



ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR LA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

TESIS DOCTORAL
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



*Directores: Prof. Juan Morote Robles
Prof. Antoni Gelabert i Mas*

Doctorando: Jose María Abascal Junquera

Barcelona, 2008

El **Dr. Juan Morote Robles**, profesor titular del Departamento Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona y el **Dr. Antoni Gelabert Mas**, Catedrático de Urología de la Universidad Autónoma de Barcelona,

Certifican que,

La tesis doctoral titulada **“ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR LA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA”**, realizada por **Jose María Abascal Junquera**, se ha desarrollado bajo nuestra dirección y reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante el tribunal correspondiente, para optar al título de Doctor.

Barcelona, marzo de 2008

Dr. Juan Morote Robles

Dr. Antoni Gelabert Mas



TESIS DOCTORAL
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TITULO: "ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR LA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA".

DOCTORANDO: JOSE MARÍA ABASCAL JUNQUERA

DIRECTORES: JUAN MOROTE ROBLES

ANTONI GELABERT MAS

TRIBUNAL: PRESIDENTE D. MANEL ARMENGOL CARRASCO

SECRETARIO D. JOSE PLACER SANTOS

VOCAL 1º D. ENRIQUE TRILLA HERRERA

VOCAL 2º D. JOSE IGNACIO IDOIPE TOMAS

VOCAL 3º D. GLORIA ENCABO DURO

SUPLENTES D. CARLES RAVENTOS BUSQUETS

D. JOSEP COMET BATTLE

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Morote por su constante apoyo, ejemplo diario de trabajo. Por inculcarme su forma de hacer. Para mí, el modelo a seguir de cirujano-científico.
- Al Dr. Gelabert por sus consejos y por su tiempo para poder presentar este trabajo.
- A todo el servicio de Urología del hospital Valle Hebron por darme la oportunidad de formarme como especialista y también un poco más como persona. A todo el “staff” por su paciencia, trabajo, confianza y dedicación hacia todos los residentes; de todos he aprendido mucho.
- Al Dr. Enrique Trilla, tutor y referencia constante durante toda la residencia; gracias, simplemente por estar siempre ahí.
- A todos mis compañeros de residencia: Aurelio, Yousseff, Francesc, Salva, Raúl y Cristóbal, Ana y Carlos, Esther y Joan, Carme y Carlos, por su paciencia, ayuda y compañerismo .
- A todo el servicio de Urología de la Clínica Platón, por su trato y apoyo en todo momento, y en especial, al Dr Bucar por brindarme una oportunidad.
- A todo el servicio de Urología del Hospital Central de Asturias por su acogida en estos primeros meses de trabajo. En especial a su jefe, por su dedicación, apoyo, ejemplo de entrega y espíritu de lucha. Por todo.
- A la Dra. A Celma por aguantarme dentro y fuera del trabajo, mi soporte vital.
- A todos los pacientes, piezas fundamentales de cualquier estudio.

¡Gracias!

INDICE

Nº Página ()

- **INDICE DE ABREVIATURAS** (V)
- **INDICE DE FIGURAS Y TABLAS** (VI-VII)
- **INTRODUCCIÓN** (2)

1. CÁNCER DE PRÓSTATA (2)

- 1.1. Epidemiología (2)
- 1.2. Diagnóstico (6)
- 1.3. Estadiaje (9)
- 1.4. Tratamiento (12):
 - 1.4.1. CAP organoconfinado (12)
 - 1.4.2. CAP localmente avanzado (13)
 - 1.4.3. CAP metastásico (14)
 - 1.4.3.a Tratamiento hormonal (14)
 - 1.4.3.b Hormonorresistencia (18)
- 1.5. Seguimiento (21)
 - 1.5.1. Tras tratamiento curativo (21)
 - 1.5.2. Tras tratamiento hormonal (22)
- 1.6. Importancia del tratamiento hormonal (24)

2. OSTEOPOROSIS (26)

- 2.1. Definición (26)
- 2.2. Epidemiología (28)
- 2.3. Fisiopatología (30)
 - 2.3.1. Ciclo óseo normal (30)
 - 2.3.2. Alteraciones del ciclo óseo en la osteoporosis (32)
 - 2.3.3. Factores de riesgo (34)
- 2.4. Diagnóstico (35)
 - 2.4.1. Radiológico (35)
 - 2.4.2. Marcadores bioquímicos (38)
- 2.5. Tratamiento (41)
- 2.6. Osteoporosis en el hombre (43)
 - 2.6.1. Epidemiología (43)
 - 2.6.2. Factores de riesgo (44)
 - 2.6.2.a. Índice de Masa Corporal (44)
 - 2.6.2.b. Tabaquismo (45)
 - 2.6.2.c. Historia familiar de fractura osteoporótica (45)
 - 2.6.2.d. Fármacos (45)
 - 2.6.2.e. Hipogonadismo (45)
 - 2.6.2.f. Déficit de vitamina D (46)
 - 2.6.2.g. Hipercalciuria (46)
 - 2.6.3. Genética (46)
 - 2.6.4. Importancia de los estrógenos (47)
 - 2.6.5. Diagnóstico (48)

- 2.6.6. Morbi-mortalidad. Comportamiento de las fracturas (49)
- 2.6.7. Prevención (50)
- 2.6.8. Tratamiento (50)
 - 2.6.8.a. Bisfosfonatos (51)
 - 2.6.8.b. Hormona paratifoidea (51)
 - 2.6.8.c. Otros (52)
 - 2.6.8.d. Algoritmo terapéutico de la osteoporosis en el varón (53)

3. OSTEOFOSIS Y CÁNCER DE PRÓSTATA (55)

- 3.1. Epidemiología (55)
- 3.2. Fisiopatología (56)
- 3.3. Pérdida de masa ósea (58)
- 3.4. Complicaciones y morbilidad asociada a la pérdida ósea(59)
- 3.5. Prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea (61)
 - 3.5.1. Modificaciones del estilo de vida (61)
 - 3.5.2. PTH (61)
 - 3.5.3. Bisfosfonatos (62)
 - 3.5.4. Estrógenos (63)
 - 3.5.5. Duración del tratamiento (64)
 - 3.5.6. Monitorización de la respuesta al tratamiento (65)
 - 3.5.7. Algoritmo del manejo de la osteoporosis en el varón con cáncer de próstata y tratamiento hormonal (66)
 - 3.5.8. Esquema actual de seguimiento y tratamiento en el servicio de Urología Hospital Vall d'Hebron (68)

- **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS** (70)

- **MATERIAL Y MÉTODOS** (72)

- I. **PLANTEAMIENTO** (72)

- II. **PACIENTES** (72)

- 1. Distribución de pacientes por estadio clínico y tipo de tratamiento primario (73)
 - 2. Distribución de la edad, gleason y PSA inicial según estadio clínico (74)
 - 3. Distribución del tratamiento hormonal en función del estadio clínico (78)
 - 4. Distribución del tratamiento hormonal en función del tratamiento primario (79)

5. Distribución de los pacientes con tratamiento hormonal en función del número y momento de realización de la DXA (80)
6. Seguimiento (81)

III. DXA (82)

1. Principios generales (82)
 - a) Definición (82)
 - b) Equipo detector. Componentes (83)
 - c) Mecanismo de acción (84)
 - d) Calibración (85)
2. Metodología (87)
 - a) Preparación (87)
 - b) Regiones anatómicas exploradas (87)
 - c) Interpretación de los resultados (91)
 - d) Informe médico (93)

IV. ANALISIS ESTADÍSTICO (94)

1. Análisis del impacto de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata y deprivación androgénica continua (94)
2. Análisis de la prevalencia de osteoporosis en función de las diferentes zonas de medición de la densitometría ósea (94)
3. Análisis del riesgo de fractura ósea en pacientes sometidos a deprivación androgénica (94)
4. Análisis del impacto de pérdida de masa ósea en función de la modalidad de tratamiento hormonal (95)
5. Determinación de la cinética de pérdida de masa ósea en pacientes sometidos a manipulación hormonal (95)
6. Análisis del radio distal como zona de elección en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas (95)

V. ANEXO 1 (96)**□ RESULTADOS (103)**

1. Planteamiento (103)
2. Análisis del impacto de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata y deprivación androgénica continua (104)
3. Análisis de la prevalencia de osteoporosis en función de las diferentes zonas de medición de la densitometría ósea (108)
4. Análisis del riesgo de fractura ósea en pacientes sometidos a deprivación androgénica (116)
5. Análisis del impacto de pérdida de masa ósea en función de la modalidad de tratamiento hormonal (119)
6. Determinación de la cinética de pérdida de masa ósea en pacientes sometidos a manipulación hormonal (125)

7. Análisis del radio distal como zona de elección de medición ósea en pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica (135)

□ **DISCUSIÓN** (141)

1. Prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata y tratamiento hormonal. Influencia de las distintas zonas de medición óseas (141)
2. Cinética de la pérdida de masa ósea en pacientes bajo deprivación androgénica continua (144)
3. Riesgo de fractura ósea en pacientes sometidos a deprivación androgénica continua. Influencia de la modalidad de tratamiento (149)
4. Densitometría ósea periférica: radio distal como zona de elección en pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica (152)
5. Comentario global (155)
6. Limitaciones del estudio (159)

□ **CONCLUSIONES** (161)

□ **BIBLIOGRAFÍA** (163-183)

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Nº Página ()

1. Figuras

1. Distribución de la incidencia y mortalidad del CaP por cada 100.000 habitantes en el mundo y en Europa occidental (2).
2. Distribución de la incidencia del cáncer de próstata en España entre 1996-2000 (4).
3. Distribución de la mortalidad por cáncer de próstata en España entre 1996-2000 (4).
4. Niveles de actuación del tratamiento hormonal (17).
5. Esquema gráfico T-score (27).
6. Representación anatómica diferenciando el hueso normal del hueso osteoporótico (27).
7. Ciclo óseo normal (32).
8. Detalle esquemático de la estructura de la DXA (36).
9. Tasa de incidencia de fracturas por 10.000 habitantes en ambos sexos y por grupos de edad (44).
10. Algoritmo terapéutico de la osteoporosis en el varón (54).
11. Algoritmo del manejo de la osteoporosis en el varón con cáncer de próstata y tratamiento hormonal (66).
12. Esquema actual de seguimiento y tratamiento de la osteoporosis en el Servicio de Urología Hospital Vall d'Hebron (68).
13. Distribución de los pacientes según el estadio clínico (73).
14. Distribución de los tipos de tratamiento primario (74).
15. Distribución de la edad según el estadio clínico (75).
16. Distribución del score Gleason según el estadio clínico (76).
17. Distribución del PSA al diagnóstico según estadio clínico (77).
18. Distribución del tratamiento hormonal según el estadio clínico (78).
19. Distribución del tratamiento hormonal según el tratamiento primario (79).
20. Distribución de los pacientes con tratamiento hormonal en función del número y tiempo de la DXA (80).
21. Esquema del seguimiento (81).
22. Detalle esquemático de la estructura de la DXA (82).
23. Equipo Lunar DPX-IQ 4977. Servicio Medicina Nuclear Hospital Vall d'Hebron (83).
24. Esquema del proceso de detección de imágenes y tipos de energía en la DXA en función del tejido a estudio (84).
25. Colocación de ambos fantomas sobre mesa de exploración (86).
26. Detalle del fantoma de bloque (86).
27. Detalle del fantoma de aluminio (86).
28. Esquema del posicionamiento del paciente para la medición de columna lumbar y referencias anatómicas (88).
29. Detalle del bloque suministrado por la casa comercial para la alineación de la columna (88).
30. Detalle del posicionador de cadera y delimitación de las distintas áreas medidas en el fémur proximal (89).
31. Detalle del posicionamiento del paciente en la medición del antebrazo y tablilla reglada con las cintas de sujeción (90).
32. Areas de interés en la medición del antebrazo (90).
33. Esquema de los valores admitidos por la Organización Mundial de la Salud para el T-score (92).
34. Distribución de los pacientes en función del momento de la realización de la densitometría mineral ósea (106).
35. Distribución de las tasas de osteoporosis (porcentaje de pacientes), osteopenia y DXA normal, sin tratamiento hormonal y en función de la duración del tratamiento (107).
36. Prevalencia de osteoporosis en función de la zona de medida de la densidad mineral ósea (110).
37. Prevalencia de osteoporosis en función de la zona de medición ósea (137).

2. Tablas

1. Incidencia y mortalidad por cáncer en España (2).
2. Nomograma de Viena (8).
3. Clasificación TNM (Tumor Node Metastasis) del año 2002 (10).
4. Estimación de la supervivencia media en pacientes hormonorrefractarios según características clínicas (19).
5. Marcadores bioquímicos de formación ósea (39).
6. Marcadores bioquímicos de resorción ósea (40).
7. Características de los pacientes en el momento del diagnóstico (105).
8. Características de los pacientes en el momento de la realización de la densitometría mineral ósea (105).
9. Distribución de la Densidad Mineral Ósea media en función de la zona de medición. Edad media y tiempo de tratamiento hormonal (109).
10. Características generales del estudio (PRR: Prostatectomía Radical Retropública; BHC: Bloqueo Hormonal Completo) (117).
11. Distribución del número de pacientes bajo supresión androgénica según el tiempo de tratamiento (118).
12. Riesgo relativo de fractura de cadera en función del tiempo de tratamiento hormonal (RR: Riesgo Relativo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de Confianza) (118).
13. Distribución de la tasa de osteoporosis y tiempo medio de tratamiento hormonal en pacientes bajo deprivación androgénica completa y análogos trimestrales (119).
14. Características basales de los dos grupos de pacientes (126).
15. Cambios en la densidad mineral ósea en el grupo bajo deprivación hormonal tras 12 meses de tratamiento (127).
16. Cambios en la densidad mineral ósea en los pacientes del grupo control tras un año de seguimiento (127).
17. Evolución de la pérdida de masa ósea tras dos años de tratamiento hormonal (129).
18. Características de los pacientes del estudio (136).
19. Correlación de los pacientes con y sin osteoporosis entre el radio distal y el resto de localizaciones óseas (138).
20. Tasas de osteoporosis en función de la zona de medición ósea y de acuerdo al diagnóstico realizado en otras localizaciones ó exclusivamente en la zona señalada (139).
21. Tasa de osteoporosis detectada en las distintas localizaciones de medición ósea en función del tipo de paciente (con/sin tratamiento hormonal) (140).
22. Resumen de las series publicadas sobre los cambios en la densidad mineral ósea de pacientes bajo deprivación androgénica durante al menos un año de tratamiento (145).

INDICE DE ABREVIATURAS (*por orden de aparición en el texto*)

CaP:	Cáncer de Próstata
Et al:	y colaboradores
PSA:	Antígeno Prostático Específico
TNM:	Clasificación de estadiaje (Tumor, Nódulos linfáticos, Metástasis)
HIFU:	Ultrasonidos focalizados de alta intensidad
TAC:	Tomografía axial computarizada
RM:	Resonancia Magnética Nuclear
RT:	Radioterapia
HT:	Hormonoterapia
LHRH:	Hormona hipotalámica reguladora de gonadotropinas
LH:	Hormona luteinizante
CRH:	Hormona hipotalámica que controla la secreción hipofisaria de ACTH
FSH:	Hormona estimulante de los folículos
ACTH:	Corticotropina
DHT:	Dihidrotestosterona
Ng/ml:	Nanogramos / mililitro
PTH:	Hormona paratiroides
DMO:	Densidad mineral ósea
DXA:	Absorciometría dual de Rayos X
TCC:	Tomografía cuantitativa computarizada
KeV:	Kiloelectronvoltio
HPLC:	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
UI/día:	Unidades Internacionales/ día
IMC:	Índice de Masa Corporal
SHBG:	Globulina transportadora de hormonas esteroideas
DS:	Desviación estándar
NTX:	Telopeptido con enlaces cruzados aminoterminal
BHC:	Bloqueo hormonal completo

INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1. Epidemiología

El cáncer de próstata (CaP) se ha convertido en el tumor no cutáneo más frecuente entre los varones de los países desarrollados (Parkin DM et al, 1997). En la Unión Europea se diagnostican aproximadamente 85000 nuevos casos cada año (Fig. 1), representando el 9% de todas las muertes por cáncer entre los hombres (Black RJ et al, 1997).

