



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Uso profiláctico de Ácido zoledrónico en cáncer de próstata metastásico con tratamiento de deprivación hormonal: guía de manejo

Chan-Navarro CA,<sup>1</sup> Jiménez-Ríos MA,<sup>2</sup> Solares-Sánchez ME,<sup>3</sup> Trujillo C.<sup>4</sup>

### RESUMEN

Cada año, casi 700,000 hombres son diagnosticados con cáncer de próstata en el mundo, y más de 200,000 mueren por causa de la enfermedad. Los tratamientos de deprivación hormonal son efectivos para retardar la progresión de la enfermedad, pero también promueven efectos adversos en el hueso y la salud esquelética de los pacientes con cáncer de próstata, al reducir la densidad mineral ósea y la tasa normal de recambio óseo. Ahora bien, el cáncer por sí mismo causa complicaciones óseas, al verse afectado el metabolismo por la pérdida de balance de osteoclastos y osteoblastos suscitada por la enfermedad. Así, la suma de las complicaciones óseas promovidas por la enfermedad y por el tratamiento, afecta de una manera significativa la calidad de vida de los pacientes causando fracturas patológicas, discapacidad, dolor severo y mayores gastos en tratamientos. Considerando que el abordaje anti-androgénico es necesario en la terapéutica del cáncer de próstata, estas complicaciones óseas fueron históricamente aceptadas por los

### ABSTRACT

*Every year, nearly 700,000 men are diagnosed with prostate cancer worldwide and more than 200,000 of them die from this disease. Hormone deprivation therapies are effective in slowing down disease progression, but they also provoke adverse side effects in bone and skeletal health in prostate cancer patients by reducing bone mineral density and normal bone turnover rate. Cancer itself causes bone-related complications because bone metabolism is affected by osteoclast and osteoblast imbalance and impairment. Complications arising from both the disease and treatment significantly affect patient quality of life in the form of pathologic fractures, disability, severe pain and the high cost of treatment. Given the necessity of the anti-androgen approach used in prostate cancer treatment, these bone complications were routinely accepted by clinicians in the past as inevitable side effects of prostate cancer management and were treated only palliatively. Today, however, potent bisphosphonates, developed only a few years ago, are the first-line therapy for mana-*

1 Medicina Interna y Oncología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco; 2 Jefe del Departamento de Urología del Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud; 3 Urólogo Adscrito al Departamento de Urología del Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud; 4 Médico Cirujano, Posgrado en Farmacología, Ciudad de México.

Correspondencia relacionada con este artículo: Dr. Miguel Ángel Jiménez Ríos, Instituto Nacional de Cancerología 56-55-1693, e-mail: [drmajr@prodigy.net.mx](mailto:drmajr@prodigy.net.mx)

clínicos como un efecto colateral inevitable en el manejo del cáncer de próstata, tratado sólo paliativamente, hasta hace pocos años, cuando se desarrollaron bisfosfonatos potentes. En la actualidad, los bisfosfonatos son considerados como terapia de primera línea para este problema en pacientes oncológicos, y son especialmente útiles en pacientes con cáncer de próstata, en los que la pérdida de densidad mineral ósea y las complicaciones metastásicas son comunes. El presente documento busca brindar a los clínicos una visión sobre el papel del ácido zoledrónico (el bisfosfonato más potente a la fecha) dentro del abordaje terapéutico integral y actualizado del cáncer de próstata en el mundo.

**Palabras clave:** densidad mineral ósea (DMO), recambio óseo, bisfosfonatos, ácido zoledrónico.

*ging these complications in cancer patients. They are especially useful in prostate cancer treatment because these patients commonly present with bone mineral density loss and metastatic complications. This article aims to provide clinicians with an insight into the role that zoledronic acid (the most potent bisphosphonate to date) plays in the current overall therapeutic approach to prostate cancer practiced worldwide.*

**Key words:** Bone mineral density (BMD), bone replacement, bisphosphonates, zoledronic acid.

## ANTECEDENTES

Cada año, casi 700,000 hombres son diagnosticados con cáncer de próstata (CaP), y más de 200,000 de éstos mueren por la enfermedad. Si bien es cierto que los tratamientos de manipulación hormonal pueden retrasar la progresión de la enfermedad, los efectos de éstos pueden tener también acción negativa sobre la estructura ósea de los pacientes.<sup>1</sup> Al momento del diagnóstico, los pacientes con cáncer de próstata frecuentemente presentan baja densidad mineral ósea (DMO). En ellos, el tratamiento de deprivación androgénica (ADT) puede reducir aún más la integridad esquelética, incrementando el riesgo de fractura.<sup>2,3,4</sup> La terapia antiandrogénica está indicada en carcinoma de próstata metastático con el fin de prolongar el periodo libre de progresión y aumentar la tasa de supervivencia. La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es un efecto adverso muy importante del tratamiento con ADT. Varios trabajos clínicos han demostrado que las fracturas en CaP están asociadas con este tipo de tratamiento.<sup>5</sup> Un estudio demostró que el riesgo relativo de pérdida de DMO y de fracturas observado en la población de edad similar fue de 2.4 en pacientes que reciben de 12 a 36 meses de terapia antiandrogénica;

