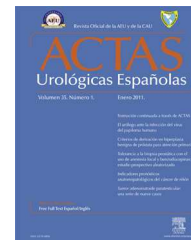


Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Salud ósea en pacientes con cáncer de próstata



B. Miñana^{a,*}, J.M. Cózar^b, A. Alcaraz^c, J. Morote^d, F.J. Gómez-Veiga^e,
E. Solsona^f, A. Rodríguez-Antolín^g y J. Carballido^h

^a Servicio de Urología, Hospital Morales Meseguer, Universidad Católica San Antonio, UCAM, Murcia, España

^b Servicio de Urología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Servicio de Urología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^d Servicio de Urología, Hospital Vall de Hebrón, Barcelona, España

^e Servicio de Urología, CHUAC, A Coruña, España

^f Servicio de Urología, IVO, Valencia, España

^g Servicio de Urología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^h Servicio de Urología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

Recibido el 17 de marzo de 2014; aceptado el 5 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 14 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Castración;
Metástasis ósea;
Fractura;
Osteoporosis;
Osteopenia;
Bifosfonatos;
Anticuerpo
monoclonal

Resumen

Contexto: La salud ósea se ve comprometida en los pacientes con cáncer de próstata por la avanzada edad media al diagnóstico, los tratamientos de supresión androgénica y el desarrollo de metástasis óseas. Revisamos la literatura con la finalidad de actualizar el estado del arte sobre su incidencia, prevención y manejo.

Adquisición de la evidencia: Realizamos una revisión de la literatura sobre afectación ósea en los pacientes con cáncer de próstata en diferentes contextos clínicos.

Síntesis de la evidencia: Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata experimentan una disminución de la densidad mineral ósea mayor que varones de la misma edad antes de iniciar el tratamiento. La supresión androgénica provoca una pérdida de masa ósea más intensa durante el primer año de tratamiento, y parece ralentizarse a partir de entonces, persistiendo a largo plazo. Conocer del punto de partida y de la dinámica de la pérdida de masa ósea es importante para prevenir su progresión. Los eventos relacionados con el esqueleto ejercen gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, y tanto el denosumab como el ácido zoledrónico han demostrado ser eficaces en su reducción.

Conclusiones: La prevención y el manejo de la afectación ósea en pacientes con cáncer de próstata es determinante para su calidad de vida y exige un abordaje individualizado. Antes de iniciar una supresión androgénica prolongada debe valorarse la situación de riesgo basal del hueso para adoptar las medidas protectoras apropiadas. En aquellos con metástasis debe considerarse precozmente el inicio de terapias que disminuyan el riesgo de eventos óseos.

© 2014 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bernardino.minana@gmail.com (B. Miñana).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Castration;
Bone metastases;
Fracture;
Osteoporosis;
Osteopenia;
Bisphosphonates;
Monoclonal antibody

Bone health in patients with prostate cancer**Abstract**

Context: In patients with prostate cancer, bone health is compromised by advanced age at diagnosis, androgen suppression treatments and the development of bone metastases. In this paper the medical literature is reviewed in order to update the state of the art on their incidence, prevention and management.

Evidence acquisition: A literature review about bone involvement in patients with prostate cancer in different clinical settings is performed.

Synthesis of the evidence: Decreased bone mineral density is higher in patients diagnosed of prostate cancer before starting treatment than in healthy men with the same age. During the first year of treatment, a severe loss bone density is reported due to androgen suppression therapy. From then on, loss bone density seems to slow down, persisting at long-term. It is important to know the starting point and the dynamics of loss bone in order to prevent its progression. The skeletal events have an important impact on quality of life in patients with prostate cancer. Both Denosumab and Zoledronic Acid have proven effective in reducing loss bone.

Conclusions: The prevention and management of bone involvement in patients with prostate cancer is critical to quality of life in these patients and requires an individualized approach. Before starting a prolonged androgen deprivation, baseline risk of fracture should be evaluated in order to adopt the proper protective measures. In patients with metastases, early treatments reducing the risk of bone events should be taken into account.

© 2014 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Contexto

El cáncer de próstata (CP) es el más frecuente en el varón y representa una de las neoplasias más prevalentes en el mundo occidental. Según datos de GLOBOCAN en Europa occidental la incidencia y la mortalidad estimadas para el año 2008 fueron 94 casos nuevos y 12 muertes por cada 100.000 varones-año¹. Los datos del registro español 2010, sobre una muestra del 21% de la población, arrojan una tasa de incidencia estimada de 82,27 por 100.000 varones. Aunque alrededor del 4% de los pacientes con CP tienen metástasis al diagnóstico, cerca del 40% serán susceptibles de someterse a un tratamiento de supresión androgénica (SA) por la propia presencia de metástasis, como terapia concomitante a radioterapia o complementando a tratamientos radicales previos tras recidivas bioquímicas².