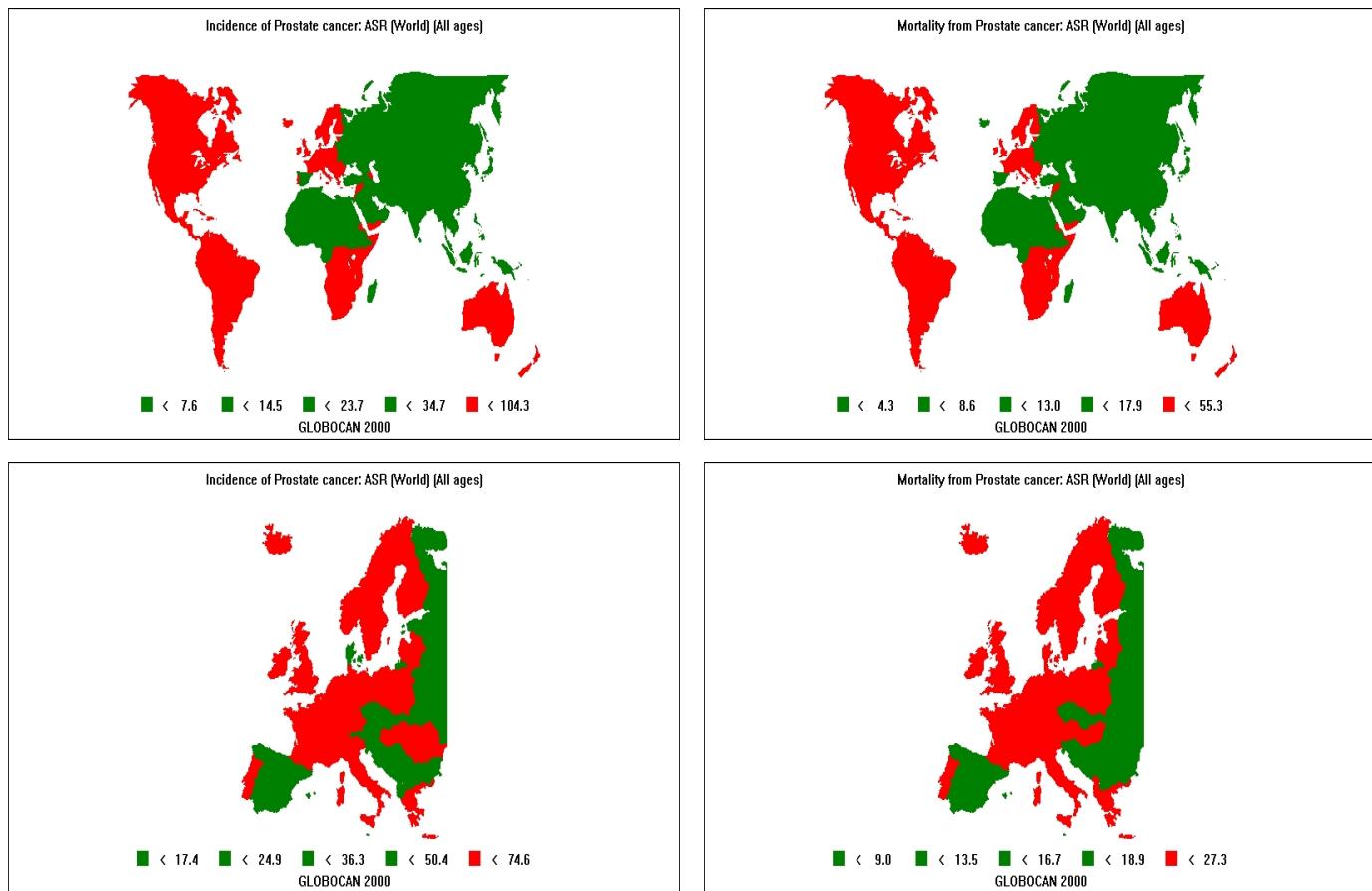
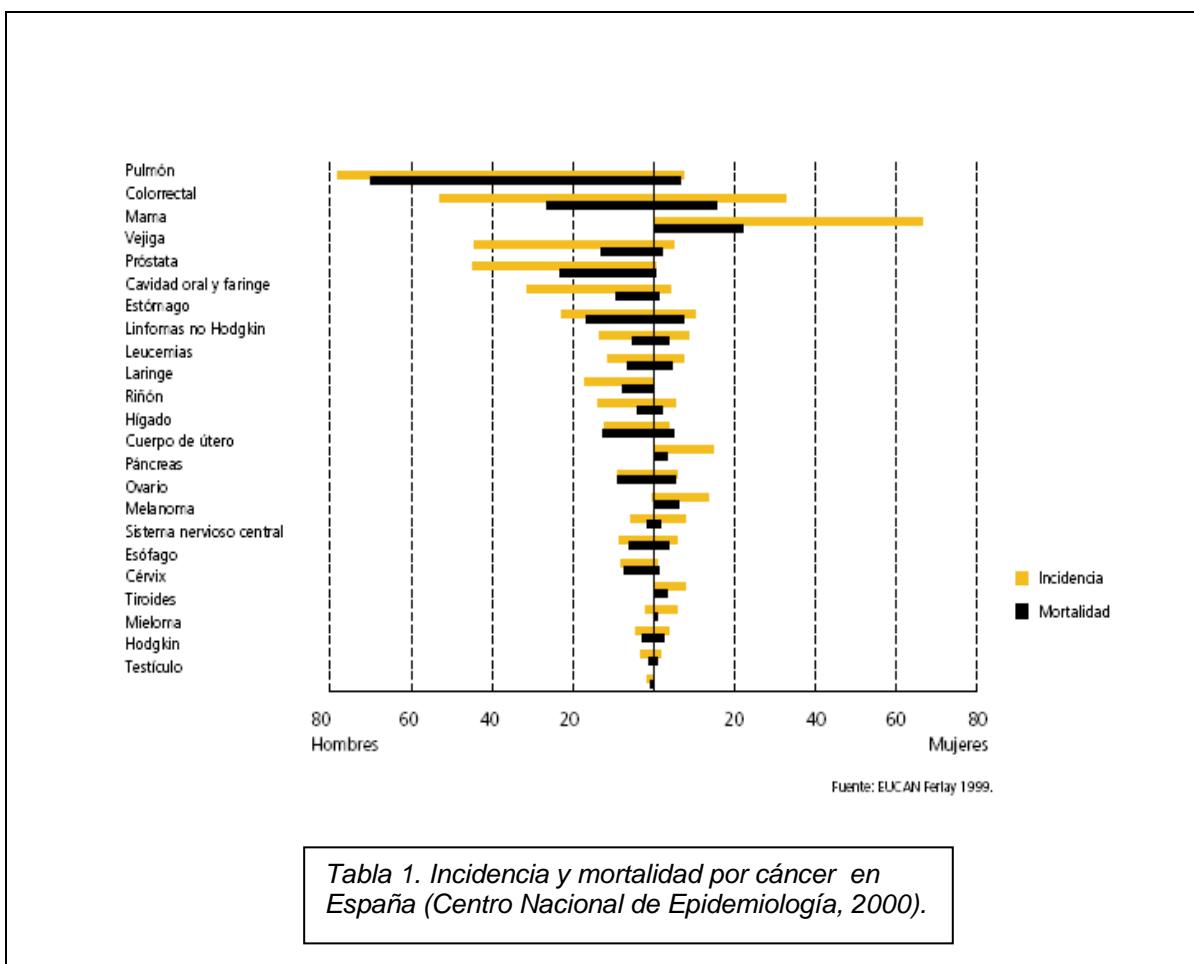


Fig.1. Distribución de la incidencia y mortalidad del CaP por cada 100.000 habitantes en el mundo y en Europa occidental (Globocan, 2004).

En España, el CaP representa la tercera neoplasia más frecuente en hombres, seguido muy de cerca del tumor vesical, y también es el tercer tumor en cuanto a mortalidad se refiere (Tabla 1). Por comunidades autónomas y/o provincias, destacan Girona y Navarra con una mayor tasa de incidencia (Figura 2), y Canarias, Pontevedra y La Rioja, con una mayor tasa de mortalidad (Figura 3).



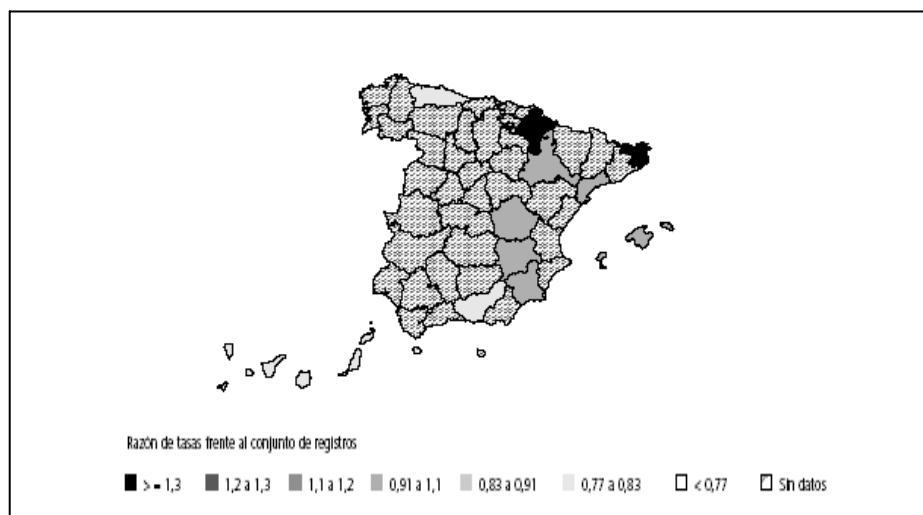


Fig.2. Distribución de la incidencia del cáncer de próstata en España entre 1996-2000 (Centro Nacional de Epidemiología, 2000)

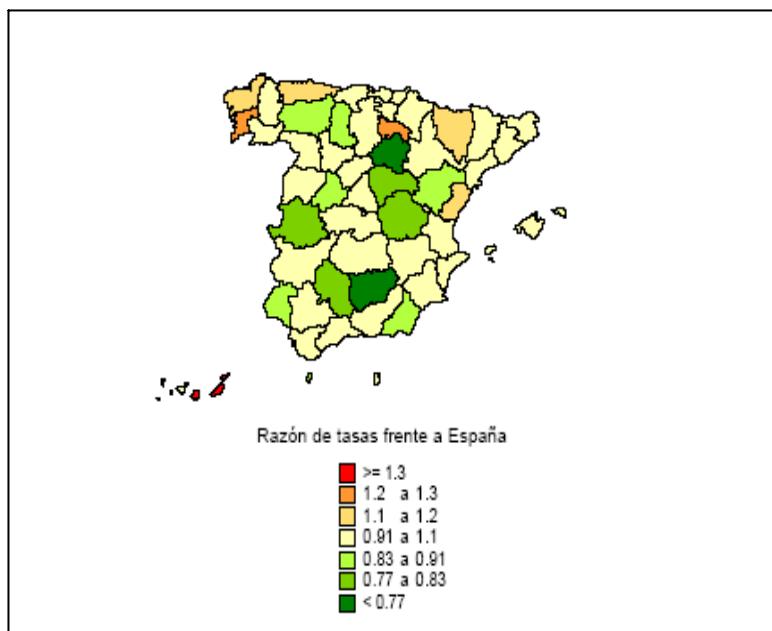


Fig. 3. Distribución de la mortalidad por cáncer de próstata en España entre 1996-2000 (Centro Nacional de Epidemiología, 2000)

El factor de riesgo más importante asociado a CaP parece ser la herencia genética; la existencia de un familiar de primera línea (padre ó hermano) duplica el riesgo; si son dos ó más, se multiplica por cinco (Steinberg GD et al, 1990).

También han sido descritos diferentes factores exógenos, basándose en la distinta incidencia de CaP mostrada por los movimientos poblacionales entre diferentes áreas geográficas (Zaridze DG et al, 1987).

Cabría destacar de entre ellos la ingesta abundante de grasas animales y la disminución en la dieta de alimentos con conocido efecto antioxidante como licopenos, vitamina A, vitamina E, vitamina D, fitoestrógenos (isoflavonoides, lignano), selenio y cinc (Denis L et al, 1999).

No hay evidencias sobre la relación con el tabaco y la ingesta de alcohol. Se ha propuesto un aumento de la incidencia de CaP en varones con inactividad sexual (Ross RK et al, 1981).

1.2. Diagnóstico

El tacto rectal y la determinación del antígeno prostático específico (PSA) constituyen las dos herramientas principales en el screening del cáncer de próstata.

La mayor parte de los CaP asientan en la zona periférica y por tanto, son susceptibles de palparse cuando el volumen es de 0.2 cc ó más. Dependiendo de la experiencia del examinador, entre el 15-40% de los tactos rectales son positivos para cáncer (Pedersen KV et al, 1990).

El PSA es una proteasa producida casi exclusivamente por las células epiteliales prostáticas (Frazier HA et al, 1992), eliminada en el líquido prostático y cuya acción principal es la licuación del coágulo seminal, fomentando así un incremento de la movilidad espermática (Lilja H et al, 1992).

La concentración de PSA en sangre periférica en condiciones fisiológicas es mínima, al contrario que en el semen dónde puede ser superior a un millón de ng/ml (Sensabaugh GF et al, 1978).

Identificado como posible marcador tumoral en la década de los 80 (Stamey TA et al, 1987), el PSA es considerado más como una molécula órgano-específica y no cáncer-específica, debido a sus elevaciones en procesos benignos como prostatitis, hiperplasia benigna de próstata, eyaculación, manipulaciones, etc (Herschman JD et al, 1997; Morote J et al, 2000; Deliveliotis C et al, 1994).

El punto de corte en las cifras de PSA a partir del cual se recomienda practicar una biopsia es 4 ng/ml, teniendo en cuenta que el valor predictivo positivo oscila entre un 25-35% para niveles de PSA entre 4 y 10, y entre 50-80% por encima de 10 ng/ml, dependiendo de los hallazgos del tacto rectal (Haas GP et al, 1993). De hecho, hasta en dos tercios de los pacientes a los que se les

practica una biopsia con niveles de PSA entre 4 y 10, no hay evidencia histológica de cáncer de próstata (Brawer MK, 1994).

En la actualidad existen varios parámetros utilizados para mejorar la especificidad del PSA, aunque su uso todavía no se encuentra estandarizado: densidad de PSA (Benson MC et al, 1992), densidad de PSA en la zona de transición (Zlotta AR et al, 1997), rango de PSA específico de edad (Partin AW et al, 1996), formas moleculares de PSA (Catalona WC et al, 1995), velocidad de PSA (Carter HB et al, 1992) y tiempo de doblaje de PSA (Schmid HP et al, 1993).

Existen distintas técnicas para la realización de la biopsia prostática una vez indicada por las cifras de PSA y/o tacto rectal sospechoso. La biopsia guiada por ecografía transrectal se ha convertido en la forma estándar de obtención de material para el estudio anatomo-patológico.

Desde que fue descrita la técnica por sextantes (Hodge KK et al, 1989) se han sugerido varias modificaciones con el objetivo de optimizar la tasa de detección de cáncer de próstata: lateralización de la biopsia por sextantes (Stamey TA et al, 1995), aumento del número de cilindros incluyendo la zona de transición (Fleshner NE et al, 1997; Chang JJ et al, 1998; Eskew LA et al, 1997). Actualmente se aboga por las técnicas que recogen más número de cilindros sin que exista todavía un estándar ampliamente aceptado.

El volumen prostático es un factor importante a tener en cuenta a la hora de practicar la biopsia. Varios grupos preconizan el aumento del número de cilindros de manera proporcional al tamaño prostático, justificado por una mayor tasa de detección de cáncer (Vashi AR et al, 1998; Djavan B et al, 2000) (Tabla 2).

Si persiste la sospecha de cáncer de próstata tras una primera biopsia negativa ó se objetivan lesiones premalignas como la neoplasia prostática intraepitelial ó la proliferación glandular atípica, se hace necesaria la repetición de la biopsia, con tasas de detección de cáncer de alrededor del 20% (Roerborn CG et al, 1996).

La detección de tumores en la tercera y cuarta biopsia es poco frecuente, 5% y 4%, respectivamente; y se asocian a una mayor morbilidad (Djavan B et al, 2001).

Las características histopatológicas de los tumores detectados en la primera y segunda biopsia son semejantes; sin embargo, se detectan neoplasias con grado y volumen tumoral menor, en la tercera y cuarta biopsia (Djavan B et al, 2001).

Vienna Nomogram				
Size (cc)	Age (years)			
	<50	50–60	60–70	>70
20–29	8	8	8	6
30–39	12	10	8	6
40–49	14	12	10	8
50–59	16	14	12	10
60–69	–	16	14	12
>70	–	18	16	14

Tabla 2. Nomograma de Viena. Se ajusta el número de cilindros en función de la edad y el tamaño prostático. Ha demostrado una sensibilidad del 90% en la detección del cáncer de próstata (Djavan B et al, 2002).

1.3. Estadiaje

El primer paso para determinar el estadio local del tumor es la diferenciación entre intracapsular (T1-T2) ó extracapsular (T3-T4).

El tacto rectal, los niveles de PSA y la puntuación Gleason en la biopsia, son conjuntamente las herramientas esenciales para el estadiaje clínico y se han demostrado como predictores del estadio patológico final (Partin AW et al, 1993).

La capacidad del tacto rectal para detectar el cáncer de próstata y ayudar a la clasificación clínica en estadios (Tabla 3) se ha evaluado en diferentes estudios (Hammerer P et al, 1995; Cooner WH et al, 1990). Se considera que existe un subestadiaje en alrededor del 50% de los pacientes (Spigelman SS et al, 1986).

Los niveles séricos de PSA aumentan con el estadio de la enfermedad, sin que exista una relación directa con el estadio clínico ó patológico del tumor (Lange PH et al, 1989; Partin AW et al, 1990). Se considera que para niveles de PSA por encima de 20 ng/ml, la enfermedad extracapsular (pT3) está presente en el 70-84% de los pacientes (Partin AW et al, 1993). Los niveles de PSA intermedios son escasamente predictivos de la extensión local de la enfermedad (Narayan R et al, 1995).

Prácticamente todas las series que examinan los factores pronósticos en el cáncer de próstata han demostrado que la clasificación en grados según el sistema de Gleason es el mejor factor pronóstico (Partin AW et al, 1993). Además la puntuación de Gleason en una biopsia de próstata es muy predictiva del estadio patológico (Partin AW et al, 1997). El cáncer de próstata es localizado en el 77% de los pacientes con puntuación de Gleason de 2 a 4 sometidos a prostatectomía radical, mientras que solamente el 13% de pacientes con gleason entre 8 y 10, presentan tumores confinados al órgano (Carter HB et al, 2002).

T - Primary tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g., because of elevated prostate-specific antigen (PSA) level)
T2	Tumour confined within the prostate ¹
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule ²
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, or pelvic wall

N - Regional lymph nodes³

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M - Distant metastasis⁴

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

¹ Tumour found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or visible by imaging, is classified as T1c.

² Invasion into the prostatic apex, or into (but not beyond) the prostate capsule, is not classified as T3, but as T2.

³ Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pN1mi

⁴ When more than one site of metastasis is present, the most advanced category should be used.

Tabla 3. Clasificación TNM (Tumor Node Metastasis) del año 2002 (European Association Guidelines for Prostate Cancer, Aus G et al, 2006)

Aunque no existe en la actualidad una única técnica radiológica que sea capaz de detectar de forma exacta la extensión extracapsular, la invasión de las vesículas seminales ó la afectación de los ganglios linfáticos, se recomienda la realización de una gammagrafía ósea si el PSA es superior a 10 ng/ml y/o TAC, si el PSA es superior a 20 ng/ml (Middleton RG et al, 1995).

La ecografía transrectal puede revelar una afectación extracapsular pero su sensibilidad es tan sólo del 66%. La especificidad para el diagnóstico del cáncer órganoconfinado es del 46%, con una exactitud global extremadamente baja en la clasificación en estadios mediante ecografía de sólo el 58% (Rifkin MD et al, 1990).

La resonancia magnética endorrectal tiene una exactitud de aproximadamente el 80% para predecir el estadio patológico (Amico AV et al, 1996), especialmente la afectación de las vesículas seminales (Oyen RH et al, 1996). Sin embargo, su uso rutinario es controvertido y no siempre está disponible.

La biopsia de las vesículas seminales se reserva para pacientes con alto riesgo de invasión de las mismas (PSA>10 y tacto rectal patológico), en quienes un resultado positivo variaría la conducta terapéutica. Un resultado negativo en la biopsia no excluye la afectación microscópica de las mismas (Stone NN et al, 1995). Su realización no está estandarizada.

1.4. Tratamiento

1.4.1. Manejo del CaP localizado

El objetivo del tratamiento en esta fase de la enfermedad debe ser la curación, es decir, la eliminación completa del tumor primario. Existen dos modalidades de tratamiento que persiguen este fin: la cirugía (abierta ó laparoscópica) y la radioterapia (externa convencional ó la braquiterapia).

La prostatectomía radical continúa siendo el gold estándar en pacientes menores de 70 años con una expectativa de vida de más de diez y sin patología grave asociada. El riesgo de incontinencia urinaria es entorno al 5%, según las series (Walsh PC et al, 2000). La tasas de potencia sexual varían según la técnica quirúrgica practicada: 47-58% si se conserva una bandeleta neurovascular; 68-82%, si la conservación es bilateral (Quinlan DM et al, 1991; Catalona WJ et al, 1999).

Se han publicado distintas tasas de supervivencia cáncer-específica a los 10 y 15 años tras la cirugía que varían entre el 82-90% (Gibbons RP et al, 1989; Zinke H et al, 1994).

Desde la introducción de la laparoscopia en Urología se está imponiendo esta nueva técnica con resultados oncológicos y efectos secundarios a corto plazo similares a los obtenidos por la cirugía abierta, pero con estancias hospitalarias y tasas de transfusión menores (Guillonneau B et al, 2003). Todavía está por definir el papel que ocupará en el futuro esta técnica.

La radioterapia aplicada con intención curativa en estadios localizados alcanza resultados prácticamente similares a la cirugía radical a corto plazo, pero a largo plazo se observan diferencias significativas en cuanto a la tasa de recaída local y supervivencia a favor del tratamiento quirúrgico (Kupelian PA et al, 2002). Las tasas de impotencia recogidas por esta técnica son equivalentes a las de la cirugía (Ben-Josef E et al, 2002).

Otra opción en esta fase de la enfermedad es la observación; los candidatos ideales serían pacientes asintomáticos, con una esperanza de vida menor de diez años y con tumores bien diferenciados (Chodak GW et al, 1994). Este grupo de pacientes son sometidos a controles periódicos.

Otros tratamientos en fase de investigación son la crioterapia, los implantes termales y HIFU (ultrasonidos focalizados de alta intensidad).

1.4.2. Manejo del CaP localmente avanzado

El tratamiento óptimo del cáncer de próstata T3 clínico (T3a, afectación extracapsular; T3b, afectación de las vesículas seminales) sigue siendo controvertido. La cirugía en este estadio ha ido perdiendo peso específico en favor del tratamiento combinado con radioterapia y hormonoterapia (Hodgson D et al, 1998; Bolla M et al, 1997). No existe la suficiente evidencia científica como para definir cuál es la mejor opción terapéutica.