de 2.9 en pacientes con tratamiento de 36 a 60 meses, y de 3.9 en pacientes con >60 meses recibiendo ADT, comparado con un riesgo de sólo 2.0 en pacientes con CaP que no la reciben.<sup>2</sup>

De acuerdo con reportes previos sobre la importante disminución de la DMO en pacientes con tratamiento crónico antiandrogénico, el seguimiento a 12 meses de 152 pacientes en otro estudio clínico mostró en ese lapso una reducción importante de la DMO de  $2.5\% \pm 0.6\%$  en cadera y  $4.0\% \pm 1.5\%$  en columna. Los pacientes con tratamiento crónico tuvieron  $2.0\% \pm 0.6\%$  de reducción de la DMO. Los marcadores de formación y resorción ósea en pacientes con terapia aguda se elevaron después de 6 y 12 meses, comparados con otros pacientes con CaP y controles. El paciente que inicia terapia antiandrogénica incrementa de 5 a 10 veces la pérdida de DMO al compararse con pacientes que no reciben terapia antiandrogénica o con los sujetos sanos (controles), lo cual incrementa el riesgo de fractura. La máxima pérdida ósea ocurre en el primer año de iniciada la ADT.<sup>6</sup> En 174 pacientes con CaP avanzado sin tratamiento hormonal previo, los cuales fueron comparados contra 106 controles se pudo observar un puntaje T (*T-score*) significativamente más bajo que en controles ( $p < 0.05$ ), así

**Tabla 1.** Pérdida ósea durante la terapia inicial antiandrogénica en cáncer de próstata<sup>7</sup>

Estudio	Número de pacientes	Terapia hormonal	Cambio en dmo a un año	
			Cadera	Columna
Eriksson <i>et al</i>	11	Orquiectomía	-9.6%	ND
Maillefert <i>et al</i>	12	Agonistas GnRH	-3.9%	-4.6%
Daniell <i>et al</i>	26	Agonistas GnRH	-3.7%	ND
Smith <i>et al</i>	47	Agonistas GnRH	-3.3%	-1.8%
Berutti <i>et al</i>	35	Agonistas GnRH	-2.3%	-0.6%
Smith <i>et al</i>	106	Agonistas GnRH	-2.1%	-2.8%

como que el 42% de pacientes con CaP tuvieron un puntaje T menor a -2.5, y un 37% de entre -1.0 y -2.5 al momento del diagnóstico, mientras que los controles sólo tuvieron un 27% de incidencia de puntaje T menor de -2.5.<sup>7</sup>

### DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)

La disminución de la DMO es un proceso sistémico complejo que deteriora la arquitectura microscópica del tejido óseo, y que conlleva un incremento en la fragilidad de éste y el consecuente aumento de la susceptibilidad a fracturas (OMS). La disminución de la DMO es común entre hombres, aunque es una consecuencia notable de la menopausia. En los Estados Unidos, más de 2 millones de individuos sin CaP cursan con osteoporosis, y otros 12 millones de hombres están en riesgo. Se estima que los varones sufren una tercera parte del total de fracturas de cadera, mientras las mujeres cursan con los dos tercios restantes; aunque es de señalar el hecho de que la mortalidad por fractura de cadera es mayor entre varones. El alcoholismo, la terapia crónica con esteroides y el hipogonadismo son causas de primer orden para la disminución de la DMO en hombres, y producen aproximadamente el 50% de los casos de pérdida ósea. El tabaquismo, la dieta baja en calcio, la deficiencia de vitamina D y una vida sedentaria contribuyen también al riesgo de desarrollar disminución de la DMO. La terapia hormonal para CaP constituye la base del manejo médico en pacientes con CaP metastásico, localmente avanzado y recurrente, y ello promueve, como se ha señalado la pérdida de DMO más significativa (Tabla 1).<sup>8</sup>