La localización metastásica más frecuente del CP es el hueso, que se ve comprometido en más del 80% de casos metastásicos³. Las principales complicaciones de estas metástasis (dolor, compresión medular, fracturas) añaden gran morbilidad y reducción significativa de la calidad de vida.

El importante número de pacientes que serán sometidos a una SA prolongada, la avanzada edad promedio, ya de por sí factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia u osteoporosis, y la afectación metastásica son los determinantes de que el cuidado de la salud ósea resulte crucial en el manejo global de estos pacientes.

Adquisición de la evidencia

Realizamos una revisión de la literatura no estructurada de aquellos artículos relevantes publicados relativos a la salud

ósea de pacientes con CP desde una perspectiva global. Para ello, se ha analizado su impacto en las diferentes situaciones en que se encuentra comprometida: al diagnóstico, dada la avanzada edad media, como consecuencia de la SA y en situación de metástasis óseas.

Síntesis de la evidencia**Hipogonadismo y osteoporosis**

En los adultos el hueso sano está constantemente en proceso de remodelación, con equilibrio entre resorción y formación de hueso, mediado por la acción de osteoblastos y osteoclastos, así como de numerosas hormonas, niveles de calcio, vitamina D, factores de crecimiento y citoquinas, entre otros. Los estrógenos parecen ser la hormona esteroidea determinante en el proceso de regulación de la resorción ósea⁴. La testosterona que llega al hueso es transformada en estrógenos por aromatasas. Por consiguiente, los varones hipogonádicos, de cualquier origen, muestran una marcada deficiencia de estrógenos, provocando un desbalance en la remodelación ósea⁵.

La deficiencia de estrógenos induce la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF, IL 6 y la estimulación del sistema RNK y RNKL, ligandinas de membrana que activan la proliferación y diferenciación de osteoclastos a partir de sus células precursoras en la médula ósea⁶. Simultáneamente, el déficit estrogénico bloquea la transcripción de factores de crecimiento de osteoblastos, lo cual lleva a la disminución de su actividad y aumento de su apoptosis.

Estos hechos condicionan un predominio de la resorción ósea, que se traduce en una disminución de la densidad

mineral ósea que incrementa el riesgo de fracturas significativamente.

Osteoporosis asociada al cáncer de próstata

La morbilidad ósea de los pacientes con CP es significativa y está relacionada con razones de índole epidemiológica, como la edad, el hipogonadismo secundario a la SA y la aparición de metástasis óseas.

Los pacientes diagnosticados de CP tienen una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) mayor a la observada en otros varones de la misma edad antes de iniciar cualquier tratamiento. Se ha constatado la presencia de osteopenia entre el 30-40%, osteoporosis en el 5-10% y antecedentes de fracturas ya en el 9%⁷.

Además, el tratamiento con SA incrementa la resorción ósea, reduce la DMO e incrementa el riesgo de fractura en el varón con CP, lo que puede suponer una causa importante de morbilidad^{8,9}. Se estima que uno de cada 4 varones con CP mayores de 50 años en tratamiento hormonal presentará un evento esquelético, entendido como la aparición de fracturas, necesidad de cirugía o radioterapia o compresión medular¹⁰. La tasa de fracturas por osteoporosis atribuidas a la SA en pacientes con CP se sitúa entre el 5 y el 40%, dependiendo de la duración de la terapia supresora y del tiempo de seguimiento de los enfermos.

Relevancia clínica de la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata

La complicación más grave de la osteoporosis es la fractura de cadera, ya que se acompaña de una morbilidad importante. Solo el 41% de los hombres que sobreviven a una fractura de cadera recupera su nivel previo de vitalidad y el 79% requiere algún tipo de cuidados sanitarios un año más tarde. La tasa de mortalidad al mes de la fractura de cadera es del 16%, 4 veces superior a la descrita en las mujeres, y uno de cada 3 varones muere durante el primer año. Oefeleinet et al. detectaron una asociación negativa entre la fractura esquelética y la supervivencia global en un grupo de 192 pacientes con CP sometidos a SA¹¹.

Cuantificación de la pérdida de masa ósea y riesgo de fractura

Antes de iniciar un tratamiento de SA la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) americana recomienda evaluar el estado óseo mediante una densitometría ósea y constatar los antecedentes de fracturas de fémur o vertebrales¹².

Las localizaciones en las que, por tener mayor proporción de hueso trabecular, debe evaluarse la DMO son los cuerpos vertebrales, el cuello femoral y el tercio distal del radio.

Aunque en la actualidad se dispone de varios métodos para determinar la DMO, la absorciometría de doble energía de rayos X (DXA) es la prueba más precisa y específica de localización, considerándose el estándar, con una sensibilidad y especificidad del 96%.

Se denomina osteoporosis a la alteración esquelética caracterizada por la reducción de la resistencia ósea que incrementa el riesgo de fractura. La resistencia ósea depende de la DMO y de la calidad del hueso. La osteoporosis

se produce por 3 diferentes mecanismos: imposibilidad para adquirir una masa mineral adecuada, resorción ósea excesiva o formación ósea alterada.