La prostatectomía radical como tratamiento curativo puede ser considerada en pacientes (T3a) con tumores bien diferenciados y cifras de PSA<25 ng/ml. Varios estudios han demostrado que alrededor del 15% de los T3 clínicos estaban supraestadiados (pT2,cT3), mientras que sólo el 8% estaban infraestadiados (cT3,pT4) (Morgan WR et al, 1993; Lerner SE et al, 1995).

En este sentido el nomograma de Partin que incluye el nivel de PSA, grado de Gleason y estadio clínico, puede ser beneficioso a la hora de predecir el estadio patológico de la enfermedad (Partin AW et al, 1997).

Asimismo, definir si existe afectación ganglionar mediante TAC y de las vesículas seminales mediante RM endorrectal y/o biopsia de las mismas, es necesario para reconocer a los pacientes que realmente se beneficiarán del tratamiento quirúrgico.

La radioterapia (RT) es el tratamiento más utilizado. Actualmente se considera que su asociación con la hormonoterapia (HT) mejora los resultados a largo plazo.

Existen distintos trabajos en los que se compara el efecto de la RT sola frente a un brazo asociado a la HT (Widmark A et al, 1996; Bolla M et al, 1996). También se analizan diferentes modalidades de tratamiento hormonal entre sí, duración e inicio del mismo (Warde P, 1995; Laverdière J et al, 1997). Se ha demostrado un aumento de la supervivencia global con el tratamiento combinado en estos pacientes frente a la RT sola (Bolla M, 1996). Se prefiere la neoadyuvancia durante dos meses antes de comenzar la RT, aunque la duración y el momento ideal para introducir el tratamiento hormonal quedan aún por definir.

Serían candidatos a observación aquellos pacientes asintomáticos con tumores bien ó moderadamente diferenciados y con una expectativa de vida menor a diez años.

1.4.3. Manejo del CaP metastásico

1.4.3.a Tratamiento hormonal:

El tratamiento de elección en la enfermedad diseminada es la hormonoterapia (deprivación androgénica). El cáncer de próstata, como el de mama, es hormonodependiente (Huggins C et al, 1941). El objetivo es suprimir la disponibilidad de andrógenos circulantes, lo que va a suponer un impacto clínico beneficioso en la mayoría de los pacientes.

El tratamiento hormonal va a prolongar el tiempo libre de enfermedad retrasando la progresión de la misma y va a aumentar la calidad de vida del paciente, aunque no hay evidencias objetivas de que incremente la supervivencia global. Se trata de un tratamiento paliativo con respuesta limitada

en el tiempo por la incapacidad de controlar la progresión de clones celulares andrógeno-independientes (hormonorresistencia).

En la actualidad disponemos de varias modalidades terapéuticas con mecanismos de acción diferentes (Fig. 4): orquitectomía subalbugínea bilateral (castración quirúrgica), estrógenos, agonistas de las gonadotropinas (LHRH), antiandrógenos (esteroideos ó no esteroideos) y antagonistas LHRH.

Tanto la castración quirúrgica como la médica (agonistas y antagonistas LHRH) consiguen bloquear la producción mayoritaria de andrógenos que tiene lugar a nivel testicular pero no inhiben la secreción de andrógenos suprarrenales, cuya proporción puede variar entre un 5-20% del total de andrógenos circulantes.

La orquitectomía subalbugínea es un procedimiento fácil y de bajo coste que produce un hipogonadismo irreversible en poco tiempo. Se le asocian los mismos efectos secundarios que a la castración médica: pérdida de libido, impotencia, sofocos, fatiga (Kirby R et al, 1998), osteoporosis (Ross RW et al, 2002), anemia (Fonseca R et al, 1998) y alteración cognitiva (Green HJ et al, 2002).

La buserelina, goserelina, leuprorelina ó la triptorelina (agonistas LHRH), inhiben los receptores hipofisarios de la LHRH y por tanto, la secreción de LH y testosterona. Alcanzan niveles de castración a las 4 semanas y su efecto es reversible. Dado que producen una elevación inicial de LH y testosterona se deben asociar a un antiandrógeno las primeras semanas para evitar secundarismos (Bruchovsky N et al, 1993).

Los antagonistas LHRH inhiben directamente la acción de la LHRH sin estimulación inicial de los receptores hipofisarios por lo que producen un rápido descenso de los niveles de LH y testosterona, evitando los secundarismos iniciales. Actualmente son fármacos en estudio y los resultados en cuanto a control de la enfermedad y efectos secundarios todavía están aún por determinar (Trachtenberg J et al, 2002).

Los estrógenos inducen una castración médica reduciendo la secreción de LHRH por el hipotálamo. Su administración por vía oral produce una morbi-mortalidad cardiovascular importante (Byar DP et al, 1988). Este efecto se ve reducido en caso de administración parenteral y/o asociación de un antiagregante plaquetario (Hedlund PO et al, 2000). También está descrita la ginecomastia (Waymont B et al, 1992).

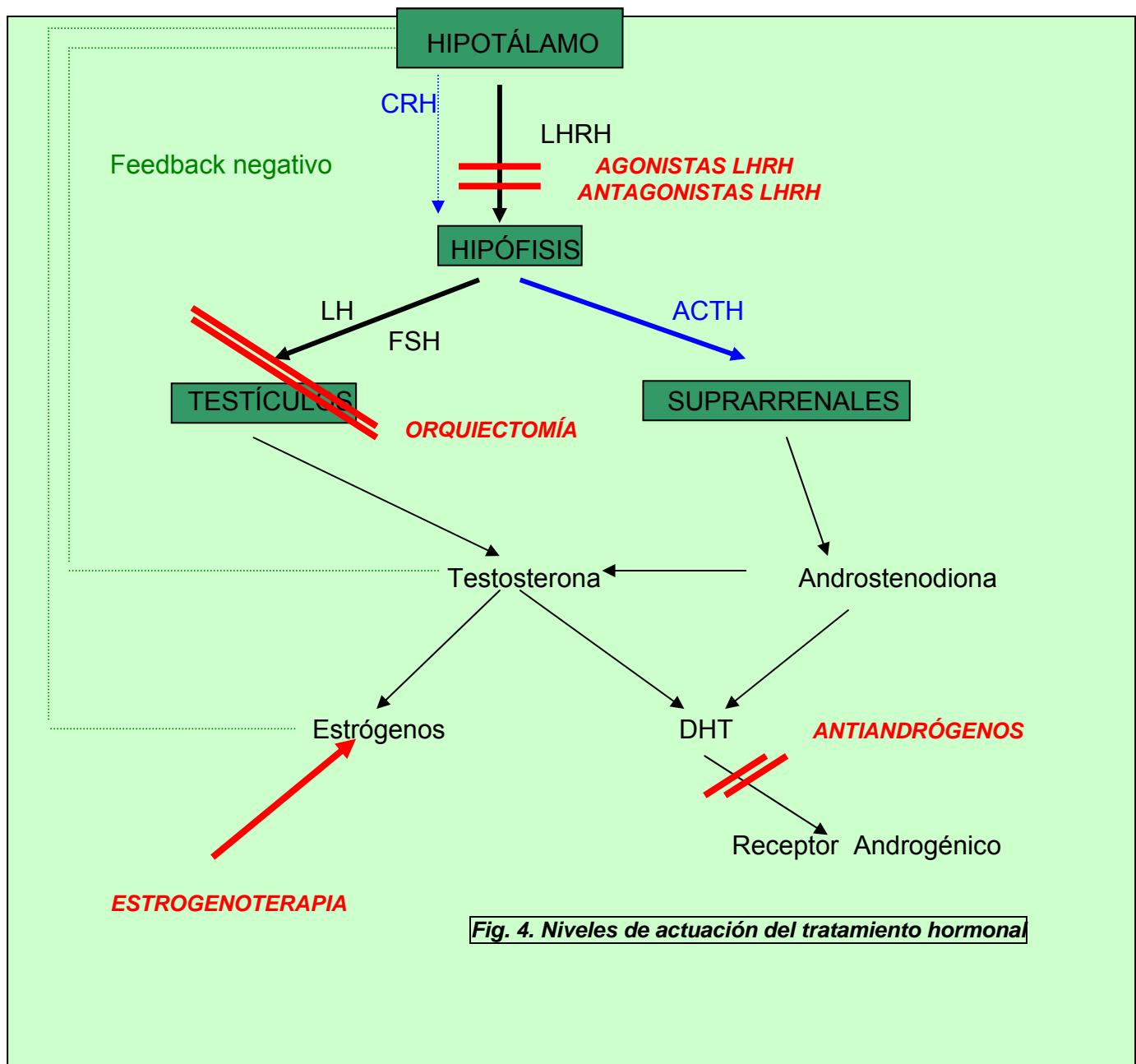
Los antiandrógenos actúan a nivel del receptor androgénico y se clasifican según su origen en esteroideos (acetato de ciproterona) ó no esteroideos (bicalutamida, nilutamida, flutamida).

La ciproterona presenta además un efecto progestágeno a nivel central que provoca la supresión de LH y testosterona; se describen como efectos secundarios la impotencia y pérdida de libido (Schröder FH et al, 2000), dislipemia (Gillatt DA et al, 1993), toxicidad cardiovascular (De Voogt HJ et al, 1986) y hepatotoxicidad (Pinganaud G et al, 1995).

Por el contrario, los no esteroideos son antiandrógenos puros que no suprimen la síntesis de testosterona por lo que preservan la función sexual. Producen ginecomastia, dolor torácico (Iversen P et al, 2000; McLeod DG, 1997). La bicalutamida parece ser mejor tolerada que la flutamida ó nilutamida, especialmente en lo que se refiere a diarreas, hepatotoxicidad, intolerancia al alcohol y adaptación a la oscuridad (McLeod DG, 1997).

En la actualidad no existe evidencia científica que avale el beneficio de alguna terapia hormonal sola ó asociada sobre las demás, en cuanto al control de la enfermedad y/o supervivencia. En distintos trabajos se considera a la orquiectomía subalbugínea el gold estándar a través de la cual se compara su efecto con otras modalidades: goserelina (Vogelzang NJ et al, 1995; Kaisary AV et al, 1991), flutamida (Boccon-Gibod L et al, 1997), bloqueo androgénico máximo (PCTCG, 2000).

La elección de una u otra pauta hormonal deberá analizarse conjuntamente con el paciente y sus características. Pacientes sintomáticos con riesgo alto de compresión medular deberían someterse a una orquitectomía bilateral por su efecto inmediato. Cuando se trate de pacientes jóvenes en los que la actividad sexual es importante se podría iniciar el tratamiento con antiandrógenos no esteroideos.



En estos momentos se preconiza el uso precoz de la hormonoterapia y no esperar a la aparición de síntomas para iniciar el tratamiento. Se han demostrado tasas de supervivencia mayores y menor índice de complicaciones en pacientes con tratamiento inmediato frente al diferido (TMRCPCWPIG, 1997; Kirk D et al, 2000). Sin embargo, el momento idóneo para el inicio del tratamiento sigue siendo un aspecto controvertido en la actualidad.

1.4.3.b Hormonorresistencia:

El bloqueo androgénico proporciona una respuesta limitada en el tiempo cuya duración es variable en función de distintos factores pronósticos, fundamentalmente la carga tumoral y el grado de diferenciación en el momento del diagnóstico.

Aproximadamente un 10% de pacientes van a presentar tumores hormonorresistentes en el diagnóstico, mientras que otro 20% progresa en el primer año de terapia hormonal. El resto suele presentar una media de 2 años de supervivencia libre de enfermedad hasta la progresión a hormonorresistencia (Eisenberger MA et al, 1998).

El concepto de cáncer de próstata hormonorrefractario incluye varias definiciones (Scher H et al, 1995):

- 1) elevación del PSA tras retirada del antiandrógeno ó manipulación hormonal de segunda línea;
- 2) testosterona sérica a niveles de castración (<50 ng/ml);
- 3) tres aumentos consecutivos de PSA medidos por lo menos con 2 semanas de diferencia y que duplican el PSA nadir;
- 4) incremento del PSA 4-6 semanas después de la retirada del antiandrógeno;
- 5) progresión ó diagnóstico de metástasis.

La supervivencia media de estos pacientes se ha estimado según las características de los mismos (Tabla 4):

Características paciente	Supervivencia media estimada (semanas)
Elevación PSA	52
Elevación PSA, pequeño volumen de enf. metastásica medible	41 – 52
Elevación PSA y gran volumen de enf. metastásica medible	10 – 28
Sintomático con elevación PSA y pequeño vol. de enf. metastásica	32 – 41
Sintomático con elevación PSA y gran vol. de enf. metastásica	10 - 28

Tabla 4. Estimación de la supervivencia media en pacientes hormonorrefractarios según características clínicas (Heidenreich A et al, 2003).

Los mecanismos que explican la andrógeno-independencia están aún por definirse (Isaacs JT et al, 1999). Se cree que la deprivación androgénica favorece el crecimiento de las células andrógeno-independientes convirtiéndolas en predominantes dentro del tumor (Horoszewicz JS et al, 1983). También es probable que la alteración en la señalización normal del andrógeno juegue un papel primordial en la patogénesis de la andrógeno-independencia del cáncer de próstata. Las mutaciones en el gen del receptor androgénico alteran su expresión y su sensibilidad a los andrógenos (Taplin ME et al, 1995).

Tras constatar el fallo del tratamiento hormonal primario se puede intentar una segunda línea de hormonoterapia basada en la retirada del antiandrógeno (Paul R et al, 2000), introducción de altas dosis de bicalutamida (Joyce R et al, 1998), estrógenos a bajas dosis (Osborn JL et al, 1997), ó inhibidores de la testosterona suprarrenal como los corticoides, ketoconazol y la aminoglutetimida (Small EJ et al, 1996).

Desafortunadamente, las repuestas a una manipulación hormonal secundaria ofrecen respuestas de corta duración (<6 meses). En el “síndrome de retirada del anti-andrógeno” se han constatado disminuciones de los niveles del PSA del 50% ó más, en aproximadamente el 30% de los pacientes con una media de respuesta de 4 meses (Kelly WK et al, 1998).

Existen distintos quimioterápicos que se han ido probando en esta fase de la enfermedad pero sin demostrar diferencias significativas en cuanto a supervivencia: estramustina y vinblastina (Seidman AD et al, 1992), paclitaxel y docetaxel (Petrylak D et al, 1999), doxorubicina y epirubicina (Huan SD et al, 1999), suramina (Myers CE et al, 1992) y etopósido (Odrazka K et al, 2002). Recientemente se han publicado algunos estudios que demuestran una pequeña mejoría en la supervivencia de estos pacientes hormonorrefractarios tratados con distintos regímenes de docetaxel (Petrylak D et al, 2004; Tannock I et al, 2004).

1.5. Seguimiento

1.5.1. Tras tratamiento curativo :

Las tasas de progresión bioquímica después de la prostatectomía radical (Walsh PC et al, 1994) ó de radioterapia (Schellhammer PF et al, 1993) oscilan entre el 30 y 40% a los 10 años. Por tanto, es necesario un seguimiento a largo plazo para detectar y tratar la recaída local ó a distancia de la enfermedad.

En pacientes asintomáticos el seguimiento rutinario se lleva a cabo mediante tacto rectal y control de los niveles de PSA.

El tacto rectal puede determinar la existencia de recidiva local incluso en ausencia de elevación del PSA (Oefelin MG et al, 1995), siendo en ocasiones su interpretación difícil tras la cirugía ó radioterapia.

Los niveles de PSA a las 3 semanas de la cirugía radical son indetectables (Stamey TA et al, 1989) y si persisten, determinan la existencia de tejido residual prostático. El incremento rápido del PSA (alta velocidad de PSA, pequeño tiempo de doblaje de PSA) indica más bien una enfermedad metastásica que no una recidiva local. También el intervalo de tiempo que pasa hasta la elevación del PSA y el grado de diferenciación tumoral son factores importantes para determinar si se trata de un proceso local ó metastásico (Partin AW et al, 1994).

El descenso del PSA después de la radioterapia es más lento. El intervalo hasta alcanzar el nadir de PSA puede prolongarse hasta los tres años ó más. El valor óptimo de PSA nadir tras radioterapia sigue siendo controvertido, pero sí que está bien definida la recaída, considerándose ésta cuando existen tres aumentos consecutivos del PSA, independientemente del valor del PSA nadir (ASTRO, 1997).

La realización de una biopsia de la anastomosis uretro-vesical está indicada ante un tacto rectal sospechoso ó la elevación persistente del PSA; puede confirmar la existencia de una recidiva local, aunque un resultado negativo no la descarta. Es necesario practicarla cuándo realmente el tratamiento adyuvante sea más efectivo, es decir, para tratar con radioterapia tras la prostatectomía radical sería antes de superar los 2 ng/ml de PSA (Van der Kooy MJ et al, 1997).

La gammagrafía ósea está indicada en pacientes sintomáticos ó asintomáticos que superen cifras de PSA por encima de 20 ng/ml (Van Poppel H et al, 1996); la detección de afectación ganglionar mediante TAC se recomienda a partir de PSA > 4 ng/ml (Seltzer M et al, 1999). Ambas técnicas son recomendables previamente al tratamiento de la recaída local para descartar enfermedad diseminada, independientemente de las cifras de PSA.

1.5.2. Tras tratamiento hormonal:

El objetivo en estos pacientes es controlar la respuesta al tratamiento hormonal, detectar potenciales complicaciones del mismo y tratar paliativamente en el momento de la hormonorresistencia.

La monitorización del PSA es una herramienta útil para el seguimiento de la enfermedad metastásica. Las cifras de PSA iniciales pueden reflejar la extensión de la enfermedad diseminada, aunque algunos tumores pobemente diferenciados no secretan PSA. Se ha propuesto como factor pronóstico y de respuesta al tratamiento los niveles de PSA a los 3 y 6 meses de iniciar la deprivación androgénica (Arai Y et al, 1990).

El control riguroso permite la detección precoz de una progresión bioquímica en pacientes asintomáticos, que precederá en unos meses a la progresión clínica (Leo ME et al, 1991).

Se describen dos mecanismos que explicarían la progresión de la enfermedad con cifras de PSA normales: 1) la actividad antiandrogénica y la caída del PSA durante el tratamiento hormonal no son siempre proporcionales a la reducción del volumen tumoral (Young CY et al, 1991); 2) la proporción de células tumorales pobremente diferenciadas, que secretan menos PSA, aumenta durante la deprivación androgénica (Keillor JS et al, 1987).

1.6. Importancia del tratamiento hormonal

El tratamiento médico del cáncer de próstata mediante bloqueo androgénico es ampliamente utilizado en distintas etapas de esta enfermedad.

La indicación más frecuente y en la que se ha demostrado una mayor eficacia es la enfermedad metastásica. La mayor parte de los grupos aboga por una hormonoterapia precoz una vez establecido el diagnóstico. Existen estudios que demuestran una supervivencia más alta en los pacientes bloqueados hormonalmente desde el inicio (MRCPCWPIG, 1997).

Otro grupo de pacientes candidatos a supresión androgénica son aquellos con enfermedad localizada y edad avanzada ó comorbilidades importantes, no subsidiarios de tratamiento curativo. En este grupo de pacientes no existe una evidencia científica suficiente que avale una mayor supervivencia frente a la observación (Rabbani F et al, 2000).

Los datos existentes indican que la hormonoterapia neoadyuvante tiene poco valor antes de la prostatectomía radical (reduce el riesgo de márgenes positivos, sin ningún efecto sobre la recidiva bioquímica) (Soloway MS et al, 2002). Por otra parte, la ablación androgénica asociada a la radioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada (sin continuidad de la misma tras la finalización de la radioterapia), reduce la incidencia de recidiva local, aunque no ha demostrado prolongar la supervivencia global (Pilepich MV et al, 2001).

La hormonoterapia también desempeña un papel importante como tratamiento adyuvante. Un ejemplo de ello es la implantación de este tratamiento en pacientes con enfermedad ganglionar (N1) tras la prostatectomía radical. En estos pacientes se ha demostrado una mejoría significativa de la supervivencia global y específica tras el bloqueo hormonal precoz (Messing EM et al, 1999).

