoledronic acid in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone 2003 AUA Abstract # 2.
6. Lee R, Harland SJ, Oosterlinck. Broad clinical activity of zoledronic acid in osteolytic to osteoblastic bone lesions in patients with a broad range of solid tumors.
7. Saad F, Gleason D. El ácido zoledrónico reduce significativamente las fracturas en pacientes con CP con metástasis ósea, refractaria a hormonas. Annual Meeting of the American Urology Association Orlando FL, Mayo 25, 2002, Abstract 703.
8. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J National Cancer Institute* 2002; 94(19).
9. Dumond JC, Journé F, et al. Los bisfosfonatos inducen apoptosis *in vitro* en células de cáncer de próstata. ESMO, Octubre 18-22 del 2002, Niza/Francia.

10. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S. Zoledronic acid increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer.
11. Hortobagyi GN, Theriault RL, Portes L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastasis. Protocol 19 Aredia Brest Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-91.
12. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomised, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
13. Thurman SA, Ramakrishna NR, De Weese TL. Radiation therapy for the treatment of locally advanced and metastatic prostatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 423-43.
14. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, Bestagno M, Piffanelli A. A multicentre observational study of radio-nuclide therapy in patient with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 788-98.
15. Dickie GJ, Macfarlane D. Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma. *Australia Radiol* 1999; 43: 476-9.
16. Turner SL, Gruenewald S, Spry N, Gebski V. Less pain does equal better quality of life following strontium 89 therapy for metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 297-302.
17. Brundage MD, Crook JM, Lukka H. Use of strontium 89 in endocrine refractory prostate cancer metastatic to bone. Provincial Genitourinary Cancer Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1998; 2: 79-87.
18. Windsor PM. Predictors of response to strontium 89 (Metastron) in skeletal metastases from prostate cancer: report of a single centre's 10 year experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 219-27.
19. Zyskowski A, Lamb D, Morum P, Hamilton D, Johnson C. Strontium 89 treatment for prostate cancer bone metastases: does a prostate specific antigen response predict for improved survival? *Australas Radiol* 2001; 45: 39-42.
20. Kraeber-Bodere F, Campion I, Rousseau C, Broudin S, Chatal JF, Resche I. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium 89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1487-93.
21. Akerley W, Butera J, Wehbe T, et al. A multi-institutional, concurrent chemoradiation trial of strontium 89, estramustine, and vinblastine for hormone refractory prostate carcinoma involving bone. *Cancer* 2002; 94: 1654-60.
22. Malmberg I, Persson U, Ask A, Tennvall J, Abrahamsson PA. Painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer: economic cost of strontium 89 and/or external radiotherapy. *Urology* 1997; 50: 747-53.