Los resultados de la densitometría ósea se valoran por el *T score*, que representa el número de desviaciones estándar en el que la DMO estimada del paciente se desvía de la media de individuos sanos de la misma edad. Según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un valor de -1 desviación estándar es considerada normal, aunque supone un 10 a 12% de pérdida de masa ósea en comparación con la población sana, con un riesgo de 1,5 a 2 veces mayor de fractura. Una *T score* de -1 a $-2,5$ define la osteopenia, un *T score* menor o igual de $-2,5$ es diagnóstico de osteoporosis, mientras que la presencia de una fractura define la osteoporosis severa¹³.

Características de la pérdida de masa ósea en pacientes sometidos a supresión androgénica

La SA mediante castración, química o quirúrgica, provoca una brusca caída en los niveles séricos de testosterona y estradiol⁸. Este nuevo escenario hormonal repercute intensamente en la remodelación ósea, de manera que se produce una pérdida de masa ósea durante el primer año de tratamiento de alrededor del 5%¹⁴. Se trata de una pérdida de masa ósea importante, ya que los varones adultos sanos pierden anualmente alrededor de un 0,5% y las mujeres posmenopáusicas lo hacen entre el 1 y 2%, en función de su edad¹⁵. De hecho, solo en 2 situaciones se supera la pérdida de masa ósea inducida por castración: en pacientes posmenopáusicas tratadas simultáneamente con inhibidores de la aromataza y análogos de la LHRH donde se pierde un 7,4% y en mujeres con menopausia prematura inducida por quimioterapia donde la pérdida de masa ósea es del 7,7%¹⁶ (fig. 1).

Solamente un estudio longitudinal ha analizado la dinámica de pérdida de masa ósea en pacientes castrados en función del tiempo durante los 2 primeros años¹⁷. En este estudio se puso de manifiesto que la mayor pérdida se produce en el primer año de tratamiento, disminuyendo su intensidad durante el segundo año en todas las localizaciones del esqueleto (fig. 2).

Un estudio transversal analizó la prevalencia de osteoporosis a lo largo de 10 años de SA y puso de manifiesto que la tasa de osteoporosis antes de iniciar la SA fue del 35% y se incrementó hasta el 80% a los 10 años de tratamiento¹⁸. Esto sugiere que aunque se ralentice la pérdida de masa ósea a partir del segundo año, la pérdida persiste por lo menos hasta el décimo año.

El conocimiento del punto de partida y de la dinámica de la pérdida de masa ósea en pacientes con CP tiene trascendencia clínica, ya que implica la necesidad de evaluar el estado de la DMO antes de iniciar la SA e implementar medidas preventivas, especialmente durante el primer año de tratamiento.

Prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea durante la supresión androgénica

La NOF recomienda unas normas de estilo de vida y dietéticas a los pacientes con riesgo de fractura por pérdida de masa ósea¹² (tabla 1). Debe resaltarse que las