De la misma manera, parece que la supresión androgénica iniciada en el momento de la radioterapia ó poco tiempo antes de la misma, en pacientes con enfermedad localizada ó localmente avanzada y riesgo alto, con continuación del tratamiento hormonal durante 3 años, mejora significativamente la supervivencia en comparación con la radioterapia aislada ó con la administración de hormonoterapia tras la recidiva (Bolla M et al, 2002).

Por último, una aplicación frecuente del tratamiento hormonal son pacientes que sufren una recidiva tras el tratamiento curativo inicial. Los resultados obtenidos en este grupo dependen en gran medida del estadio tumoral inicial y de las características biológicas del tumor.

Por tanto, en el manejo de la enfermedad prostática son numerosas las indicaciones del bloqueo androgénico, resaltando el gran número de pacientes que lo requieren y además, durante largos períodos de tiempo.

2. OSTEOPOROSIS

2.1. Definición

La Organización Mundial de la Salud define la osteoporosis en la mujer blanca como una reducción de 2.5 desviaciones estándar ó superior en la densitometría mineral ósea, respecto a un grupo poblacional control de sexo femenino y edad entre 30 y 40 años; es lo que se conoce como T-score (Figura 5).

Asimismo, el Z-score se refiere a los valores obtenidos en la densitometría ósea en comparación con un grupo control de individuos de la misma edad y sexo (WHO, 1994). Se recomienda su utilización para el diagnóstico de osteoporosis, antes que el T-score, en hombres menores de 20 años y mujeres premenopáusicas (Lewiecki EM et al, 2004).

La osteopenia se define como la obtención de un valor comprendido entre 1 y 2.5 desviaciones estándar.

Sin embargo, estos valores aún no se han confirmado como reales para el caso de los hombres (Eastell R et al, 1998).

Histológicamente la osteoporosis se considera una enfermedad sistémica caracterizada por una masa ósea baja y por un deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con un aumento subsecuente en la fragilidad del hueso (Figura 6).

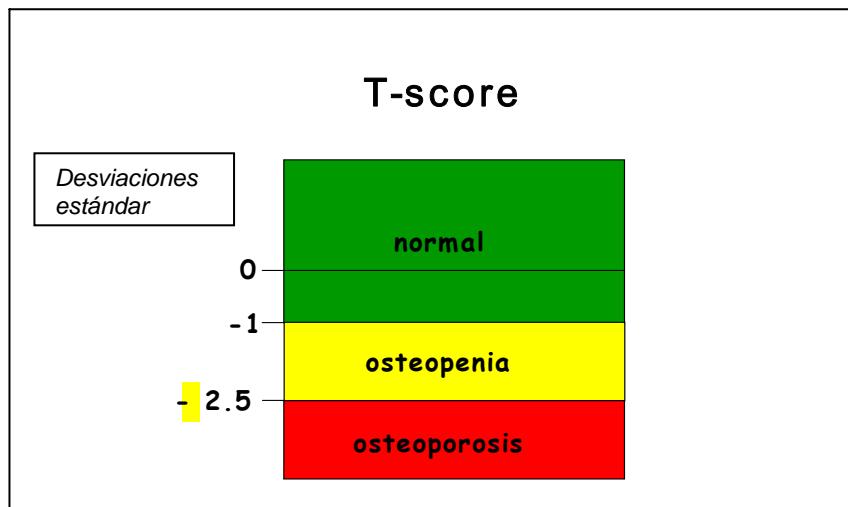


Fig. 5. Esquema gráfico T-score (Organización Mundial de la Salud. 1994).

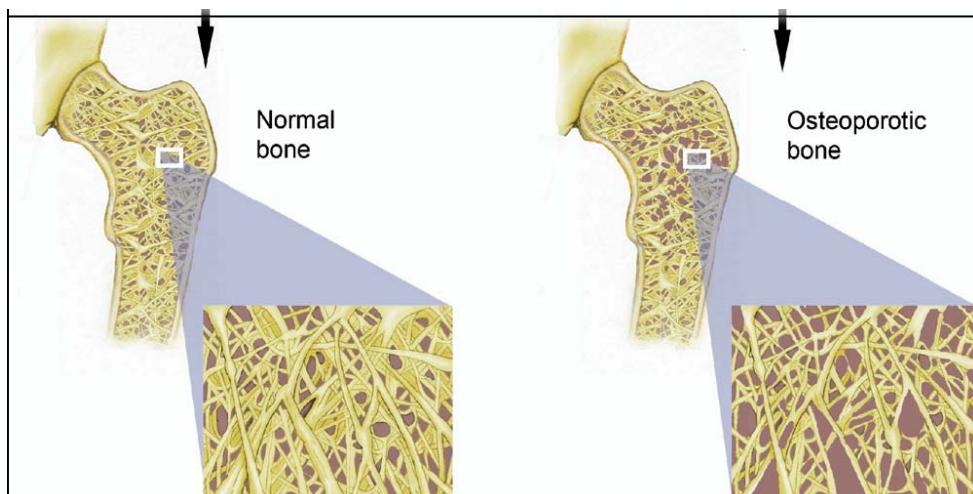


Fig. 6. Representación anatómica diferenciando el hueso normal del hueso osteoporótico (Hurd R, 2002)

2.2. Epidemiología

La prevalencia de la osteoporosis es menor en los hombres que en las mujeres por varias razones fisiológicas: mayor acumulación de masa ósea durante la etapa de crecimiento, mayor tamaño de los huesos, ausencia de la menopausia, mayor lentitud de pérdida de masa ósea y esperanza de vida más corta (Amin S et al, 2001).

En Estados Unidos la incidencia de osteoporosis en hombres mayores de 50 años es aproximadamente del 13% (Melton LJ et al, 1992).

Se considera que la reducción de masa ósea objetivada mediante densitometría mineral ósea por encima de una desviación estándar, incrementa el riesgo de fracturas óseas en un 50% (Scane AC, 2000). En el Reino Unido se calculan 150000 fracturas óseas anuales por osteoporosis entre ambos sexos (O'Neill TW et al, 1996).

Se ha calculado que los varones mayores de 60 años tienen un 25% de posibilidades de desarrollar una fractura secundaria a osteoporosis (Nguyen TV et al, 1996).

Se ha estimado que la mortalidad asociada a una fractura de cadera en el hombre durante el primer año es del 30%, casi cuatro veces más que en mujeres (Stein BS et al, 2002). El coste que esto representa es difícil de estimar puesto que incluye el cuidado hospitalario agudo, pérdida de jornadas laborales, cuidados crónicos domiciliarios, medicación, etc. En los Estados Unidos la estimación del coste para el tratamiento de una fractura de cadera durante los seis primeros meses es de aproximadamente 27000 euros, y de 82000 euros durante el resto de vida del paciente (Braithwaite RS et al, 2003).

La mayor parte de los hombres diagnosticados de osteoporosis tienen factores de riesgo secundarios que contribuyen significativamente a la pérdida de masa ósea como son el hipogonadismo, el exceso de glucocorticoides, alcoholismo,

patología tiroidea y paratiroidea, osteomalacia y cáncer (Kelepouris N et al, 1995).

Se ha establecido que el consumo de tabaco y alcohol son factores de riesgo independientes para desarrollar osteoporosis en el hombre, mientras que la obesidad tendría un efecto protector (Seeman E et al, 1983).

De todos los factores de riesgo de osteoporosis descritos en el hombre, el déficit de testosterona es probablemente el más importante, siendo responsable al menos del 30% de los casos (Jackson JA et al, 1990).

Se piensa que la testosterona tiene un papel importante en el desarrollo del pico de masa ósea, pero su papel en la pérdida de masa ósea relacionada con la edad no está establecido. Los andrógenos influyen en la proliferación y diferenciación de los osteoblastos e incrementan la producción de matriz ósea y la secreción de osteocalcina, presumiblemente a través de un receptor androgénico presente en los osteoblastos (Wiren K et al, 1999).

La testosterona también estimula varios factores de crecimiento (factor de crecimiento β y factor insulínico de crecimiento I) que a su vez influyen en la proliferación osteoblástica (Wiren K et al, 1999).

2.3. Fisiopatología

2.3.1. Ciclo óseo normal:

Existen dos tipos de tejido óseo en el adulto: el cortical ó compacto, y el trabecular ó esponjoso. En el adulto el 80% de la masa esquelética es cortical con un contenido total de calcio de aproximadamente 1 kg. El hueso trabecular restante comprende las placas trabeculares y barras tisulares que se conectan entre ellas y con la cara interna de la corteza (Baron RE et al, 1996).

El ordenamiento de las trabéculas óseas le confiere un alto grado de rigidez al armazón cortical exterior y aumenta marcadamente la resistencia del hueso a las fuerzas de compresión y torsión, aunque en la mayoría de los huesos comprende sólo un componente menor del tejido óseo (Baron RE et al, 1996).

El hueso comprende una matriz orgánica u osteoide, una fase mineral y las células óseas.

La mayor parte de la matriz está compuesta por fibras de colágeno tipo I, el cual es producido por los osteoblastos. El osteoide también contiene proteínas no colágenas como proteoglicanos, glucoproteínas (osteonectina, sialoproteína, osteopontina, osteocalcina), enzimas (fosfatasa alcalina, colagenasas) y factores de crecimiento (Robey PG et al, 1996).

La fase mineral del hueso es principalmente calcio, fosfato y carbonato (10:6:1), ordenados predominantemente como cristales en forma de hidroxiapatita (Robey PG et al, 1996).

El osteoblasto desarrolla un papel importante en la mineralización de la matriz ósea. Los osteocitos son osteoblastos que han sido atrapados dentro de la matriz ósea durante el proceso de formación ósea; están interconectados a los osteoblastos y a otros osteocitos por finas proyecciones intercelulares que corren dentro de los canalículos óseos.

Los osteoclastos son células multinucleadas responsables de la resorción ósea; degradan al hueso completamente mineralizado al adherirse a la superficie ósea y secretan ácidos y enzimas lisosomales en el espacio previsto entre su superficie apical y la superficie ósea mineralizada (Manolagas SC et al, 1995).

En el adulto maduro, el tamaño del esqueleto ni aumenta ni disminuye. A pesar de ello, el hueso está siendo renovado continuamente, así que la actividad neta de las células de resorción ósea es igual a la de las formadoras de hueso. La remodelación comprende el proceso de resorción ósea seguido por la formación ósea, y proporciona un mecanismo para la autorreparación y adaptación a la tensión (Parfitt A et al, 1987).

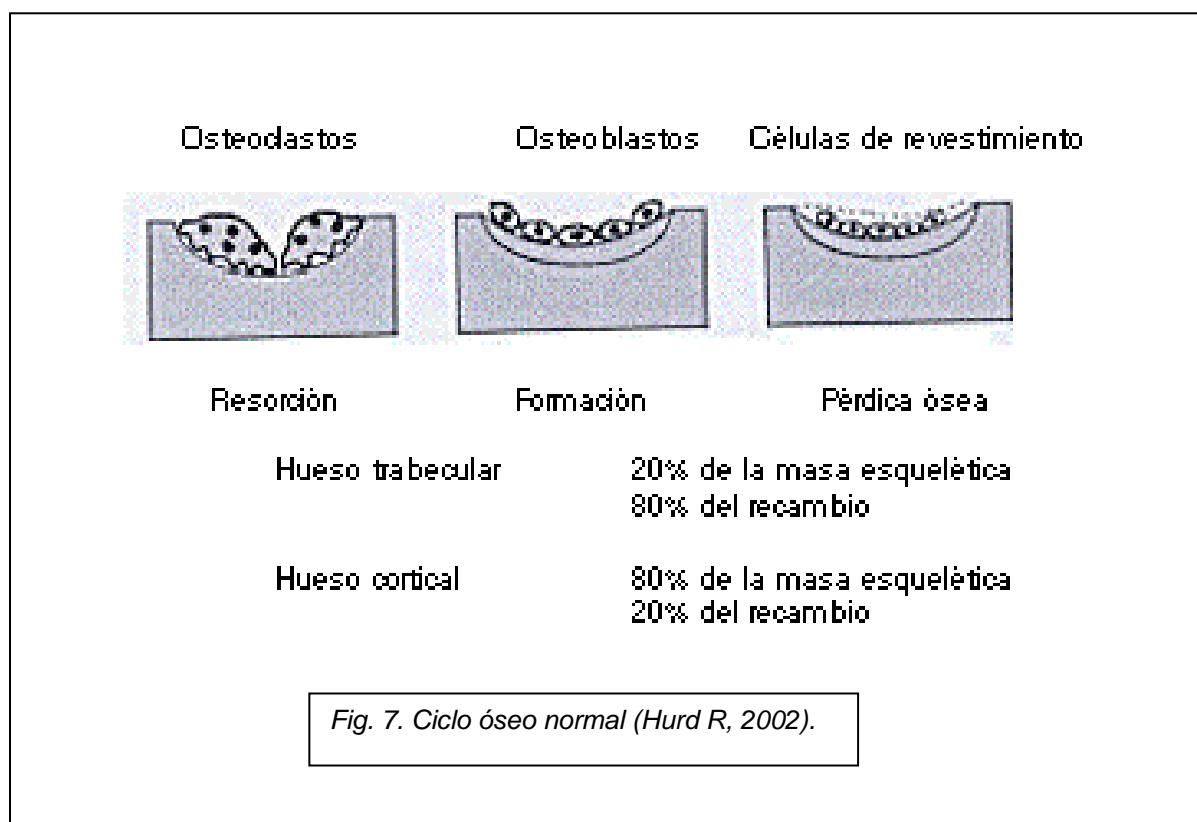
El primer paso visible de la remodelación ósea es la atracción focal de los osteoclastos a la superficie ósea en reposo, ésto se denomina activación. Normalmente, ocurre una activación cada 10 segundos, y su frecuencia determinará el número de nuevos sitios de remodelación presentes en el tejido óseo. Tanto la PTH como el calcitriol aumentan la frecuencia de activación; los esteroides y la calcitonina son inhibidores de esta fase (Eriksen E et al, 1986).

Posteriormente en la fase de resorción ósea, los osteoclastos horadan una profundidad de hasta 20 μ m/día en la superficie del hueso esponjoso. De ahí en adelante, las células multinucleadas desaparecen y son reemplazadas por células mononucleadas. Durante los siguientes 7-10 días, se deposita una capa rica en proteoglicanos, glicoproteínas y fosfatasa ácida, pero pobre en colágeno; ésto se denomina fase de reversión y describe el lapso entre el cese de la resorción ósea mediada por osteoclastos y la formación ósea (Blair HC et al, 1989).

Una vez que la resorción y la reversión finalizan, el proceso denominado acoplamiento atrae a los osteoblastos hacia la superficie erosionada que más adelante sintetiza una matriz osteoidea (Fig. 7).

La cantidad de nuevo hueso formado también depende del número y de la actividad de los osteoblastos presentes. Unos días después del inicio de la formación de la matriz por los osteoblastos, el osteoide recién formado sufre una mineralización (Serrano S et al, 1990).

La secuencia de activación, resorción, reversión, formación y mineralización, normalmente ocurre en una minoría de la superficie ósea; en un momento dado, aproximadamente el 90% de las superficies disponibles están inertes. Una secuencia similar de eventos ocurre en el hueso cortical (Serrano S et al, 1990).



2.3.2. Alteraciones del ciclo óseo en la osteoporosis:

Es bien conocido el hecho de que la disminución de los valores en la DMO inmediatamente después de la menopausia es más pronunciada en las localizaciones del esqueleto que están compuestas por hueso trabecular; así en la columna vertebral compuesta por un 66% de hueso trabecular y un 34%

hueso cortical, suele registrarse un ritmo de pérdida de entre un 1,46% y un 5% por año (Pouilles JM et al, 1995).

El ritmo de las primeras modificaciones postmenopáusicas con pérdida ósea que se determinan en el cuello del fémur, compuesto de un 25% de hueso trabecular y un 75% de cortical, es menor que el de la columna (Pouilles JM et al, 1995). Los hombres tienden a perder hueso trabecular a un ritmo del 12% por decenio y hueso cortical, entre 0,5 y 1% por año (Orwoll ES et al, 1994). El hueso trabecular se comienza a perder a los 35 años en ambos sexos, mientras que el cortical empieza a desaparecer 10 años después (Riggs BL et al, 1986).

Durante la osteoporosis se produce un aumento en la actividad celular de las superficies óseas de dos a tres veces; el número de osteoclastos se incrementa también proporcionalmente. El efecto neto es que no sólo aumenta la extensión de resorción, sino que la profundidad de la cavidad de resorción también aumenta. Si la profundidad de la erosión es suficiente se produce una perforación de la placa trabecular, característica típica de la osteoporosis postmenopáusica ó hipogonadal en el hombre (Parfitt A et al, 1987).

Aunque existe también un aumento en el número de osteoblastos, éstos no desarrollan su función con normalidad. Esto implica un déficit óseo neto que conlleva a que la proporción de hueso inmaduro e incompletamente mineralizado aumente. En definitiva se produce un desacoplamiento entre los procesos de resorción y formación ósea (Parfitt A et al, 1987).

Por otro lado se objetiva una pérdida marcada del número de trabéculas, que puede llegar hasta el 45% en mujeres postmenopáusicas, mientras que en la osteoporosis inducida por corticosteroides el número sólo disminuye en un 10% (Riggs BL et al, 1986).

2.3.3. Factores de riesgo:

La masa ósea se incrementa de manera exponencial durante la adolescencia, que se sigue de una fase de estancamiento, para finalmente entrar en un período de pérdida ósea. Al llegar la edad madura, la masa ósea está claramente influenciada por el pico de masa ósea alcanzado durante la edad adulta. Aproximadamente a los 18 años, el 95-99% del total de la masa ósea ya se ha alcanzado (Bonjour J et al, 1991).

Las mujeres consiguen el pico de masa ósea antes que los hombres, debido a su mayor precocidad en alcanzar la pubertad (Bonjour J et al, 1991). El pico de masa ósea está influenciado por los siguientes factores: raza (los negros tienen mayor densidad ósea que los asiáticos ó los blancos), herencia, factores hormonales, ingesta y absorción cárquica, nutrición, ejercicio físico durante la niñez y la adolescencia, consumo de alcohol y tabaco (Compston J et al, 1992).

Se piensa que la testosterona juega un papel importante en el desarrollo del pico de masa ósea, pero su función en la pérdida de masa ósea relacionada con la edad no está establecido. Se conoce que los andrógenos influyen en la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, e incrementan la producción de matriz ósea y la secreción de osteocalcina (proteína presente en la matriz ósea, que puede ser empleada para valorar la tasa de renovación ósea en la evaluación de la osteoporosis) (Wiren K et al, 1999), presumiblemente a través de un receptor androgénico presente en los osteoblastos (Eastell R et al, 1998).

La testosterona también ejerce su efecto sobre varios factores de crecimiento, como son el factor de crecimiento β y el factor insulínico de crecimiento tipo 1, los cuales son importantes en la proliferación osteoblástica (Wiren K et al, 1999).

Los estrógenos también juegan un papel importante en el metabolismo óseo del hombre. Existen receptores de estrógenos a nivel de los osteoblastos y los osteoclastos (Oursler M et al, 1994). Los estrógenos parecen regular la

remodelación ósea modificando varios factores de crecimiento (Turner R et al, 1994). En hombres mayores, los niveles séricos de estradiol se correlacionaron significativamente con la densidad mineral ósea a nivel lumbar objetivándose una relación inversa con el riesgo de fractura vertebral (Slemenda C et al, 1997).