**Tabla 2.** Densitometría ósea y riesgo de fractura<sup>9</sup>

Valor T	Riesgo de fractura
Entre +1 y -1	Normal
Entre -1 y -2.5	Doble de lo normal
Cifras < -2.5	Cuádruple de lo normal
Cifras < -2.5 más fractura relacionada con fragilidad ósea	Cada desviación estándar que disminuye la DMO, multiplica al riesgo por 2

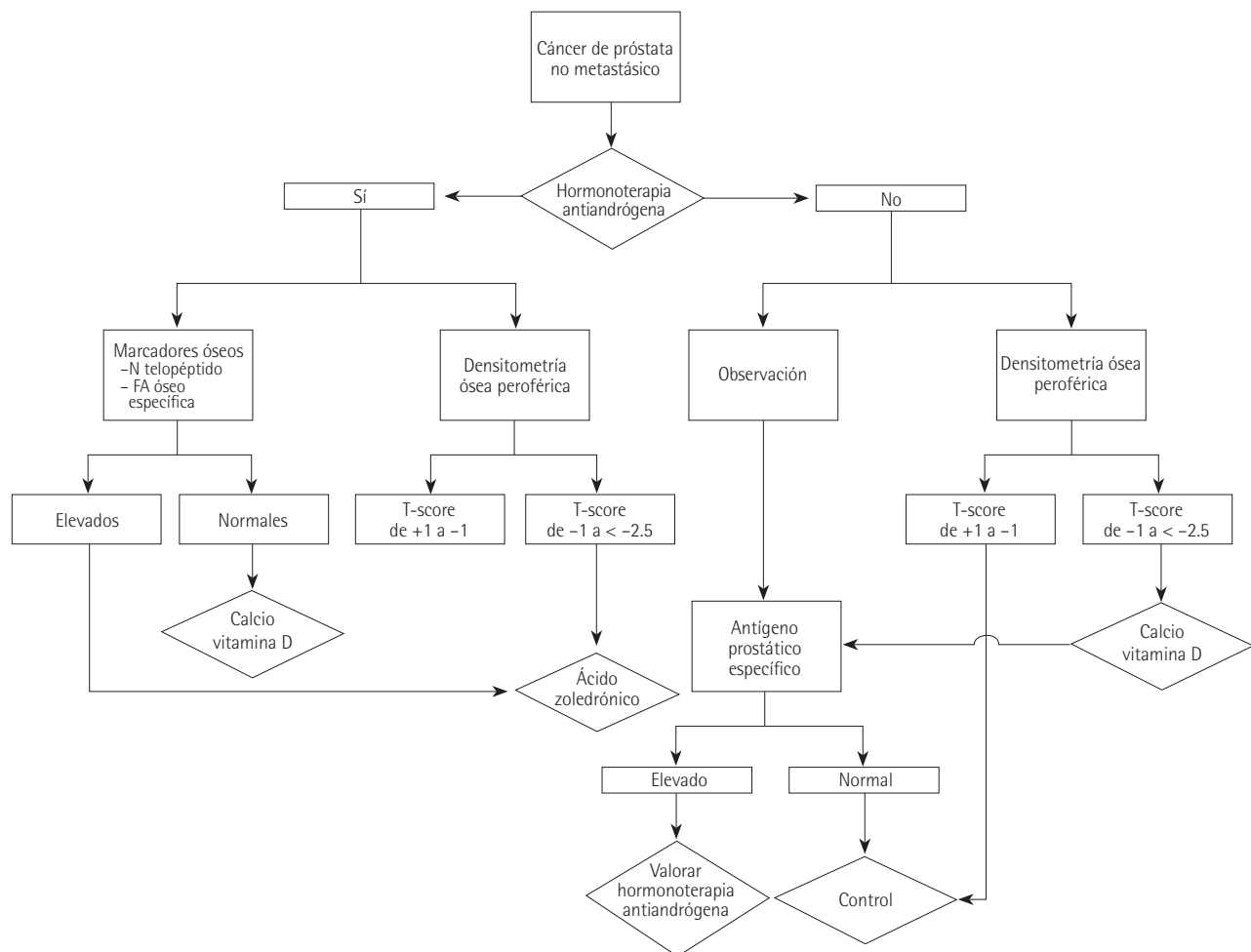
### Diagnóstico

La DMO es el parámetro más útil para el diagnóstico y seguimiento del riesgo de fracturas y el desarrollo de eventos esqueléticos. Para valorar la densidad de masa ósea se utiliza la densitometría, comparando los resultados del paciente con los de individuos sanos de 20-40 años (T-score) y con los de individuos de la misma edad (Z-score). El riesgo de fractura se analiza en la **Tabla 2**.