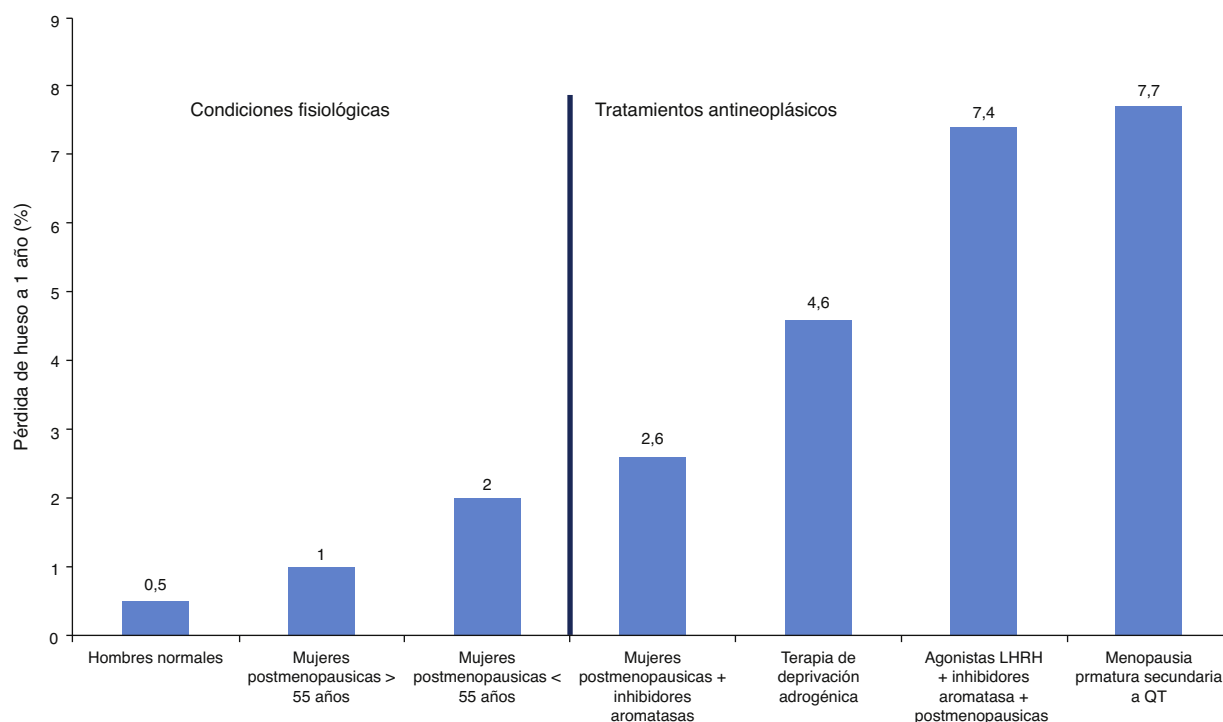


Figura 1 Pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento de supresión androgénica en relación con otras condiciones fisiológicas y patológicas.

recomendaciones de ingesta diaria de calcio y vitamina D no son cubiertas en una proporción elevada de pacientes con CP sometidos a SA¹⁹.

Una vez evaluada la situación de la DMO del paciente concreto, la indicación de tratamiento antirresortivo se establecería en cualquiera con antecedentes de fractura,

presencia de osteoporosis en la densitometría ósea o de osteopenia asociada a un riesgo a 10 años de fractura de cadera superior al 3% y de fractura mayor osteoporótica superior al 20% (fig. 3; tabla 2).

En el caso específico de pacientes candidatos a recibir SA recomendaríamos valorar alternativas a la castración, como

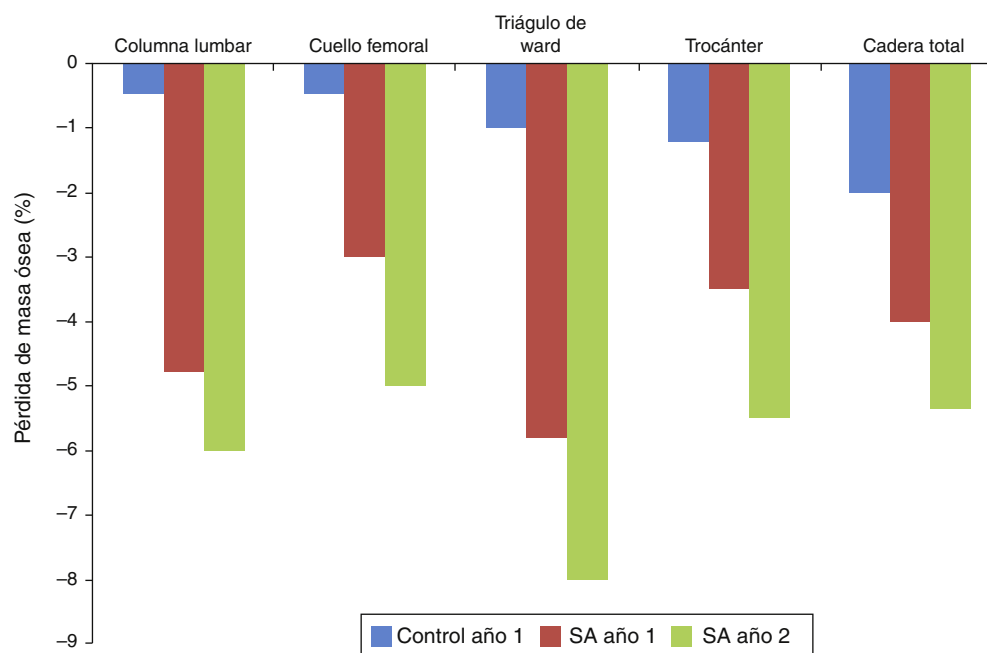


Figura 2 Pérdida de masa ósea durante el primer año de supresión androgénica.