2.4. Diagnóstico

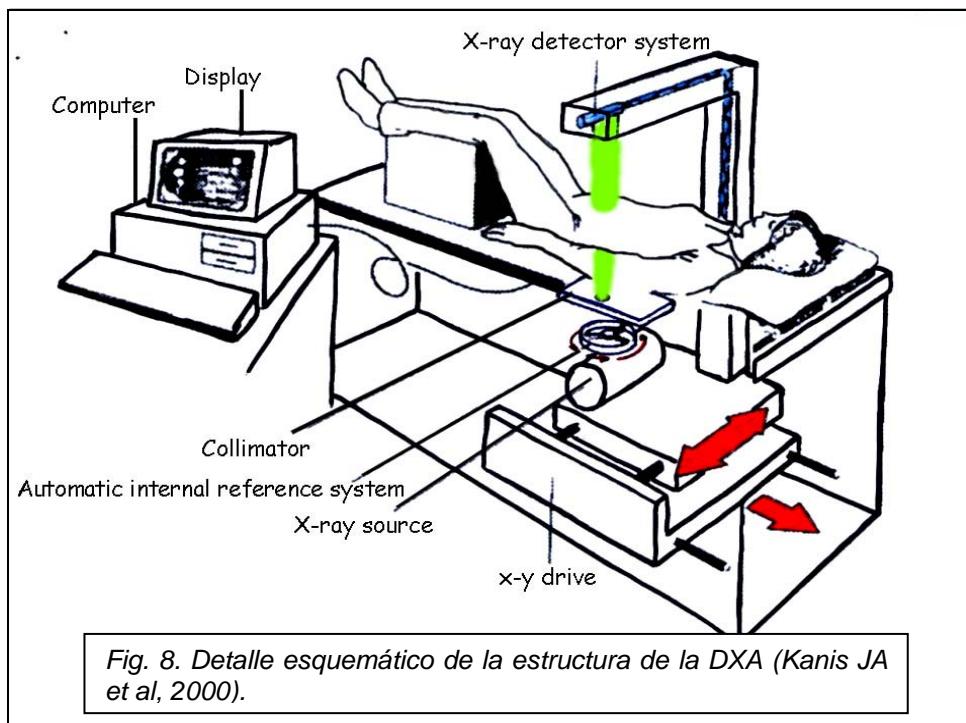
2.4.1. Radiológico:

Clínicamente la osteoporosis no manifiesta ningún síntoma hasta que acontece la fractura ósea. El diagnóstico de osteoporosis está determinado por distintos métodos radiológicos que se pueden apoyar en los indicadores de recambio óseo, sobretodo a la hora de analizar el riesgo de fractura ósea y la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Existen varias técnicas radiológicas para medir la densidad mineral ósea: absorciometría dual de Rx (DXA), tomografía cuantitativa computadorizada (TCC), radiografía cuantitativa, absorciometría única de Rx y los ultrasonidos. Las más utilizadas son la DXA y la TCC. El TCC ofrece la ventaja de medir selectivamente el hueso trabecular, que puede ser una manera más sensible de detectar cambios sutiles en la densidad mineral ósea; además, sus resultados no están influidos por enfermedades degenerativas. Sin embargo, a diferencia de la DXA, la TCC sólo puede medir la densidad mineral ósea a nivel de la columna vertebral (Rogers L et al, 1998). Además la DXA es más precisa y expone al paciente a una menor cantidad de irradiación (Raisz L et al, 1998).

Se ha comunicado un mayor grado de deterioro en la arquitectura trabecular del hueso de lo que constata la DXA en hombres con hipogonadismo no tratado mediante resonancia magnética a nivel de tibia (Benito M et al, 2003).

En la actualidad se considera la DXA como el patrón de referencia para el diagnóstico radiológico de la osteoporosis (Kanis JA et al, 2000). La DXA utiliza una fuente radioisótopa de fotones, normalmente gadolinio, que emite fotones a dos energías (44 y 100 keV). Es una técnica no invasiva, precisa, con una baja exposición a radiaciones y que aproximadamente se formaliza en 10 minutos. Suministra una buena imagen de la densidad ósea y como medida utiliza



gr/cm², de gran sensibilidad. Las principales desventajas son que la máquina es de gran tamaño y que los costes de mantenimiento son altos (Figura 8).

La Organización Mundial de la Salud no especifica cuántas localizaciones óseas son necesarias para el diagnóstico de osteoporosis ni cuáles son las de mayor interés. La Sociedad Internacional para la interpretación clínica de la densitometría ósea recomienda la medición en ambas caderas y columna lumbar.

La DMO en el antebrazo se recomienda cuando no se pueden obtener las mediciones en cadera y/o columna lumbar (artritis degenerativa), en casos de hiperparatiroidismo ó en pacientes muy obesos (Lewiecki EM et al, 2004). A nivel del antebrazo se debe utilizar el tercio distal del radio del brazo no dominante como medida diagnóstica. No se recomiendan otras localizaciones a este nivel.

A nivel lumbar se utilizan cortes postero-anteriores entre L1 y L4; es importante excluir cualquier vértebra que esté afectada localmente ó por algún artefacto, sobretodo en pacientes mayores en los que sea evidente una artritis degenerativa en la zona. Las proyecciones laterales de la columna lumbar no deben ser utilizadas en el diagnóstico de osteoporosis pero sí pueden ser una herramienta útil en el seguimiento (Lewiecki EM et al, 2004).

En la medición de la cadera se recomienda la utilización del fémur proximal, cuello femoral y trocánter, bilateralmente. Los datos obtenidos en el triángulo de Ward (área situada en el centro del cuello femoral donde se entrecruzan los haces trabeculares del trocánter mayor y del cuello femoral) deben de considerarse con precaución para el diagnóstico de osteoporosis por su dificultad técnica y variabilidad entre diferentes observadores (sí que está aceptada su utilidad para el seguimiento). Se prefiere la medición total de la cadera (fémur completo) para monitorizar el seguimiento de los pacientes (Lewiecki EM et al, 2004).

Por tanto no existe un criterio unificado para decidir qué localización ósea es la más apropiada para valorar el diagnóstico, seguimiento y riesgo de fractura. Se ha demostrado una gran variabilidad a la hora de cuantificar la tasa de osteoporosis y el riesgo de fractura entre las distintas localizaciones óseas (columna lumbar, cuello femoral, triángulo de Ward, fémur completo, trocánter) (Morote J et al, 2004). Mientras en las mujeres el indicador más fiable de riesgo de fractura es la DMO de toda la cadera, parece ser que en hombres es la DMO del antebrazo (Melton LJ et al, 1998).

2.4.2. Marcadores bioquímicos:

Existen varios marcadores bioquímicos del recambio óseo que también son utilizados para evaluar variaciones de la densidad mineral ósea.

La fosfatasa alcalina, la osteocalcina y los péptidos procolágeno se definen como marcadores de formación ósea (Tabla 5).

El calcio, la hidroxiprolina, la piridinolina y la deoxipiridinolina, se consideran marcadores de resorción ósea (Tabla 6). La deoxipiridinolina es específica del tejido óseo y sus niveles en orina son útiles para controlar los cambios en la resorción ósea durante un tratamiento específico. Se han descrito niveles urinarios elevados de deoxipiridinolina (Bettica P et al, 1996) y de telopeptido con enlaces cruzados aminoterminal (Schneider DL et al, 1997) en pacientes con osteoporosis.

También se ha demostrado que la medición conjunta de la densitometría mineral ósea y los niveles de telopeptido con enlaces cruzados carboxiterminal predice el riesgo de fractura ósea mejor que si se utiliza una de estas pruebas solamente (Garnero P et al, 1998).

Por tanto, los marcadores bioquímicos del recambio óseo son herramientas útiles junto con la DMO para el diagnóstico de osteoporosis, riesgo de fractura ósea y también en la monitorización de la respuesta al tratamiento de la osteoporosis.

Marcador	Muestra	Origen	Método analítico
Fosfatasa alcalina total	Suero	Hueso, hígado, intestino, riñón, placenta	Colorimetría
Fosfatasa alcalina ósea	Suero	Hueso	Colorimetría, precipitación, electroforesis
Osteocalcina	Suero	Hueso, plaquetas	Inmunoanálisis
Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I	Suero	Hueso, tejidos blandos, piel	Inmunoanálisis
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I	Suero	Hueso, tejidos blandos, piel	Inmunoanálisis

Tabla 5. Marcadores bioquímicos de formación ósea.

Marcador	Muestra	Origen	Método analítico
Fosfatasa ácida resistente a tartrato	Plasma, suero	Hueso, células sanguíneas	Colorimetría, inmunoanálisis
Piridinolina	Orina	Hueso, cartílago, tendón, vasos sanguíneos	HPLC, inmunoanálisis
Desoxipiridinolina	Orina	Hueso, dentina	HPLC, inmunoanálisis
Telopéptido con enlaces cruzados carboxiterminales del colágeno tipo I	Suero	Hueso, piel	Inmunoanálisis
Telopéptido con enlaces procesados carboxiterminal de colágeno tipo I	Suero y orina	Tejidos que contienen colágeno tipo I	Inmunoanálisis
Telopéptido con enlaces cruzados aminoterminal de colágeno tipo I	Suero y orina	Tejidos que contienen colágeno tipo I	Inmunoanálisis
Hidroxiprolina	Orina	Hueso, cartílago, tejidos blandos, piel	Colorimetría, HPLC
Glucósidos de hidrolisina	Orina	Hueso, tejidos blandos, piel, complemento sérico	HPLC
Sialoproteína ósea	Suero	Hueso, dentina	Inmunoanálisis

Tabla 6. Marcadores bioquímicos de resorción ósea. HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

2.5. Tratamiento

En primer lugar es necesario insistir en la modificación de ciertos estilos de vida y dieta. Numerosos estudios han demostrado una correlación positiva entre el tabaco y la disminución de los valores en la DMO, incluso una recuperación de estos valores cuando se deja de fumar (Ward KD et al, 2001).

El alcohol tiene un efecto directo tóxico sobre el osteoblasto; en muchas ocasiones el exceso de alcohol se asocia a malnutrición.

La práctica de *ejercicio físico* diario aumenta los valores de la densitometría mineral ósea (Todd JA et al, 2003).

Se recomienda el uso de suplementos de *vitamina D* (400-700 UI/día) y *calcio* (500 mgr/día) como herramientas necesarias pero no suficientes para el tratamiento de la osteoporosis inducida por la deprivación androgénica (Bae D et al, 2004).

Los *fitoestrógenos* son compuestos derivados de plantas con una actividad estrogénica. Los más comunes, las isoflavonas, se pueden encontrar en frutas, verduras y carne. Experimentalmente se ha demostrado una función inhibitoria sobre los osteoclastos y estimuladora sobre los osteoblastos (Fitzpatrick LA et al, 2003). Se ha publicado recientemente el enlentecimiento de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas en tratamiento durante 1 año con isoflavonas (Atkinson C et al, 2004).

La *calcitonina* es un péptido secretado por las células tiroideas tipo C en respuesta a la hipercalcemia. Aunque en humanos el principal regulador del calcio sérico son las glándulas paratiroides, parece ser que la calcitonina actúa disminuyendo la absorción tubular renal de calcio e inhibiendo directamente la actividad osteoclástica en el hueso (Bringhurst F et al, 2003). La calcitonina se ha utilizado como primera línea de tratamiento en la fractura

ósea osteoporótica debido a su efecto analgésico, pero su acción y eficacia a largo plazo es desconocida (Gennari C et al, 1991).

La *hormona paratiroides (PTH)* es secretada por las células principales de las glándulas paratiroides en respuesta a un estado de hipocalcemia. Estimula la reabsorción renal de calcio y transforma a la vitamina D en su forma activa, incrementando así la absorción intestinal de calcio. Los aumentos intermitentes de PTH estimulan al osteoblasto y la formación ósea, mientras que la elevación crónica de la misma produce una resorción ósea (Bringhurst F et al, 2003). Se ha demostrado un aumento en la masa ósea en pacientes tratados con PTH. Se ha publicado recientemente una mayor eficacia de la PTH sola que asociada a bisfosfonatos (alendronato), justificado por la interferencia del bisfosfonato en los efectos anabólicos de la PTH (Finkelstein J et al, 2003).

Los *bisfosfonatos* son en la actualidad el tratamiento estándar de la osteoporosis. Constan molecularmente de dos partes: el grupo pirofosfato, que posee una gran afinidad por la mineral ósea (calcio e hidroxiapatita); y las cadenas laterales, que son variables en los radicales 1 y 2. La cadena lateral R1 es la que determina la afinidad de la molécula por el hueso mientras que la cadena lateral R2 es la que define la potencia antirreabsortiva ósea del fármaco. Su mecanismo íntimo de acción no se haya aún aclarado pero se supone que inhiben directamente la actividad del osteoclasto de dos maneras diferentes: 1) alteración de las proteínas del citoesqueleto e inhibición de la síntesis de colesterol, y 2) inducción de apoptosis mediante efecto citotóxico directo (Rogers M et al, 2000).

Actualmente disponemos de bisfosfonatos en forma oral (etidronato, clodronato, ibandronato, alendronato y risendronato) e intravenosa (pamidronato y zoledronato). Los principales efectos secundarios descritos son: intolerancia intestinal, insuficiencia renal, síndrome gripal, dolor óseo.

Últimamente se viene resaltando el interés por los moduladores selectivos del receptor estrogénico (tamoxifeno y raloxifeno), que han demostrado mantener

estable la densidad mineral ósea de mujeres postmenopáusicas en el tratamiento del cancer de mama (Love R et al, 1992).

2.6. Osteoporosis en el hombre

La prevalencia de la osteoporosis es menor en hombres que en mujeres por varias razones fisiológicas: mayor acumulación de masa ósea durante la etapa de crecimiento, mayor tamaño de los huesos, ausencia de la menopausia, mayor lentitud de pérdida de masa ósea y esperanza de vida más corta (Amin S et al, 2001).

La osteoporosis es cada vez más un problema de salud importante en el varón, aunque tradicionalmente se la halla considerado una enfermedad de mujeres. Está asociada a una gran morbilidad y mortalidad, y a unos costes sanitarios elevados (Stock H et al, 2004).

2.6.1. Epidemiología

Se calcula que en Estados Unidos existen entre 250.000 y 2.000.000 de hombres que padecen osteoporosis (Burgess E et al, 2002).

El riesgo de fractura ósea en varones osteoporóticos se estima entre el 13 y 25% (Melton III LJ et al, 1998). Las fracturas de cadera suelen ocurrir más tarde que en mujeres, incrementándose ampliamente a partir de los 80 años (fig. 9).

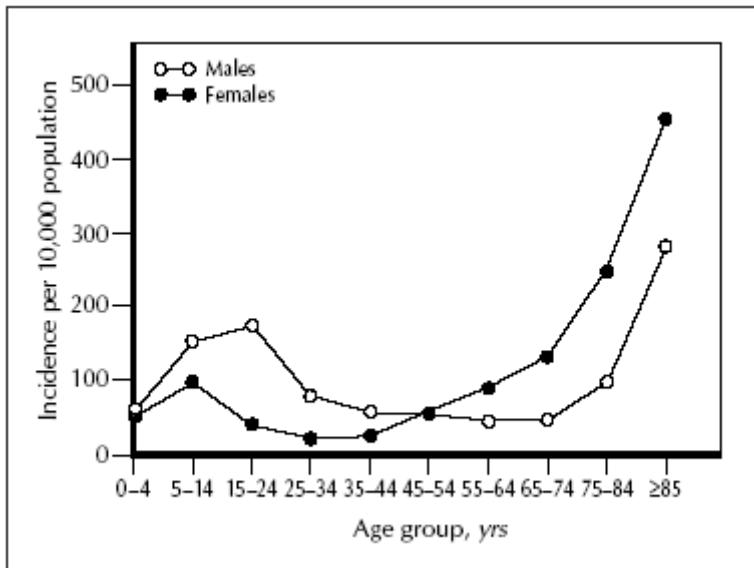


Fig. 9. Tasa de incidencia de fracturas por 10.000 habitantes en ambos sexos y por grupos de edad (Donaldson LJ et al, 1990).

2.6.2. Factores de riesgo

A diferencia de las mujeres, en los hombres es más frecuente la osteoporosis secundaria. Se calcula que hasta un 60% de los varones con osteoporosis tiene una causa conocida.

Es importante detectar factores que aumenten el riesgo de osteoporosis y también de fractura ósea, ya que nos permitirá determinar qué pacientes se beneficiarán de una densitometría ósea y así facilitar un diagnóstico y tratamiento precoz.

2.6.2.a Índice de Masa Corporal (IMC)

Se trata de un potente predictor de la alteración en los parámetros de la densidad mineral ósea y del riesgo de fractura. Un IMC por debajo de 22 asegura cifras osteoporóticas en la DMO y aumenta el riesgo de fractura en 3-4 veces (Center JR et al, 2000).

2.6.2.b Tabaquismo

Es un factor de riesgo independiente que provoca disminución de los parámetros en la DMO y aumenta el riesgo de fractura en ambos sexos. Varios estudios han demostrado que el tabaco disminuye los niveles circulantes de estrógenos y aumenta el de gonadotropinas (Jensen J et al, 1985). También se ha demostrado que disminuye la absorción intestinal de calcio y vitamina D (Krall EA et al, 1999).

2.6.2.c Historia familiar de fractura osteoporótica

Los varones con antecedentes maternos de fractura tienen un riesgo 1.5 veces mayor de evento óseo provocado por la osteoporosis (Diaz MN et al, 1997). Existen mutaciones genéticas a nivel de las proteínas de la matriz ósea, células óseas y elementos reguladores del metabolismo del calcio que se han asociado a una disminución de la DMO y aumento de fracturas.

2.6.2.d Fármacos

Existen medicaciones que aumentan el riesgo de fractura ósea como la fenitoína (provoca osteomalacia), los análogos LH-RH (provocan hipogonadismo) y los corticoides. Otros fármacos aumentan el riesgo de caída como los psicotropos y ansiolíticos. Además el riesgo de caída también está aumentado en pacientes con alteraciones de la marcha (accidentes cerebrovasculares, desórdenes del movimiento) y problemas de visión.

2.6.2.e Hipogonadismo

Es una importante causa de osteoporosis secundaria en el hombre. La testosterona inhibe la actividad osteoclástica (Huber DM et al, 2001). El hipogonadismo aumenta la sensibilidad del hueso a la acción de la PTH y disminuye la absorción intestinal del calcio (Francis RM, 1999).

Con la edad se produce una disminución progresiva de los niveles de testosterona total y libre, y un incremento de la globulina transportadora de hormonas sexuales (Morley JE et al, 1997). En varios estudios se ha asociado

el hipogonadismo en el hombre anciano a una disminución de la DMO y un aumento de fracturas (Amin S et al, 2000). *Orwoll E et al* (2000) analizaron un grupo de hombres osteoporóticos entre los que destacaba que un tercio tenían hipogonadismo (Orwoll E et al, 2000).

2.6.2.f Déficit de vitamina D

Se ha calculado que entre un 4 y 6% de varones mayores de 50 años tienen niveles de 25-OH vit.D3 por debajo de 15 ng/ml (Burgess E et al, 2002). La vitamina D se requiere para conseguir una buena absorción del calcio y su déficit provoca una mineralización ósea defectuosa. La medición de los niveles de 25-OH vitamina D3 en sangre es un test útil para el diagnóstico de la osteoporosis en el hombre (Burgess E et al, 2002).

2.6.2.g Hipercalciuria

Hasta el 10% de varones osteoporóticos padecen este desorden metabólico (Burgess E et al, 2002). El tratamiento de la hipercalciuria con tiazidas aumenta los valores de la DMO en un 3-5% (Harris SS et al, 2000). Los pacientes con un calcio en orina de 24 horas superior a 300 mg/dl pueden beneficiarse de un tratamiento con tiazidas (Adams JS et al, 1999).

2.6.3. Genética

En general, se considera que la osteoporosis es una enfermedad multifactorial, poligénica, en la que varios genes son modificados por las hormonas, la nutrición y el ambiente (Gennari L et al, 2001). Aunque existen menos estudios que en la mujer, en el hombre se defiende la idea de que la osteoporosis tiene una base genética importante (Gennari L et al, 2001).