### Indicaciones de densitometría ósea

1. Antecedentes de fractura por fragilidad ósea después de los 45 años de edad.
2. Tratamiento prolongado con corticoides.
3. Patologías que afecten el metabolismo óseo.
4. Sospecha radiológica de disminución de masa ósea y/o deformidad vertebral.
5. Monitoreo de la masa ósea durante el tratamiento farmacológico.<sup>9</sup>

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento



**Marcadores de remodelación ósea**

Existe evidencia sólida de que se registra elevación de los marcadores de remodelación ósea –tanto de formación como de resorción– en los pacientes con cáncer de próstata que son tratados con ADT.

*Los marcadores de formación ósea incluyen:*

1. Propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1
2. Fosfatasa alcalina óseo específica
3. Osteocalcina

*Los marcadores de resorción ósea incluyen:*

1. N-telopéptido de colágeno tipo 1
2. Creatinina urinaria

Estos marcadores de formación y resorción ósea se muestran elevados en pacientes con CaP bajo administración de ADT aguda o crónica, comparados contra pacientes con CaP que no reciben terapia antiandrogénica y contra sujetos sanos (p<0.0001). La destrucción ósea y la baja DMO son los responsables del riesgo elevado de fracturas

en estos pacientes. Es importante hacer notar que el cambio porcentual en los marcadores bioquímicos de remodelación ósea está asociado con el cambio porcentual de la DMO en todos los pacientes estudiados. La tasa de pérdida ósea es máxima en el primer año de ADT, lo cual significa que las intervenciones terapéuticas en este lapso son más efectivas. Los factores no asociados con ADT que influyen en el incremento de riesgo para fracturas en pacientes con CaP tienen que ver directamente con la célula tumoral prostática metastásica, la cual lleva a la ruptura del proceso de remodelación fisiológico del hueso, a través de la estimulación anormal de osteoclastos y osteoblastos, así como por la liberación de mediadores locales (citocinas), y cuyo desenlace es la pérdida de la integridad ósea, con el consabido incremento del riesgo de fracturas.<sup>6</sup>

#### **ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)**

Es interesante señalar que los niveles de antígeno prostático específico (PSA) permanecen estables en relación con la DMO y con los marcadores de remodelación, lo que, en buena medida, sugiere que los cambios que incrementan el riesgo de fractura están más relacionados con ADT que con el cáncer de próstata en sí mismo.<sup>5</sup>

#### **RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS**

La comprensión y prevención de los efectos adversos esqueléticos de la deprivación de los andrógenos tiene una significancia clínica cada vez más importante, ya que esta modalidad de tratamiento es cada vez más utilizada en pacientes con expectativa de vida relativamente prolongada. El número necesario de pacientes a tratar para observar objetivamente el daño óseo y la ocurrencia de una fractura en el periodo de 12 a 60 meses después del diagnóstico de CaP es de 28 pacientes (IC 95% = 26-31) para ADT, y de 16 pacientes (IC 95% = 13-19) para orquiectomía.<sup>10</sup>

#### **BISFOSFONATOS**

Los bisfosfonatos son análogos de pirofosfatos que están indicados para disminuir la resorción ósea, deteniéndose así la pérdida de DMO, ya que su mecanismo de acción actúa, fundamentalmente, inhibiendo la actividad y la proliferación de

los osteoclastos. El ácido zoledrónico (AZ) es un bisfosfonato potente de administración IV que ha sido aprobado desde hace varios años para el tratamiento de la hipercalcemia maligna (HCM) asociada con neoplasias y las metástasis óseas. La intervención temprana para prevenir la pérdida ósea en pacientes con cáncer de próstata es controversial. Los valores en la densidad mineral ósea que indican que el tratamiento es apropiado, no han sido claramente definidos en hombres y esta carencia de información puede ser un obstáculo para el cuidado efectivo de los pacientes con pérdida ósea inducida por ADT. Los estudios clínicos para evitar la disminución de la masa ósea han sido dirigidos fundamentalmente a mujeres y, por lo tanto, sus resultados no reflejan la eficacia del tratamiento en hombres.<sup>11</sup>