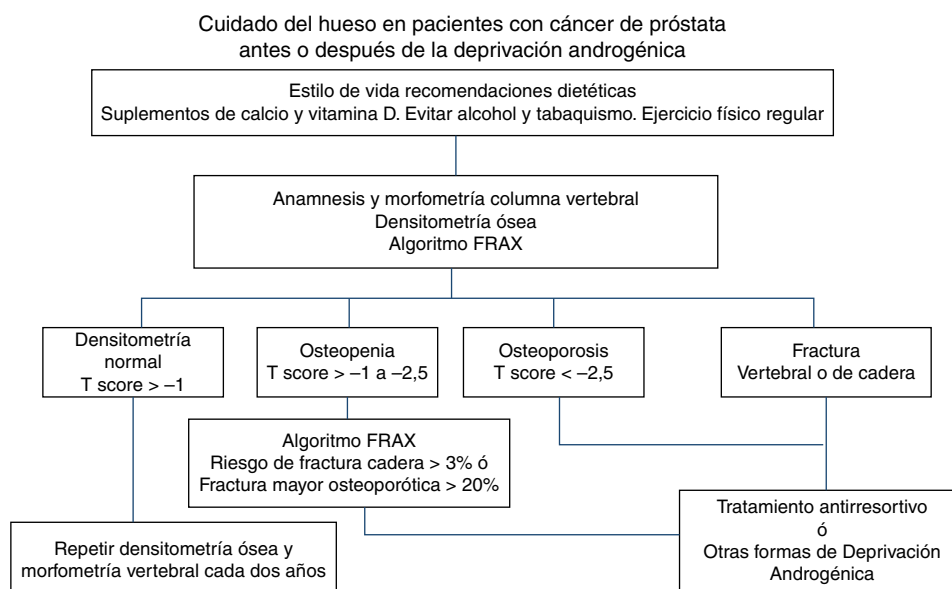


Figura 3 Algoritmo de recomendaciones de tratamiento antirresortivo en pacientes sometidos a supresión androgénica.

Tabla 1 Medidas higiénico-dietéticas recomendadas en pacientes sometidos a supresión androgénica

Hábitos dietéticos saludables y suplementos de calcio y vitamina D que garanticen una ingesta diaria de calcio superior a 1.200 mg y de vitamina D entre 800 y 1.000 UI*
Supresión de tabaco y alcohol
Ejercicio mantenido y no agresivo
Considerar formas de supresión androgénica que no reducen la masa ósea o al menos la minimizan: monoterapia con antiandrógenos, supresión androgénica intermitente

Tabla 2 Recomendaciones de tratamiento antirresortivo óseo en pacientes tratados con supresión androgénica

Antecedentes de fractura de cadera o cuerpo vertebral
Osteoporosis (T score $\leq -2,5$ o inferior) en columna lumbar o cuello femoral
Osteopenia (T score $-1,0$ a $-2,5$) en columna lumbar o cuello femoral, asociada a un incremento del riesgo de fractura estimado mediante el algoritmo FRAX:
Probabilidad de fractura de cuello femoral a 10 años superior al 3%
Probabilidad de fractura mayor osteoporótica a 10 años superior al 20%

la monoterapia con antiandrógenos o la SA intermitente, que son formas de hormonoterapia que no inducen pérdida de masa ósea o lo hacen con menor intensidad^{20,21}.

El tratamiento farmacológico con antirresortivos ha sido poco estudiado en pacientes con CP sometidos a ADT. Actualmente, solo denosumab (60 mg subcutáneo/6 meses) está aceptado como tratamiento preventivo de las fracturas asociadas al tratamiento con SA en pacientes con CP y riesgo aumentado de fractura. Es un anticuerpo monoclonal completamente humano con una elevada afinidad y especificidad por el RANK-L, que actúa neutralizando su actividad. Su administración ha demostrado frente a placebo un

incremento de la DMO de alrededor del 6% y una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 60%⁹.

Toremifeno (80 mg oral/día) en pacientes con CP sometidos a SA y riesgo elevado de fracturas ha demostrado también incrementar la DMO con una reducción del riesgo de fracturas del 50%. No obstante, siendo un evento raro (2,6%), incrementa al doble el riesgo de fenómenos tromboembólicos¹⁰.

Otros principios activos, como el ácido zoledrónico intravenoso (4 mg IV/3 meses o anual) o el alendronato (70 mg oral/semanal), han mostrado eficacia en la reducción de la pérdida de densidad ósea, aunque no están aprobados con esa indicación.

Prevención de las metástasis óseas del cáncer de próstata

Dada la predilección de las metástasis del CP por el tejido óseo y ciertos resultados favorables observados a nivel preclínico, se está investigando el efecto antitumoral y antimetastásico de diversos agentes dirigidos al hueso en pacientes no metastásicos, bien como monoterapia bien en combinación con otros agentes, con la finalidad de retrasar la progresión de la enfermedad²².

Debido al papel clave de RANKL en la fisiopatología de las metástasis óseas del CP, denosumab también se ha estudiado con esa finalidad²³. Un ensayo fase III que aleatorizó entre denosumab y placebo a 1.432 pacientes con tumores resistentes a la castración y alto riesgo de metástasis óseas (PSA ≥ 8 , tiempo de doblaje de PSA ≤ 10 meses, o ambos) evidenció que denosumab consiguió alargar significativamente el intervalo libre de metástasis óseas (mediana 29,5 frente a 25,2 meses; riesgo relativo: 0,85, IC 95% [0,73-0,98]; $p=0,032$), siendo el beneficio particularmente relevante en el subgrupo de pacientes con tiempo de doblaje de PSA < 6 meses^{24,25}. Se notificaron metástasis óseas sintomáticas en el 10% de pacientes con denosumab frente al 13% en los tratados con placebo ($p=0,03$) y la super-

vivencia fue comparable. Los efectos secundarios fueron similares en los 2 grupos, excepto por lo que respecta a la osteonecrosis mandibular y a la hipocalcemia, que se observaron más frecuentemente en el grupo con denosumab (5 y 2% respectivamente) que en el grupo con placebo (0% y < 1% respectivamente)²⁴.