Asumiendo que el déficit de estrógenos es una de las principales causas de osteoporosis en ambos sexos, se han estudiado distintos genes del metabolismo de las hormonas sexuales que pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

Se ha relacionado la inactivación del gen del receptor de estrógenos (ER α) y de la aromatasa (CYP19) con el desarrollo de una osteoporosis precoz en varones (Smith EP et al, 1994). También se ha descrito la posible relación entre un polimorfismo en el gen del receptor de andrógenos (AR) con valores disminuidos en la DMO y un aumento en la incidencia de fracturas vertebrales en el hombre (Zitzmann M et al, 2001).

Tanto la participación como el mecanismo de acción de otros genes implicados en el metabolismo óseo, como el del receptor de la vitamina D (VDR), el gen codificador del colágeno tipo I (COL1A1) y el del factor de crecimiento insulina-like (IGF-1) están todavía en fases iniciales de estudio (Ralston SH, 2002).

2.6.4. Importancia de los estrógenos

Aunque siempre se ha considerado el papel clave de la testosterona en el metabolismo óseo del hombre, varios estudios avalan la importancia de los estrógenos para una maduración normal del esqueleto óseo y para el mantenimiento de la masa ósea en el hombre (Bilezikian JP et al, 1998).

Se han descrito casos de varones con déficit de aromatasa (enzima responsable de la transformación de la testosterona en estradiol) que presentaban masa ósea reducida, desarrollo óseo inmaduro, falta de fusión de las epífisis y niveles séricos de estradiol indetectables (Bilezikian JP et al, 1998).

El hombre no experimenta con la edad una caída drástica en los niveles de estrógenos, a diferencia de las mujeres con la menopausia. De hecho, en el varón se objetivan mínimas reducciones en los niveles de testosterona y estrógenos (Slemenda CW et al, 1997); aún así, esto conlleva a una pérdida de masa ósea evidente con la edad que se ha asociado con el descenso de los niveles de estrógenos biodisponibles (Khosla S et al, 1998).

Los estrógenos biodisponibles representan la fracción de estrógenos que tienen acceso a los tejidos, a diferencia de la globulina ligadora de hormonas esteroideas (SHBG) que no lo tiene. A pesar de que los niveles de estrógenos totales en el varón aoso disminuyen muy poco ó se mantienen estables, existe una clara disminución de los estrógenos biodisponibles ó fracción libre que se compensa con el aumento de la concentración de la SHBG (Khosla S et al, 1998).

Se ha demostrado que el descenso de los niveles de estrógenos libres es un factor predictor independiente de las alteraciones de la DMO en el hombre (Khosla S et al, 1998).

Existe otro estudio que avala el papel preponderante de los estrógenos libres frente a la testosterona libre en el mantenimiento de la arquitectura ósea en el varón; *Falahati-Nini A et al*, demostraron que en ausencia de estrógenos se produce un incremento mayor de los marcadores urinarios de reabsorción ósea (*Falahati-Nini A et al, 2000*).

Los receptores estrogénicos α y β se han identificado en osteoblastos y células estromales de la médula ósea. Se ha sugerido que los estrógenos también actúan pero de manera indirecta sobre los osteoclastos suprimiendo la producción de citoquinas involucradas en la reabsorción ósea. En pacientes con niveles bajos de estrógenos se han objetivado elevaciones de IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que inducen la reabsorción ósea (Gennari L et al, 2002).

2.6.5. Diagnóstico

En hombres también se acepta el uso de la densitometría mineral ósea a través de la absorciometría dual (DXA) como método diagnóstico y pronóstico (riesgo de fractura) de la osteoporosis.

Aunque no existe un consenso oficial en la aplicabilidad para el hombre, de los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (1994) para el diagnóstico de la osteoporosis, éstos se utilizan de la misma manera que para las mujeres.

Existen tres razones por las que un T-Score < 2.5 DS en el caso del hombre no justificaría el diagnóstico de osteoporosis: a) representa una masa ósea absoluta mayor en el caso de los hombres (debido a su mayor pico de masa ósea); b) la relación entre el descenso de los valores en la DMO y el riesgo de fractura está aún por definir en el caso de los hombres; c) la DXA no permite analizar las posibles diferencias en la calidad del hueso entre ambos sexos (Orwoll E, 2000).

Recientes estudios sugieren que la relación entre el riesgo de fractura y la DMO es similar en ambos sexos (Cheng S et al, 1997; Kanis JA et al, 2001).

Actualmente la *National Osteoporosis Foundation* recomienda la realización de una DMO a todas las mujeres postmenopáusicas entre los 60 y 65 años. En el caso del hombre no existe ninguna recomendación oficial (Lindsay R et al, 2001).

2.6.6. Morbi-mortalidad. Comportamiento de las fracturas

Las fracturas de cadera tienen el pico de incidencia en el hombre diez años más tarde (75) que en las mujeres (65). Las fracturas vertebrales tienen la misma incidencia en ambos sexos pero en hombres la morbilidad es mayor (aumento del dolor y disminución de la movilidad). Las fracturas del radio también son menos frecuentes en el varón.

Por otro lado, la mortalidad que se asocia a las fracturas de cadera en el año posterior en el hombre duplica a la de las mujeres (Fisher ES et al, 1991).

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cada fractura vertebral, disminuye un 10% la capacidad pulmonar total (McEvoy CE et al, 1998).

2.6.7. Prevención

La prevención de la pérdida de masa ósea en el varón se dirige fundamentalmente a incrementar al máximo el pico de masa ósea durante la tercera década de la vida y a minimizar la pérdida de hueso durante la senectud (Stock H et al, 2004).

Durante la juventud se recomienda la ingesta diaria de calcio y la práctica de ejercicio físico regular. Asimismo si se identifica cualquier tipo de déficit hormonal, es importante corregirlo de manera precoz para permitir el desarrollo óseo normal posterior (Stock H et al, 2004).

A partir de la cuarta década es importante mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, evitar el tabaco, practicar ejercicio físico de manera regular, prevenir las caídas y limitar la ingesta de alcohol a menos de 60 gr/día (Siddiqui NA et al, 1994).

El *National Institute of Health* (NIH) recomienda la ingesta diaria de 1500 mgr de calcio en hombres mayores de 65 años y de al menos 600 UI de vitamina D en los mayores de 70 años (Siddiqui NA et al, 1994).

Por su parte, el *US Institute of Medicine* ha recomendado recientemente la ingesta diaria de 1200 mgr de calcio y de 800 UI de vitamina D en varones mayores de 50 años (Orwoll E, 2000).

2.6.8. Tratamiento

No existen diferencias en cuanto a hábitos y medicación aconsejados en el caso de las mujeres.

2.6.8.a Bisfosfonatos

En la actualidad disponemos de pocos estudios sobre el uso de bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis primaria en el varón.

En Estados Unidos está aprobado el uso de alendronato y de risendronato oral para el tratamiento de la osteoporosis primaria en hombres mientras que las fórmulas endovenosas por el momento sólo tienen aprobado su uso en la hipercalcemia maligna y en las lesiones líticas del mieloma múltiple (Bae D et al, 2004).

Recientemente, *Orwoll E et al* han comunicado la eficacia del alendronato vía oral (10 mgr/día) en un estudio randomizado a doble ciego durante dos años en un total de 241 varones. En este trabajo se demuestra un incremento en los parámetros de la densitometría ósea en todas las localizaciones; asimismo se objetivó una disminución del riesgo de fractura al reducir el número de deformidades vertebrales (*Orwoll et al, 2000*).

También se ha estudiado el uso de bisfosfonatos en el tratamiento de osteoporosis secundaria en el varón, como es el uso crónico de glucocorticoides. *Saag KG et al*, han demostrado una mejoría de la densidad ósea a nivel lumbar tras el tratamiento con alendronato (*Saag KG et al, 1998*). Otros grupos confirman estos resultados pero con otras moléculas: etidronato (*Adachi JD et al, 1997*) y residronato (*Reid DM et al, 2000*).

Shimon I et al, en un grupo de 22 varones con hipogonadismo primario y osteoporosis, objetivan un aumento en los valores de la DMO de columna lumbar y cadera y una disminución de los marcadores urinarios de reabsorción ósea, tras 6 y 12 meses de tratamiento con 10 mgr diarios de alendronato oral (*Shimon I et al, 2005*).

2.6.8.b Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea tiene un doble mecanismo de acción en el hueso: por una parte, a dosis bajas intermitentes, estimula a los osteoblastos del hueso

esponjoso; en cambio, a dosis altas continuas, estimula a los osteoclastos (Bilezikian JP et al, 2001).

Se ha demostrado el uso beneficioso de la PTH en el tratamiento de la osteoporosis en el varón. *Bilezikian JP et al*, realizaron un ensayo randomizado que englobó 23 hombres con osteoporosis primaria y edad media de 50 años; en el grupo al que se le administró 400 UI de PTH (teriparatide) se objetivaron incrementos significativos de la masa ósea lumbar y femoral tras 18 meses de seguimiento (Bilezikian JP et al, 2001).

En otro estudio reciente en el que participaron 437 varones osteoporóticos se objetivó un aumento en los valores de la DMO a los 11 meses de tratamiento con PTH intermitente, respecto al grupo control (Orwoll E et al, 2003).

Falta por determinar la eficacia de este fármaco en la reducción de la incidencia de fracturas óseas.

2.6.8.c Otros

Se ha descrito recientemente que el *fluoride* asociado a fármacos antireabsortivos puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis en el varón. En un estudio que analizó a 33 varones con osteoporosis severa, se les administró etidronato y fluoride, obteniéndose aumentos significativos en la densidad ósea lumbar y femoral, respecto al grupo control (solo etidronato) (Ringe J et al, 2001).

La *calcitonina intranasal* se considera un fármaco de segunda línea en el tratamiento de la osteoporosis en la mujer, por su relativa eficacia; en el hombre se ha utilizado en pacientes que no toleran los bisfosfonatos (Walter-Bone K et al, 2001).

Varios estudios han asociado los niveles bajos de IGF-1 (factor de crecimiento insulina like) con osteoporosis idiopática en el hombre, debido a una disfunción osteoblástica y disminución consecuente de la formación de hueso; la *hormona*

del crecimiento recombinante humana, que segregá IGF-1, ha demostrado aumentar la densidad mineral ósea en hombres (Gillberg P et al, 2002).

El papel de la *testosterona* en el tratamiento de la osteoporosis del varón está aún por definir. Se ha descrito un aumento de la DMO a nivel lumbar en hombres con hipogonadismo tratados con suplementos de testosterona, sin estudiarse la repercusión sobre la incidencia de fracturas óseas (Francis R, 2001). Por el contrario, en otro estudio realizado en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático no se normalizaron los valores de la DMO ni de los marcadores de recambio óseo, tras 2 años de tratamiento con testosterona (Guo C et al, 1997). Además queda por determinar la inocuidad del tratamiento sustitutivo con testosterona a largo plazo.

En fases iniciales de investigación se encuentra la aplicación de los *moduladores selectivos del receptor de estrógenos* (*lasofoxifene*) para el tratamiento de la osteoporosis en el varón (Ke H et al, 2000).

2.6.8.d Algoritmo terapéutico de la osteoporosis en el varón

Recientemente se ha propuesto un esquema de evaluación y tratamiento de la osteoporosis en el varón (Fig. 10) (Burgess E et al, 2002).

Este algoritmo es interesante porque incluye varios conceptos que hasta ahora no se habían tenido en cuenta en el hombre: 1) instaurar un programa de screening de osteoporosis en el varón con factores de riesgo, por lo menos tan tempranamente como se solicita en mujeres; 2) destacar una serie de factores de riesgo para identificar qué pacientes se beneficiarán de un diagnóstico precoz: índice de masa corporal bajo, tabaquismo, historia familiar de osteoporosis, hipogonadismo, glucocorticoides y antecedentes de fractura ósea por traumatismo leve; 3) descartar cualquier causa secundaria en el varón diagnosticado de osteoporosis.

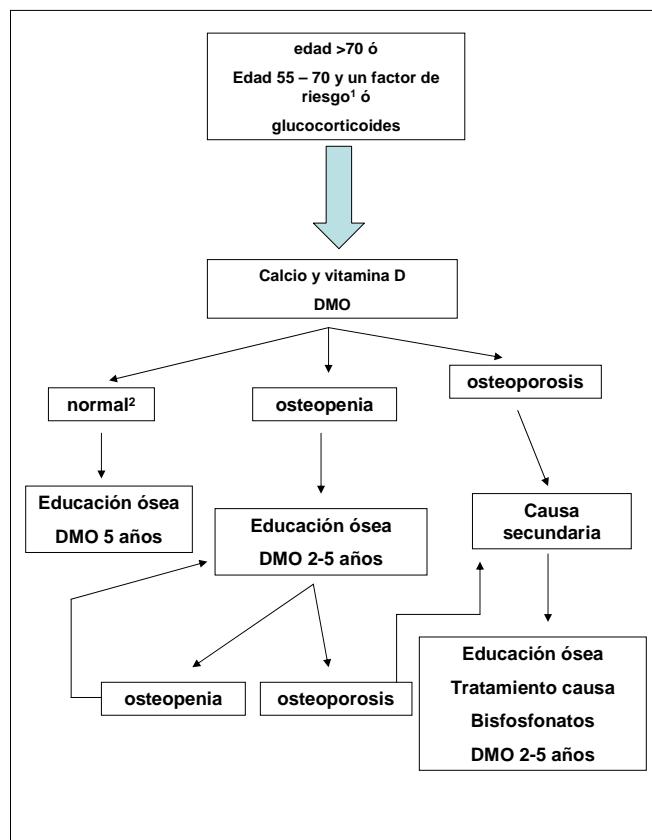


Fig. 10. Algoritmo terapéutico de la osteoporosis en el varón (Burgess E et al, 2002).

¹factores de riesgo: fractura previa, tabaco, historia familiar de fractura osteoporótica, índice de masa corporal < 18, glucocorticoides.

²en pacientes bajo tratamiento con corticoides debe considerarse la osteopenia como osteoporosis.

3. OSTEOPOROSIS Y CÁNCER DE PRÓSTATA

3.1. Epidemiología

Se calcula que aproximadamente un 13% de varones mayores de 50 años tienen osteoporosis (Melton LJ et al, 1992).

Se estima que el 30% de las fracturas de cadera que anualmente ocurren en el mundo se dan en hombres, significando una mayor morbilidad y mortalidad que en mujeres (Stock H et al, 2004).

Los pacientes con cáncer de próstata pueden ser diagnosticados de osteoporosis en distintas fases de la enfermedad:

- a) El propio cáncer de próstata es un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis puesto que produce desórdenes metabólicos óseos incluso antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento (Clarke NW et al, 1991). *Smith et al*, han descrito tasas de osteoporosis de hasta el 34% y de osteopenia del 63%, en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado sin ningún tipo de tratamiento previo (Smith et al, 2001).
- b) Se han observado alteraciones en la osteogénesis de pacientes que presentan metástasis óseas blásticas, lo que conlleva a una estimulación exagerada de la resorción ósea a ese nivel y en todo el esqueleto, promoviendo así cierto grado de osteoporosis en estos pacientes sin tratamiento (Demers LM et al, 2000).
- c) Existen múltiples estudios que relacionan el tratamiento hormonal continuo en pacientes con cáncer de próstata no metastásico con tasas de osteoporosis progresivas (Smith MR et al, 2002).

d) Aparte de la predisposición descrita en la enfermedad prostática a desarrollar cierto grado de osteoporosis se describen ciertos factores de riesgo que influyen también en la aparición de osteoporosis en estos pacientes: ingesta disminuida de calcio, hipogonadismo, hipovitaminosis D (Smith M et al, 2001); edad, bajo índice de masa corporal y cifras elevadas de PSA (Conde F et al, 2004); alcohol, tabaco, corticoides.

3.2. Fisiopatología

Los andrógenos desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la integridad esquelética. A partir de los 50 años de edad, los varones pierden hueso a un ritmo del 0,3% a 0,5% anual como resultado de la disminución gradual de las concentraciones de andrógenos con la edad.

La supresión androgénica aumenta esa pérdida ósea hasta 10 veces (Manolagas SC et al, 1995). La castración quirúrgica ó médica en pacientes con cáncer de próstata reduce las concentraciones séricas de testosterona en aproximadamente un 90% (Pfeilschifter J et al, 2000); normalmente se trata de un tratamiento continuo que perpetúa el estado de hipogonadismo; además el tiempo de recuperación de los niveles de testosterona es largo, incluso después de varios meses de interrumpir el tratamiento (Gulley JL et al, 2003).

La supresión androgénica causa un aumento tanto de la resorción como de la formación ósea, siendo el estímulo de la resorción el dominante y por tanto, provoca una reducción global de la masa ósea (Manolagas SC et al, 1995).

Los estudios que valoran el papel de los andrógenos sobre el metabolismo óseo demuestran un efecto directo de los andrógenos sobre los osteoblastos y un efecto indirecto sobre la resorción ósea mediada por los osteoclastos (Hofbauer LC et al, 1999).

En el hueso humano adulto, se ha localizado la expresión del receptor androgénico en los osteoblastos de lugares de remodelado óseo activo (Abu EO et al, 1997). Existe cierta controversia acerca del efecto de los andrógenos sobre los osteoblastos ya que se ha observado en diferentes estudios que pueden aumentar ó reducir la proliferación osteoblástica (Hofbauer LC et al, 1999).

Los estudios realizados *in vitro/in vivo* han demostrado que los andrógenos aumentan la expresión del factor de crecimiento transformador β (TGF- β), que inhibe la actividad de los osteoclastos; e inhiben la expresión de interleukina 6 (IL-6), que fomenta la osteoclastogénesis (Guise TA et al, 1998). En consecuencia, en ausencia de andrógenos la expresión de TGF- β se reduce y la expresión de IL-6 aumenta, con lo que se produce una resorción ósea acelerada.

Ya se ha comentado la importancia de los estrógenos en el metabolismo óseo del varón (ver capítulo 2.6.4.). En este sentido, se ha demostrado que los niveles de estrógenos en sangre están directamente relacionados con los valores de la DXA lumbar (Slemenda C et al, 1997; Khosla S et al, 1998; Greendale G et al, 1997).

Los niveles de estrógenos también se han correlacionado inversamente con el riesgo de fractura ósea (Barrett-Connor E et al, 2000).

Eriksson S et al, realizaron un estudio en pacientes con cáncer de próstata no metastático, en el que se comparaban los cambios a nivel óseo de 11 pacientes tras orquitectomía quirúrgica y 16 pacientes bajo estrogenoterapia. Tras un año de tratamiento, la DXA de cadera se redujo un 10% en el grupo de los castrados quirúrgicamente frente a un descenso del 1% del otro grupo (Eriksson S et al, 1995).

También se ha descrito que la bicalutamida, un antiandrógeno no esteroideo, aumenta la concentración sérica de los estrógenos (Verhelst J et al, 1994).

Algunos estudios ya sugieren que la bicalutamida mantiene los valores de la DXA en pacientes con cáncer de próstata (Abrahamsson P, 2001).

3.3. Pérdida de masa ósea

Se calcula que la pérdida de masa ósea en varones adultos de la población general a nivel de la columna lumbar es de aproximadamente un 5-10% por década, incrementándose este porcentaje a partir de los 75 años. A nivel del cuello femoral esta pérdida se calcula que es de aproximadamente del 0.7% por año (Jones G et al, 1994).

Las tasas de pérdida de masa ósea descritas durante la fase inicial de la deprivación androgénica en hombres con cáncer de próstata son más altas que las observadas en mujeres postmenopáusicas (Smith MR et al, 2003).