Las opciones terapéuticas para disminución de la DMO en mujeres posmenopáusicas, entre las que se incluye a los suplementos de calcio y la vitamina D, no han sido suficientes para detener la pérdida ósea en pacientes con CaP bajo tratamiento con ADT. El alendronato es actualmente el único bisfosfonato de administración oral que ha sido aprobado para el tratamiento de la pérdida de DMO en hombres; sin embargo, su eficacia no ha sido investigada en pacientes bajo terapia de deprivación androgénica de tipo ADT. Más aún, el uso de alendronato u otros bisfosfonatos de administración oral entre los pacientes con CaP puede ser complicado por la alta sensibilidad gastrointestinal relacionada con la edad, ya que los bisfosfonatos de administración oral mostraron desde los primeros ensayos en que se valoraron ser particularmente tóxicos con el tracto GI. Etidronato – otro bisfosfonato oral – ha sido investigado en pacientes con CaP temprano, demostrando una eficacia limitada.<sup>11</sup>

En un trabajo clínico realizado con 106 pacientes con CaP, se asignaron aleatoriamente 55 pacientes para recibir ADT más AZ a razón de 4 mg IV cada 3 meses, y 51 pacientes para recibir ADT más placebo. La comparación demostró que los pacientes que recibieron AZ incrementaron la densidad mineral ósea en un 5.6%, mientras que los pacientes que no lo recibieron tuvieron una disminución de 2.2% ( $p < 0.001$ ). Recientemente, AZ ha mostrado ejercer un beneficio objetivo en pacientes con lesiones óseas de cáncer de próstata con progresión durante la administración de ADT,

ya que disminuyó la incidencia anual de complicaciones óseas en un 48%, además de que prolongó significativamente (>5 meses) la aparición del primer evento relacionado con el esqueleto cuando se comparó contra placebo, disminuyendo, además, la cuota de dolor.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

- Durante el curso de su enfermedad, los pacientes con cáncer de próstata desarrollan cambios en la función y composición corporal que impactan negativamente su calidad de vida.
- Existen estrategias terapéuticas oportunas que previenen algunos de estos cambios, como la disminución de la DMO y las complicaciones de tipo esquelético propias del tratamiento de ADT del cáncer de próstata no metastático.
- La pérdida ósea focal y generalizada ocasiona morbilidad importante durante la evolución de la enfermedad, y ésta aumenta con el tratamiento médico, en particular durante el primer año de su administración, lo que debe llevar al clínico a considerar el tratamiento oportuno.
- La densitometría ósea es el estudio ideal para identificar el riesgo de morbilidad ósea entre pacientes con CaP metastático bajo manejo con ADT.
- Los marcadores de formación y resorción ósea se encuentran elevados desde el momento del diagnóstico y se incrementan aún más con la administración de ADT.
- Los niveles de PSA son independientes de niveles de marcadores óseos.
- Los bisfosfonatos previenen la pérdida ósea en pacientes con terapia de deprivación andrógena y además son paliativos para el dolor óseo.
- Además de preservar la densidad mineral ósea y prevenir la morbilidad esquelética en pacientes con CaP tratados con bloqueo androgénico, existe evidencia preclínica que sugiere que los bisfosfonatos reducen la incidencia de metástasis óseas.
- Este potencial de los bisfosfonatos para reducir las metástasis óseas está siendo investigado en estudios clínicos realizados con pacientes de cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal y otros tumores sólidos.

- El ácido zoledrónico no sólo previene la pérdida ósea relacionada al tratamiento, sino también incrementa la DMO en hombres con cáncer de próstata metastático que reciben ADT.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0, IARC Press, Lyon. 2004.
2. Morote J, Martinez E, Trilla E, *et al.* Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol.* 2003;44 (6):661-5.
3. Wei JT, Gross M, Jaffe CA, *et al.* Androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology.* 1999; 54 (4):607-11.
4. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy x-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int.* 2003; 92(7):690-4.
5. Matthew RS, Won Chan Lee, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist and fracture risk: a claim-based cohort study of men with non-metastatic prostate cancer. *JCO*, 2005; Vol. 31, No. 31.
6. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, *et al.* Bone loss after initiation of androgen therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (12):6410-6417.
7. Guise TA, Eastha JA. Cancer treatment induced bone loss in prostate cancer: pathophysiology, preclinical findings and treatment with zoledronic acid. *Eur Urol Suppl* 3 (2004) 46-54.
8. Smith MR. Therapy insight: osteoporosis during hormone therapy for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2005; 2(12):608-15.
9. Grupo Medicina Basada en Evidencias de Galicia, España. Osteoporosis. Guías Clínicas 2003; 3(24).
10. Shanhinian VB, Kuo YF *et al.* Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005; 13:352(2):154-64.
11. Khan MA, Partin AW. Bisphosphonates in metastatic prostate cancer. *Rev Urol.* 2003 Summer;5(3):204-6.
12. Smith MR, Eastham J, Gleason DM. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169(6):2008-12.