No parece que la evidencia sea de suficiente entidad para poder recomendar un tratamiento preventivo.

Tratamiento de las metástasis óseas

Al igual que en cualquier otra neoplasia con afectación ósea secundaria, la paliación de síntomas y el mantenimiento de la mejor calidad de vida posible son los objetivos principales del tratamiento. Dolor, impotencia funcional por fractura y afectación compresiva medular son complicaciones graves, con una respuesta terapéutica generalmente agradecida a la SA en pacientes no tratados previamente. Desafortunadamente, las mismas complicaciones acompañan al enfermo en su última etapa de resistencia a la castración, donde las metástasis óseas van a condicionar la calidad de vida. En esta fase de la enfermedad la implicación de un equipo multidisciplinar que incluya radioterapeutas, cirujanos ortopédicos, neurocirujanos, rehabilitadores, especialistas en medicina nuclear, psicólogos, especialistas en dolor y enfermería entrenada de soporte, ayudarán al paciente a minimizar el deterioro de su calidad de vida.

Las opciones terapéuticas aprobadas para el tratamiento de las metástasis óseas del CP son las siguientes:

Hormonoterapia y quimioterapia

La SA, en cualquiera de sus modalidades, es el estándar de tratamiento inicial del CP con metástasis óseas sintomáticas con una respuesta positiva, a nivel radiológico y clínico, en más del 80% de los casos²⁶. Abiraterona asociada a prednisona, en pacientes resistentes a la castración (CPRC) metastásicos oligosintomáticos antes de quimioterapia, ha demostrado beneficio en supervivencia y progresión radiológica frente a la combinación placebo-prednisona en el estudio fase III COU-AA-302²⁷. En el citado estudio el 83% de los pacientes presentaban enfermedad ósea, el 47% de

los mismos con más de 10 depósitos captantes. Abiraterona demostró reducción de la progresión radiológica con un incremento significativo del tiempo hasta el inicio de opiáceos para el control del dolor respecto al otro brazo (HR=0,69)²⁷.

Igualmente, en CPRC abiraterona (estudio fase III COU-AA-301) demostró superioridad en términos de supervivencia global y progresión radiológica de la enfermedad respecto a placebo en pacientes con una afectación metastásica ósea en el 90% de los casos y una media de 3,0 puntos (0-10) en la escala BPI-SF²⁸.

Por su parte, enzalutamida (MDV-3100), comparado con placebo en pacientes con CPRC metastásico tras progresión a docetaxel, también ha demostrado retraso hasta el primer ERE de 3,4 meses con una reducción del riesgo del 31%²⁹.

Quimioterapia

Docetaxel y cabazitaxel, en pacientes con CPRC, son los únicos quimioterápicos que han demostrado un incremento significativo de la supervivencia global, pero no en relación con la disminución del dolor o al tiempo a la progresión del dolor óseo.

Bifosfonatos

El ácido zoledrónico (4 mg IV/3-4 semanas), complementado con calcio y vitamina D para la prevención de eventos óseos, incluyendo fracturas, compresión medular, cirugía y radioterapia, está aprobado en EE. UU. para el tratamiento del CPRC con metástasis óseas³⁰. En Europa la aprobación de la EMA incluye a todos los pacientes con metástasis óseas, independientemente de su estado hormonal. Deben considerarse beneficios y riesgos, especialmente respecto a la aparición de osteonecrosis mandibular²⁸. En relación con el control del dolor óseo ha demostrado un beneficio mantenido con mejoría significativa en los parámetros de dolor en reposo, en movimiento y respecto a la movilidad funcional^{31,32}.

Anticuerpos monoclonales

Denosumab (120 mg subcutáneos/4 semanas) ha demostrado ser superior al ácido zoledrónico, siendo aprobado por la EMA y FDA para la prevención de eventos esqueléticos

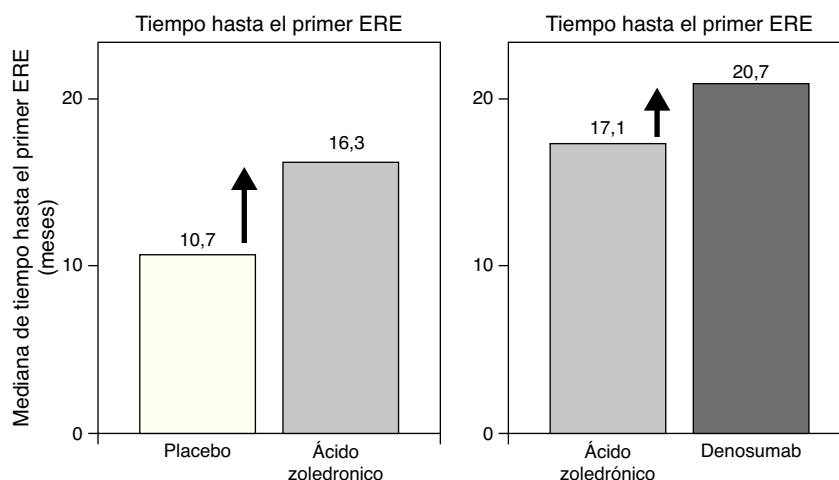


Figura 4 Prevención de eventos relacionados con el esqueleto.