Recientes estudios han demostrado, en pacientes con cáncer de próstata bajo tratamiento hormonal y sin evidencia de metástasis óseas, una disminución clara en los valores de la densitometría mineral ósea de entre un 6.5% y un 17.3% comparados con grupos control de pacientes con cáncer de próstata sin tratamiento hormonal. En concreto se calcula una disminución del 5.7-8.5% a nivel de la columna lumbar y de un 1.8-2.3% a nivel de cuello femoral en pacientes bajo supresión androgénica durante al menos doce meses (Smith MR et al, 2003; Berruti A et al, 2002; Mittan D et al, 2002).

La duración del tratamiento antiandrógeno también influye en la disminución de los valores de la DMO; en concreto, *Kiratli et al* (2001) calculan un descenso del 14% a nivel de columna lumbar y del 28% en cuello femoral después de 10 años de tratamiento hormonal comparado con un grupo control de la misma edad, cuando para estos mismos pacientes se objetiva un descenso del 1.7% en columna lumbar y del 5.2% en cadera, tras sólo 2 años de tratamiento.

Varios estudios que analizan la velocidad de pérdida de masa ósea ponen de manifiesto que el tratamiento antiandrogénico da lugar a una pérdida ósea acelerada en los 2 primeros años de tratamiento, tras lo cual la rapidez de la pérdida ósea parece estabilizarse (Daniell HW et al, 2000).

También se han objetivado aumentos significativos de marcadores de recambio óseo (deoxipiridinolina urinaria) en pacientes con cáncer de próstata y tratamiento hormonal, sugiriendo de esta manera una mayor pérdida de masa ósea (Diamond T et al, 2001).

3.4. Complicaciones y morbilidad asociada a la pérdida ósea

Las reducciones en los valores de la densitometría ósea presentan una correlación significativa con un aumento del riesgo de deformidad esquelética; el riesgo relativo de deformidad aumenta el doble por cada desviación estándar de reducción por debajo de la DMO normal en la columna, cuello femoral ó trocánter (Lunt M et al, 1997).

Varios estudios han demostrado que el factor de riesgo más importante para provocar una fractura osteoporótica es la disminución de los valores de la densitometría ósea tanto en hombres como en mujeres (Burger H et al, 1998).

Aunque no disponemos de estudios prospectivos a largo plazo sobre la incidencia de fracturas debidas a una DMO baja por deprivación androgénica, existen grupos que han demostrado retrospectivamente esta asociación entre el tratamiento hormonal y el aumento de la frecuencia de fracturas osteoporóticas; recientemente, un estudio que engloba más de 50000 pacientes con cáncer de próstata no metastásico demuestra tras 5 años de seguimiento una tasa de fracturas óseas del 20% en el grupo que había recibido tratamiento hormonal frente a un 12% del grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Shahinian V et al, 2005).

Las fracturas osteoporóticas pueden acontecer en cualquier localización del esqueleto aunque son las vértebras el lugar más frecuente y temprano tanto en hombres como en mujeres. Las fracturas vertebrales se asocian a un dolor intenso de espalda, compresión de la médula espinal, cambio de postura, deterioro funcional, discapacidad y reducción de la calidad de vida. La presencia de múltiples fracturas torácicas puede causar una enfermedad pulmonar restrictiva y las fracturas lumbares pueden causar dolor abdominal y estreñimiento (Hazcynski J et al, 2001).

Las fracturas de cadera son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Las fracturas osteoporóticas en los varones se asocian a una alta tasa de mortalidad, a una discapacidad a largo plazo y a unos costes de asistencia sanitaria elevados.

Los estudios realizados sugieren que las fracturas osteoporóticas reducen significativamente la calidad de vida relacionada con la salud tanto en los varones como en las mujeres (Adachi JD et al, 2001).

De hecho, las fracturas osteoporóticas causan en general una morbi-mortalidad mayor en los varones que en las mujeres. La tasa de mortalidad de los pacientes de más de 64 años que han sufrido una fractura de cadera es aproximadamente 4 veces mayor en los hombres que en las mujeres (Diamond T et al, 2001).

Se ha sugerido que existe una correlación negativa entre las fracturas esqueléticas y la supervivencia global de los varones con cáncer de próstata (Oefelein MG et al, 2002). Recientemente Shahinian V et al han demostrado una correlación negativa entre las fracturas osteoporóticas y la supervivencia total en pacientes con cáncer de próstata (Shahinian V et al, 2005).

El coste de la asistencia en los varones que se recuperan de una fractura de cadera es especialmente elevado; en 1994, las fracturas osteoporóticas de los

varones supusieron un coste de casi 3000 millones de dólares en Estados Unidos (NIHORBD, 2004).

En un estudio reciente se analizaron los costes médicos totales y el coste de hospitalización de las complicaciones esqueléticas en 28 varones con cáncer de próstata metastásico tratados en 2 hospitales de Holanda. Se puso de manifiesto que a lo largo de 2 años de seguimiento, más de la mitad de los costes totales medios del tratamiento estaban directamente relacionados con el tratamiento de las complicaciones esqueléticas (Groot MT et al, 2003).

3.5. Prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea

3.5.1. Modificaciones del estilo de vida

El primer paso para prevenir la osteoporosis en pacientes bajo supresión androgénica es modificar ciertos estilos de vida como: tabaco, alcohol y práctica de ejercicio físico regularmente (Smith MR, 2003).

Además se recomienda optimizar el aporte diario de calcio (1000-1500 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día) (Bilezikian JP, 1999).

No existen estudios en la actualidad que hayan investigado la eficacia de los fitoestrógenos sobre la densidad mineral ósea en varones tratados hormonalmente.

3.5.2. PTH

El único trabajo hasta este momento que analiza el papel de la PTH en hombres bajo supresión androgénica constata un aumento del NTX urinario tras 6 meses de tratamiento con PTH previa a la inyección de leuprolide; se concluye que de alguna manera la supresión androgénica aumenta la

sensibilidad del recambio óseo a la acción de la PTH, y esto se podría evitar en este tipo de pacientes (Leder B et al, 2001).

3.5.3. Bisfosfonatos

Un aspecto controvertido es el uso de estos fármacos con el objetivo de prevenir la pérdida de masa ósea en varones con cáncer de próstata bajo supresión androgénica.

Existe un único ensayo clínico en la literatura analizando la eficacia de los bisfosfonatos orales para el tratamiento de la osteoporosis inducida por el tratamiento hormonal. *Greenspan S et al*, realizaron un estudio randomizado a doble ciego en 112 hombres con cáncer de próstata no metastático a los que se les administró 70 mgr de alendronato oral frente a placebo. Tras un año de tratamiento continuado se obtuvo un incremento de la densidad ósea en cadera y columna del 2-5%, estadísticamente significativo frente al grupo placebo (*Greenspan S et al*, 2006).

Sin embargo, sí que se han realizado varios ensayos clínicos con bisfosfonatos endovenosos en este contexto. El pamidronato endovenoso (ev) administrado cada 12 semanas (60 mgr) ayuda a mantener los valores en la densitometría mineral ósea tras 1 año y medio de tratamiento con respecto a un grupo control (*Smith M et al*, 2001).

En la misma línea, *Diamond T et al*, llevaron a cabo un estudio prospectivo randomizado en 21 pacientes con cáncer de próstata metastático manipulados hormonalmente. Se randomizaron 2 grupos, 90 mgr pamidronato ev frente a placebo, y se evaluaron los valores de la DMO a los 6 y 12 meses. Mientras que en el grupo del bisfosfonato se objetivó un aumento del 7,8% y 2% en la DMO de columna lumbar y cuello femoral, respectivamente, en el grupo placebo se describió un descenso de hasta el 7% en zona lumbar y del 3% en cuello femoral (*Diamond T et al*, 2001).

Smith M et al, en otro estudio posterior, randomizaron 106 varones con cáncer de próstata no metastático antes de iniciar el tratamiento hormonal. El grupo a estudio recibió 4 mgr de ácido zoledrónico ev trimestral; tras un año de tratamiento se objetivó un aumento significativo de la DMO en todas las localizaciones (destacando un 5,6% en la zona lumbar), frente al grupo placebo que experimentó una pérdida de masa ósea significativa (Smith M et al, 2003).

Recientemente se ha publicado un ensayo randomizado con ácido zoledrónico a dosis de 4 mgr trimestrales en el que también se constata una mejoría en los parámetros de la DMO tras 2 años de tratamiento, pero además y por primera vez, se consigue una disminución en el riesgo de complicaciones óseas (Saad F et al, 2004).

Se ha descrito la utilidad de otro bisfosfonato intramuscular, el neridronato, en la prevención y tratamiento de pérdida de masa ósea de pacientes con cáncer de próstata bajo supresión androgénica (Magno C et al, 2005).

3.5.4. Estrógenos

Se ha sugerido que el uso de estrógenos en el manejo del cáncer de próstata avanzado, por sí solos ó añadidos a análogos de LH-RH podría mejorar la integridad ósea sin añadir una morbilidad asociada importante y con un buen control de la enfermedad (Bae D et al, 2004).

Scherr D et al, examinan en un trabajo reciente a 34 varones con cáncer de próstata localizado, de los cuales 20 recibieron 1 mg de dietilestilbestrol (DES) al día y los otros 14 fueron orquiecomizados ó recibieron análogos LH-RH. A los 4 meses de tratamiento todos los pacientes presentaron niveles de castración, pero en el grupo del DES, los niveles de NTX urinario eran menores, indicando así un menor recambio óseo (Scherr D et al, 2002).

Otro estudio randomizado a doble ciego analizó la repercusión en los marcadores de resorción ósea, en 25 varones mayores de 60 años en

tratamiento con análogos LH-RH tras progresión bioquímica del cáncer de próstata. En el grupo de pacientes que recibieron 17-β estradiol se demostraron descensos estadísticamente significativos de los marcadores urinarios de resorción ósea (NTX, CTX), tras nueve semanas de tratamiento; no se produjeron eventos cardiovasculares (Taxel P et al, 2002).

Aunque en estos dos trabajos no se analiza directamente la pérdida de masa ósea ni el riesgo de fractura, sí que en ambos, se sugiere una mejora en la integridad ósea de estos pacientes sometidos a estrogenoterapia.

Más recientemente se ha descrito el uso de estradiol transdérmico. Esta vía de administración evita el primer paso hepático, y de esta manera, teóricamente se disminuye el riesgo de eventos tromboembólicos. En un estudio reciente, se administró semanalmente a 20 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado ó metastático, 6 parches de estradiol (7.8 mgr) durante dos meses. Se objetivaron aumentos significativos en la densitometría ósea de cadera y columna lumbar en todos los pacientes, sin destacarse eventos cardiovasculares (Ockrim J et al, 2003).

3.5.5. Duración del tratamiento

En lo que se refiere a los bisfosfonatos no existe en la actualidad un consenso sobre la duración idónea del tratamiento; se presume que una terapia continuada se traduce en una mejora en la consistencia del hueso.

Se ha comprobado que a los 9 meses de interrumpir un tratamiento continuado durante 2 años con alendronato, se recuperan los valores previos al inicio del mismo en la densitometría mineral ósea (Stock JL et al, 1997).

3.5.6. Monitorización de la respuesta al tratamiento

Actualmente, la realización de una densitometría mineral ósea mediante DXA y la medición de niveles séricos de telopéptido con enlaces cruzados aminoterminal de colágeno tipo I (NTX), se consideran como las dos formas estándar de control de respuesta al tratamiento de la osteoporosis.

Recientemente se han establecido unas recomendaciones por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica para el seguimiento de los pacientes con tratamiento farmacológico para la osteoporosis; para medir la eficacia terapéutica se acepta la realización de una DXA de columna lumbar y cadera en intervalos de 1 ó 2 años (Lenchik L et al, 2002). La mayoría de los estudios detectan aumentos en la densitometría mineral ósea tras un año de tratamiento con bisfosfonatos (Orwoll E et al, 2000; Gonnelli S et al, 2003).

En hombres con cáncer de próstata y tratamiento hormonal se recomienda la realización de la primera densitometría antes de iniciar el tratamiento por dos razones: a) se calcula que aproximadamente un 13% de varones mayores de 50 años tienen osteoporosis; b) un número significativo de hombres (35%-80%) con cáncer de próstata no metastásico tienen cierto grado de osteopenia u osteoporosis (Smith M et al, 2001; Hussain S et al, 2003).

Por otro lado, se recomienda medir los marcadores de recambio óseo antes de iniciar un tratamiento hormonal, no sólo para tener una cifra basal de los mismos sino también porque podrían influir a la hora de tomar decisiones terapéuticas; por ejemplo, en el caso de pacientes con una densitometría mineral ósea normal y NTX normal se recomienda control, pero si estamos ante un paciente con una DXA normal y NTX elevado se podría justificar el inicio del tratamiento con bisfosfonatos (Bae D et al, 2004).

Asimismo, se han objetivado variaciones significativas de marcadores de recambio óseo a los 3 meses de tratamiento con bisfosfonatos (Smith M et al, 2001).

3.5.7. Algoritmo del manejo de la osteoporosis en el varón con cáncer de próstata y tratamiento hormonal

Recientemente, *Bae D et al*, describen su protocolo de seguimiento en estos pacientes (Fig. 11) (Bae D et al, 2004).

Antes de iniciar la hormonoterapia a todos los pacientes se les practica una DXA y se miden los marcadores séricos de recambio óseo. También se hace hincapié en las modificaciones del estilo de vida, ya comentadas en capítulos anteriores.

Si se detectan valores de osteopenia ó elevación de marcadores de reabsorción se iniciaría tratamiento con bisfosfonatos orales ó endovenosos; en caso de osteoporosis, se indicaría la misma terapia endovenosa.

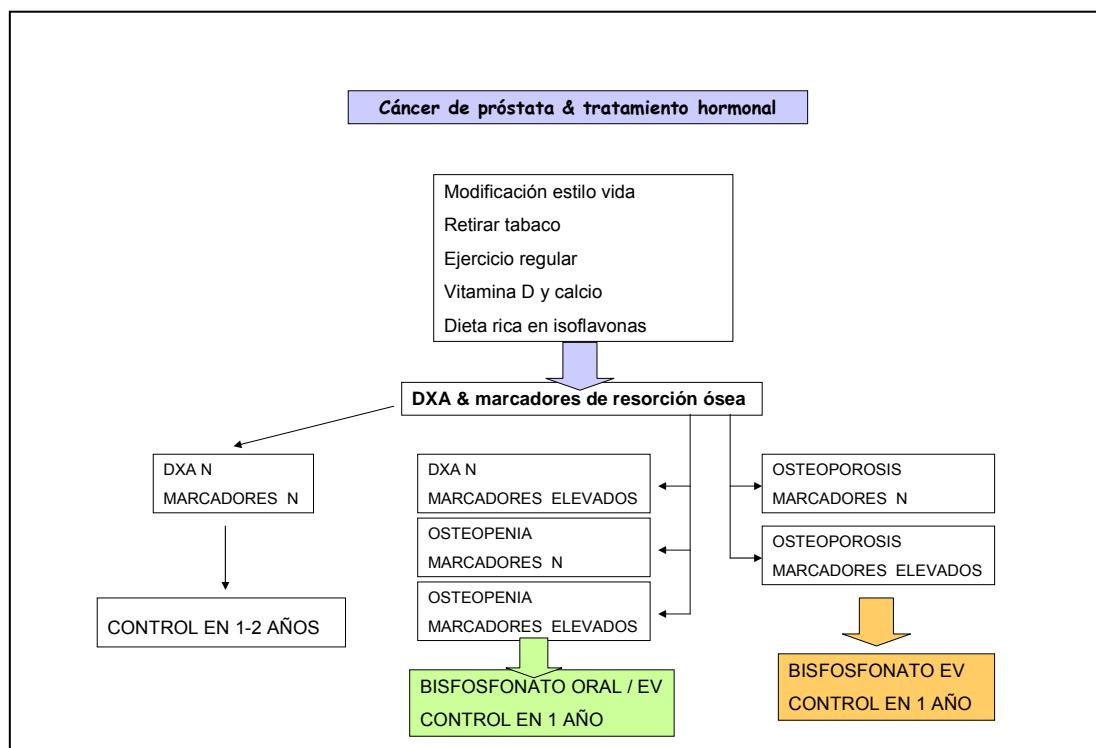


Fig. 11. Algoritmo del manejo de la osteoporosis en el varón con cáncer de próstata y tratamiento hormonal (Bae D et al, 2004).

A la hora del seguimiento se propone la DXA y la monitorización de marcadores óseos como el método ideal para valorar la respuesta al tratamiento (Miller P et al, 1999).

En pacientes sin alteraciones se proponen controles anuales ó bianuales. Si durante el seguimiento se objetivan incrementos en los valores de la DXA, se puede tomar la decisión de continuar ó no el tratamiento con bisfosfonatos en función de la evolución de los marcadores óseos (si siguen aumentados, se puede incrementar la dosis ó cambiar la vía de administración; si disminuyen, se propone mantener el tratamiento).

Los autores también destacan los costes del desarrollo de este algoritmo terapéutico. En concreto, se calcula que cada DXA costaría unos 250 euros, el NTX sérico unos 300 euros; el coste del bisfosfonato oral al año sería de unos 800 euros y en la forma endovenosa, entre 850 y 3200 euros anuales.

Por otro lado, este grupo argumenta el coste mayor del manejo de una fractura de cadera durante los primeros seis meses (26000 euros), además del alto porcentaje de mortalidad que conlleva (30%).

3.5.8. Esquema actual de seguimiento y tratamiento en el Servicio de Urología Hospital Vall d'Hebron

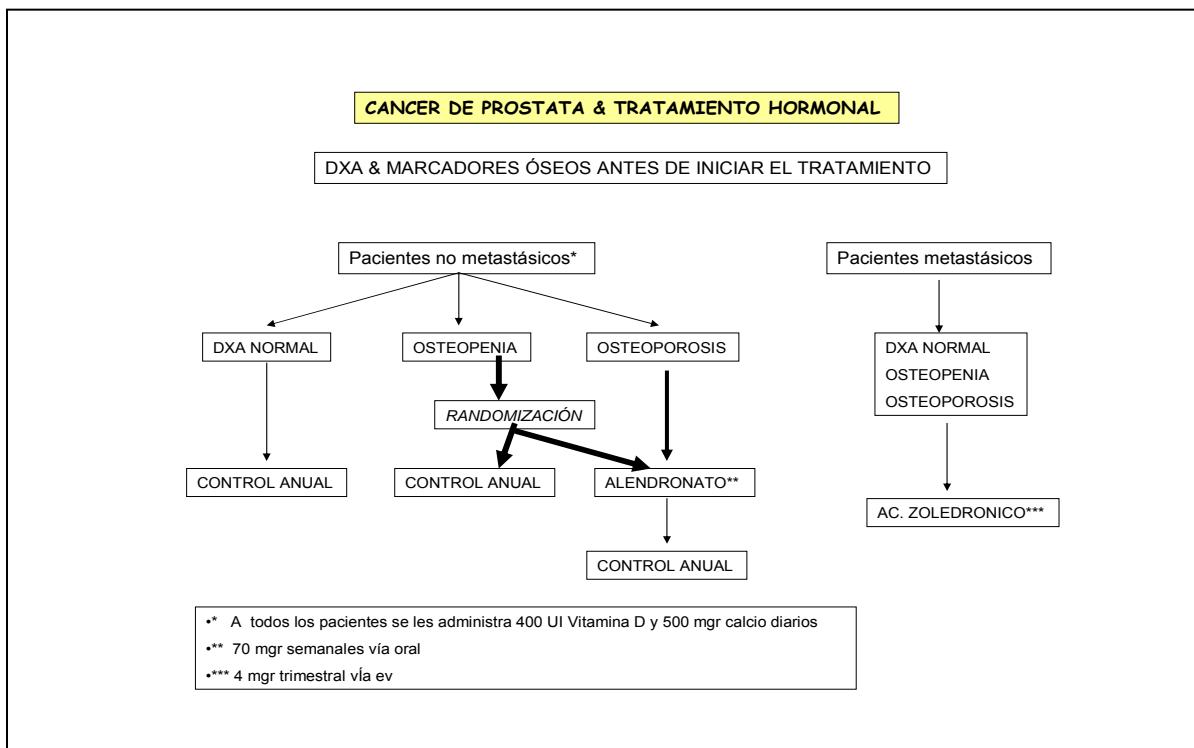


Fig. 12. Esquema actual de seguimiento y tratamiento en el Servicio de Urología Hospital Vall d'Hebron

En la misma dirección y desde hace unos años, se practica una DXA y medición de marcadores óseos antes del comienzo de cualquier tipo de manipulación hormonal.