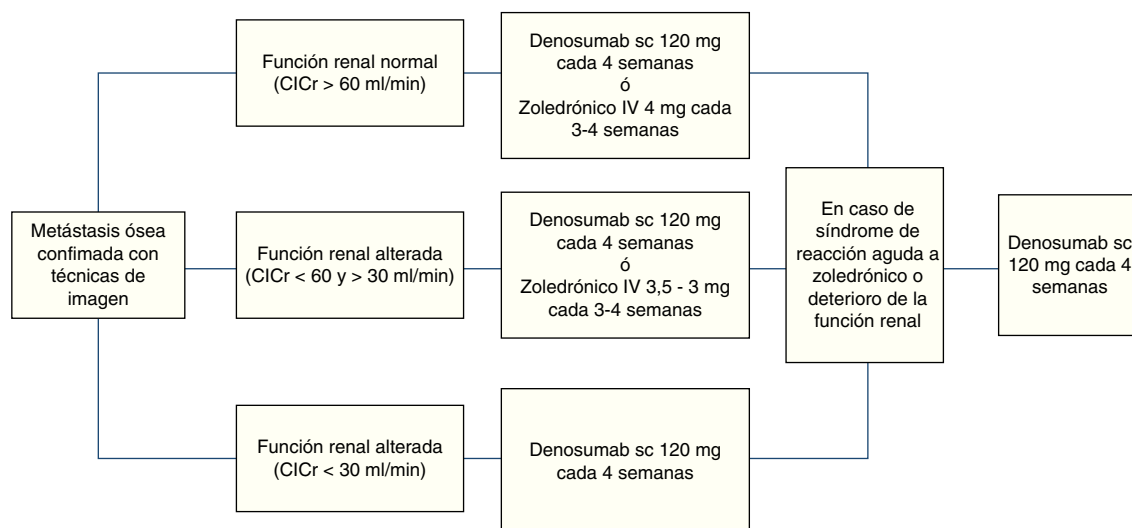


Figura 5 Algoritmo terapéutico para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de próstata.

en pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas³³. Igualmente, debe complementarse con aportes de calcio y vitamina D y debe considerarse el riesgo de osteonecrosis mandibular²⁶.

Los pacientes con metástasis óseas deben seguir tratamiento con antirresortivos, ácido zoledrónico o denosumab, según el perfil de riesgo individual, para disminuir la probabilidad de desarrollar eventos óseos, tanto más precoz cuanto mayor sea el dolor, la extensión de la enfermedad o la presencia de osteopenia u osteoporosis (figs. 4 y 5).

Radiofármacos

El empleo de radiofármacos intravenosos ha demostrado utilidad clínica en el manejo de los pacientes con metástasis múltiples dolorosas y con dolor persistente a pesar del tratamiento con radioterapia, siendo recomendable su utilización antes de que el dolor sea intratable. Agentes como samario-153, estroncio-89, renio-186 y radio-223 son capaces de fijarse a áreas de actividad osteoblástica irradiando células tumorales adyacentes y células secretoras de citoquinas mediadoras del dolor óseo con respuesta antiálgica variable. La mielosupresión es su efecto tóxico más importante, más prominente con estroncio que con samario. El radio-223 es un emisor de partículas alfa que ha demostrado beneficio de supervivencia y retraso en la aparición de eventos óseos en CPRC³⁴.

En este momento el papel de los radiofármacos, a expensas de determinar qué pacientes y en qué momento pueden beneficiarse del tratamiento con radio-223, debería limitarse a las metástasis óseas extensas dolorosas.

Radioterapia externa

La radioterapia en las metástasis óseas conduce a la disminución del dolor y del consumo de analgésicos, a la mejoría funcional y a la disminución del riesgo de fractura en huesos de carga³⁵. Cuando el dolor está limitado a una o limitadas localizaciones, la radioterapia de campo local puede conseguir un alivio del dolor en el 80-90% de los pacientes con respuesta completa en un 50-60%³⁶. Múltiples ensayos aleatorizados han comparado el tratamiento fraccionado con esquemas de una sola sesión. Las guías de ASTRO

encuentran alivio sintomático similar y mejor relación coste-efectividad con una dosis única de 8Gy comparado con esquemas fraccionados³⁶.

Es recomendable el tratamiento precoz en casos de dolor moderado o severo mediante esquemas hipofraccionados en una sola sesión.

Analgésicos

El manejo farmacológico en el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas sigue las recomendaciones de escalonamiento progresivo de la OMS con una primera etapa que incluye paracetamol, AAS y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), un segundo escalón que incluye opioides menores (codeína, tramadol), asociados o no a los AINE, y una tercera etapa donde tienen cabida los opioides mayores (morfina, fentanilo), generalmente con fármacos no opiáceos.

Cirugía

Sus objetivos son la paliación del dolor y la preservación o restauración funcional. Múltiples procedimientos se han descrito para manejar el dolor crónico nociceptivo y neuropático, resolver o prevenir las fracturas patológicas, así como la compresión medular, complicación que ocasiona dolor y pérdida potencialmente irreversible de las funciones neurológicas. Incluyen desde técnicas mínimamente invasivas como radiofrecuencia, crioterapia o vertebroplastias a cirugías más complejas exérgicas. La cirugía descompresiva y de estabilización, seguida de radioterapia, queda como principal indicación en pacientes con fracturas patológicas inestables, limitada carga tumoral y favorable pronóstico³⁷.

Conclusiones

La prevención y el manejo de la afectación ósea en pacientes con CP es un reto exigente que requiere un abordaje individualizado. En aquellos en los que se considere iniciar una SA prolongada es obligatorio establecer la situación de riesgo basal del hueso para, junto a medidas de prevención general, introducir terapias antirresortivas en aquellos con alto riesgo de desarrollar fracturas. El tratamiento del

paciente metastásico debe ser multidisciplinar y considerar precozmente, junto al tratamiento de base hormonal o quimioterápico, el inicio de tratamientos que disminuyan el riesgo de eventos óseos.

Financiación

Los costes relacionados con las reuniones necesarias para el consenso fueron financiadas por AMGEN, que en ningún momento participó en las deliberaciones, elaboración del manuscrito y correcciones finales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008. Globocan 2008 [Acceso 29 Dic 2011]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
2. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. National prostate cancer registry 2010 in Spain. *Actas Urol Esp.* 2013;37:12–9.
3. Buijs JT, van der Pluijm G. Osteotropic cancers: From primary tumor to bone. *Cancer Lett.* 2009;273:177–93.
4. Riggs BL, Khosla S, Melton 3rd LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23:279–302.
5. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001;142:5050–5.
6. Eastham JA. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2007;177:17–24.
7. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, Schoenfeld D, Kantoff PW, Finkelstein JS. Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2238–45.
8. Morote J, Planas J. Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation. *Actas Urol Esp.* 2011;35:232–9.
9. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al., Denosumab HALT prostate cancer study group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745–55.
10. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, Sieber PR, Malkowicz SB, Rodriguez D, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2010;184:1316–21.
11. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002;168:1005–7.
12. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
13. NIH. Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and, therapy. *JAMA.* 2001;285:785–95.
14. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol.* 1999;161:1219–22.
15. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: What do we really know? *Nat Clin Pract Urol.* 2008;5:24–34.
16. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, K  ssmann H, Piswanger-S  lkner JC, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol.* 2008;9:840–9.
17. Morote J, Orsola A, Abascal JM, Planas J, Trilla E, Raventos CX, et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol.* 2006;175:1679–83.
18. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2007;69:500–4.
19. Planas J, Morote J, Orsola A, Salvador C, Trilla E, Cecchini L, et al. The relationship between daily calcium intake and bone mineral density in men with prostate cancer. *BJU Int.* 2007;99:812–5.
20. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology.* 2004;64:1182–6.
21. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: Effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol.* 2004;22:2546–53.
22. Gomez-Veiga F, Ponce-Reixa J, Martinez-Breijo S, Planas J, Morote J. Advances in prevention and treatment of bone metastases in prostate cancer. Role of RANK/RANKL inhibition. *Actas Urol Esp.* 2013;37:292–304.
23. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med.* 2006;12:17–25.
24. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: Results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379:39–46.
25. Smith MR, Saad F, Shore ND, Oudard S, Miller K, Tombal B, et al. Effect of denosumab on prolonging bone-metastasis-free survival (BMFS) in men with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) presenting with aggressive PSA kinetics. *J Clin Oncol.* 2012;30 Suppl 5. Abstr 6.
26. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59:572–83.
27. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Análisis intermedio de los resultados del COU-AA-302, un estudio fase 3, aleatorizado, de acetato de abiraterona en pacientes quimion  ve con cáncer de próstata metastásico resistente a castración. ASCO 2012; Abstract LBA4518.
28. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al., COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995–2005.
29. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al., AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187–97.
30. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al., Zoledronic acid prostate cancer study group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1458–68.
31. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Saad F. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:986–9.
32. Cózar JM, Carballido J, Luque P, Tabernero AG, Barreiro A, Sánchez E, et al. Effectiveness and tolerability of zoledronic acid

- in the treatment of metastatic prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2008;32:492–501.
33. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813–22.
34. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: A potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res.* 2013;5:1–14.
35. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:1423–36.
36. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al., American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: An ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:965–76.
37. Yu HH, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. *Cancer Control.* 2012;19:84–91.