En la actualidad, en pacientes no metastáticos con osteopenia, se está desarrollando un estudio randomizado comparando el alendronato oral frente al grupo control. Los pacientes no metastáticos con osteoporosis inician tratamiento con alendronato oral de manera indefinida.

Independientemente de la calidad del hueso en el momento de la exploración, los pacientes metastáticos, que adolecen lógicamente de una mayor fragilidad ósea, son subsidiarios de tratamiento endovenoso con ácido zoledrónico. En este momento en nuestro país, el uso de este fármaco está aprobado solamente en este tipo de pacientes. Los estudios publicados hasta ahora en los que se demuestra una disminución de los eventos óseos, engloban a pacientes en fase de hormonorrefractariedad (Saad F et al, 2004).

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

i

HIPÓTESIS

La supresión androgénica en el contexto global del manejo terapéutico del cáncer de próstata, ocupa un lugar cada vez más relevante, por el gran volumen de pacientes que son sometidos a este tipo de tratamiento y su larga duración.

El hipogonadismo inducido por la supresión androgénica prolongada es una de las causas principales de osteoporosis secundaria en el varón.

La pérdida de masa ósea es un efecto secundario de la supresión androgénica en pacientes con cáncer de próstata, y su consecuencia clínica es el incremento del riesgo de fracturas óseas, hecho que impacta negativamente en la supervivencia global de estos pacientes.

En la actualidad, la prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata sometidos a supresión androgénica durante un período prolongado de tiempo no está bien establecida y tampoco el impacto del tipo de supresión androgénica, la dinámica de la pérdida de masa ósea ó la localización ideal para evaluar la densitometría ósea.

En consecuencia, nuestra hipótesis de trabajo es que: “*la deprivación androgénica secundaria a la manipulación hormonal en pacientes con cáncer de próstata, produce una pérdida brusca y mantenida en el tiempo, sin diferencias entre la castración y el bloqueo androgénico máximo y que la mejor localización para su evaluación sería alguna zona del esqueleto axial que permitiera evitar los falsos negativos inducidos por los procesos degenerativos, calcificaciones de la aorta abdominal y asiento de metástasis óseas*”.

En base a esta hipótesis de trabajo planteamos los siguientes **objetivos**:

1. Analizar el impacto de la supresión androgénica continua en la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata.
2. Analizar la prevalencia de osteoporosis en las diferentes zonas de medición de la densitometría ósea
3. Analizar el riesgo de fractura ósea en pacientes sometidos a deprivación androgénica continua.
4. Analizar el impacto de la modalidad de tratamiento hormonal en la pérdida de masa ósea.
5. Determinar la cinética de pérdida de masa ósea en pacientes sometidos a manipulación hormonal.
6. Analizar el radio distal como zona de elección en pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica.

MATERIAL Y METODOS

I. PLANTEAMIENTO

En el presente trabajo se desarrollan conjuntamente los resultados de tres artículos publicados ya con anterioridad y que se adjuntan en cada subapartado de los Resultados.

En primer lugar analizamos de manera global el conjunto de pacientes de la muestra poblacional (apartado II). Posteriormente se describe la mecánica habitual para la realización de la densitometría ósea (apartado III, DXA). Por último, en el apartado IV, se describe el tipo de análisis estadístico utilizado en cada apartado.

II. PACIENTES

Se han realizado un total de 560 DXA. Existen 119 pacientes a los que se les ha practicado más de una densitometría a lo largo del estudio y 118, que en el momento de finalización del estudio sólo tenían una DXA.

Se seleccionaron un total de 233 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma prostático en distintos estadios y bajo diferentes tratamientos primarios (cirugía, radioterapia y hormonoterapia).

1. Distribución de pacientes por estadio clínico y tipo de tratamiento primario

La distribución por estadio clínico fue la siguiente: 114 localizado, 79 localmente avanzado, 40 metastásico. El tratamiento primario fue la cirugía radical en 101 pacientes, radioterapia en 15 y la hormonoterapia en 92 pacientes.

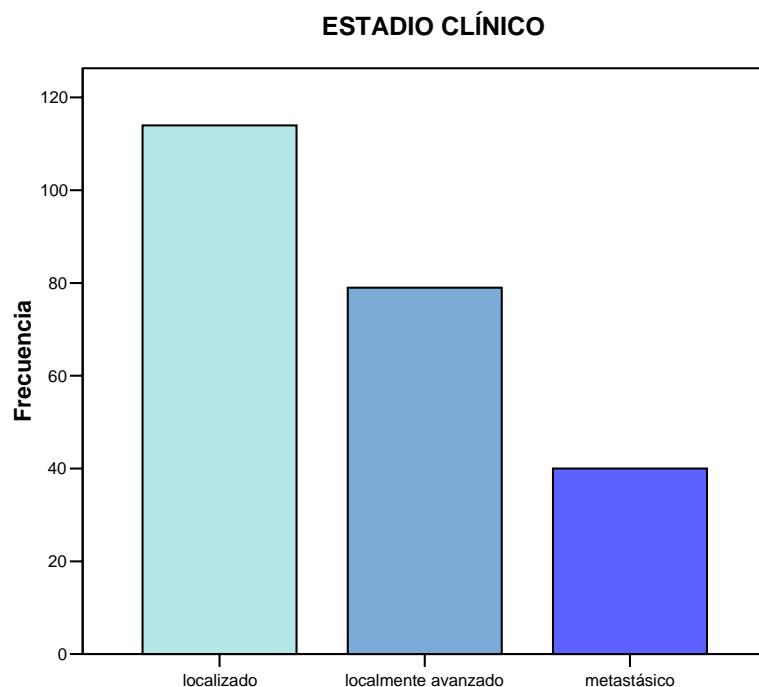


Fig. 13. Distribución de los pacientes según el estadio clínico

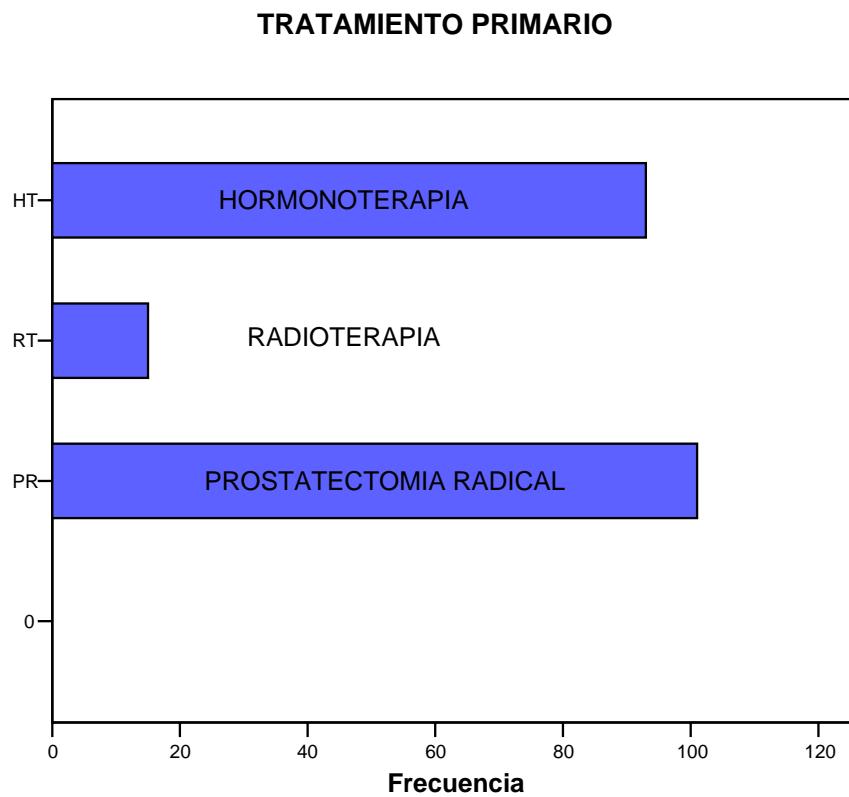


Fig. 14. Distribución de los tipos de tratamiento primario

2. Distribución de la edad, gleason y PSA inicial según estadio clínico

Dentro del grupo de pacientes con estadio localizado la edad media fue de 67.5 años (± 5.9), con un score gleason medio de 6.29 (± 1.3) y una mediana de PSA al diagnóstico de 9.7 ngr/dl (2-89).

Los pacientes con estadio localmente avanzado tuvieron una media de edad de 73.3 años (± 7.1), un gleason medio de 7.28 (± 1.6) y una mediana de PSA al diagnóstico de 27.1 ngr/dl (1.8-531).

En los pacientes metastásicos, la edad media fue de 69.8 años (± 7.7). El gleason medio fue de 7.95 (± 1.6). La mediana de PSA al diagnóstico fue de 439.5 (11-6096).

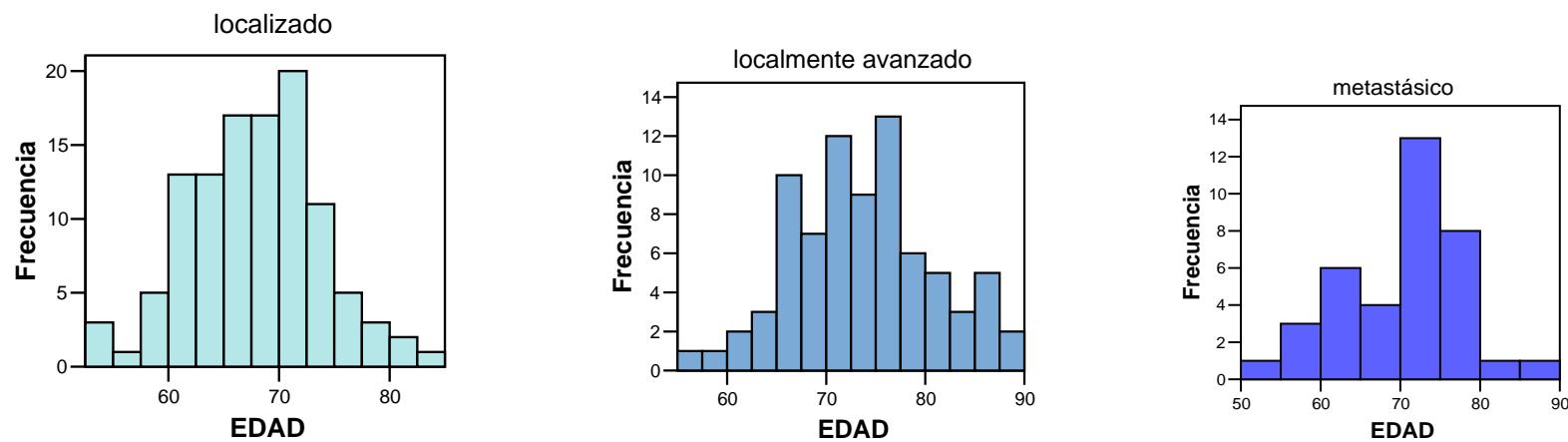


Fig. 15. Distribución de la edad según el estadio clínico

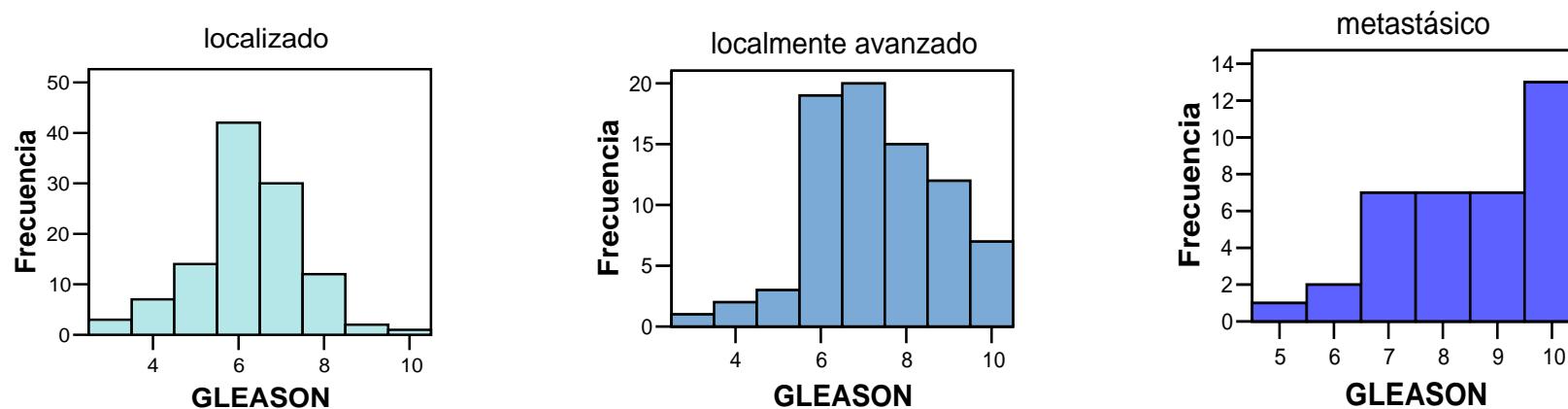


Fig. 16. Distribución del score Gleason según el estadio clínico

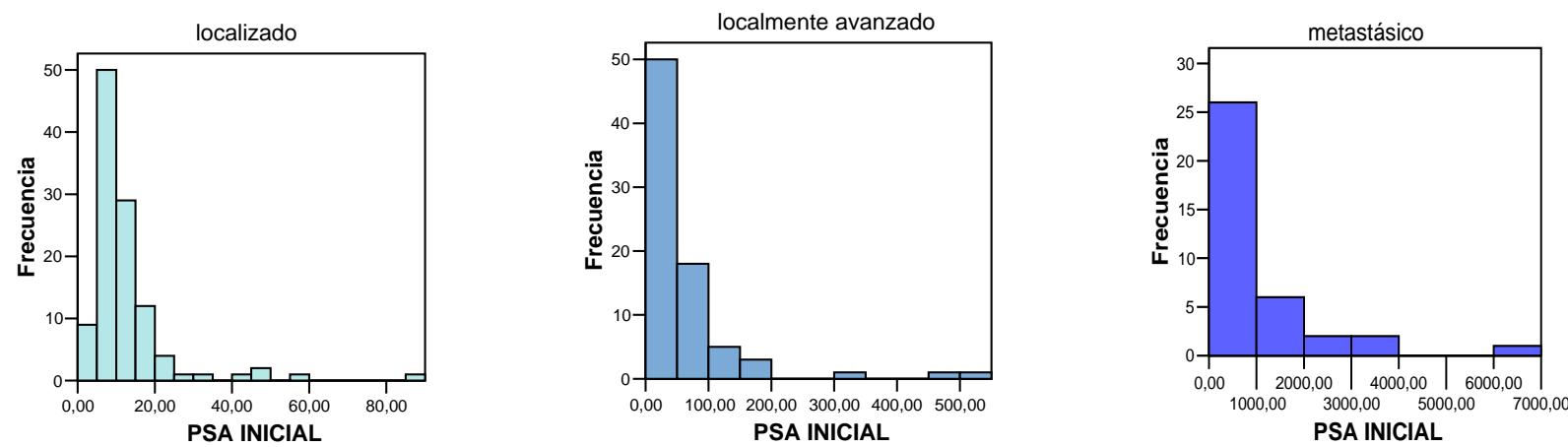


Fig. 17. Distribución del PSA al diagnóstico según estadio clínico

3. Distribución del tratamiento hormonal en función del estadio clínico

Estadio localizado. El 62.3% de pacientes (71) no han recibido ningún tipo de tratamiento hormonal. Estos pacientes han sido utilizados como grupo control en las distintas fases del estudio. A lo largo del seguimiento, 43 pacientes han requerido por progresión de la enfermedad algún tipo de maniobra hormonal (16 bloqueo androgénico máximo, 25 análogo LH-RH).

Estadio localmente avanzado. El 79.8% de pacientes (63) han recibido tratamiento hormonal (39 bloqueo hormonal completo, 24 análogo LH-RH). Dieciséis pacientes no han requerido de deprivación androgénica.

Estadio metastásico. El 72.5% de pacientes (29) han recibido deprivación androgénica completa. Un 15% (6) ha recibido análogo LH-RH (Existen 5 pacientes que constan como sin tratamiento hormonal pero son pacientes que en el momento de hacer la primera densitometría ósea todavía no lo habían iniciado).

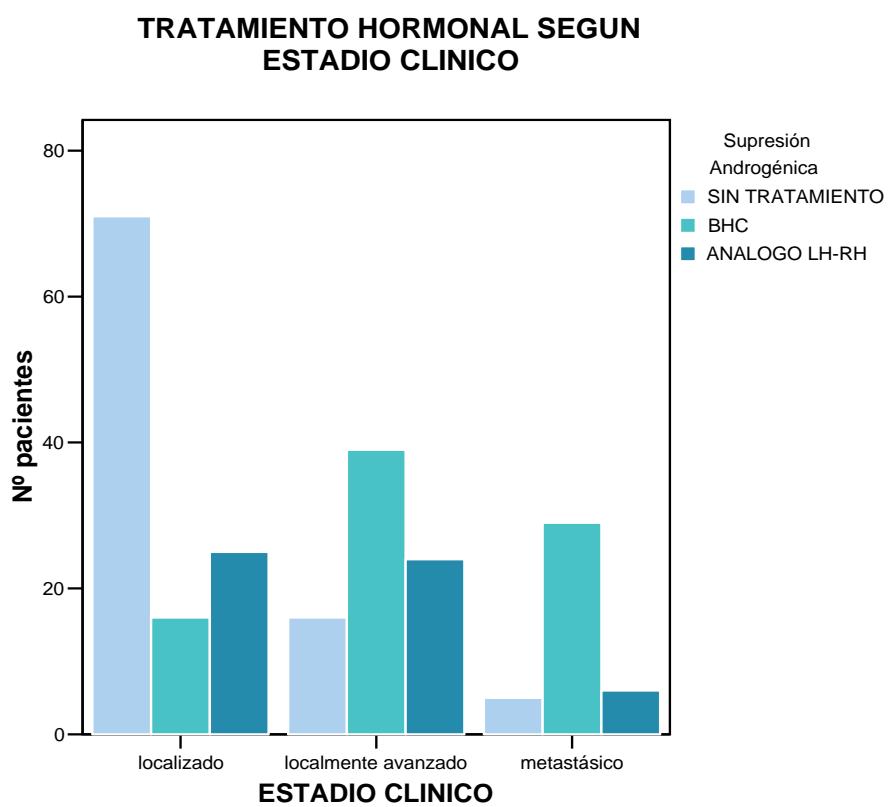


Fig. 18. Distribución del tratamiento hormonal según el estadio clínico

4. Distribución del tratamiento hormonal en función del tratamiento primario

Prostatectomía radical. La mayor parte de los pacientes no han recibido posteriormente tratamiento hormonal (65.3%). Nueve pacientes han recibido bloqueo hormonal completo y 24 análogo LH-RH.

Radioterapia. Todos los pacientes han recibido maniobras hormonales: 10 con bloqueo máximo y 5 con análogo LH-RH.

Hormonoterapia. Cuando la hormonoterapia fue utilizada como primera arma terapéutica el 77% de pacientes se sometieron a bloqueo completo y el resto a análogos LH-RH (Los 21 pacientes que constan en el gráfico como “sin tratamiento hormonal” se refiere a que en el momento de la primera densitometría ósea todavía no lo habían iniciado).

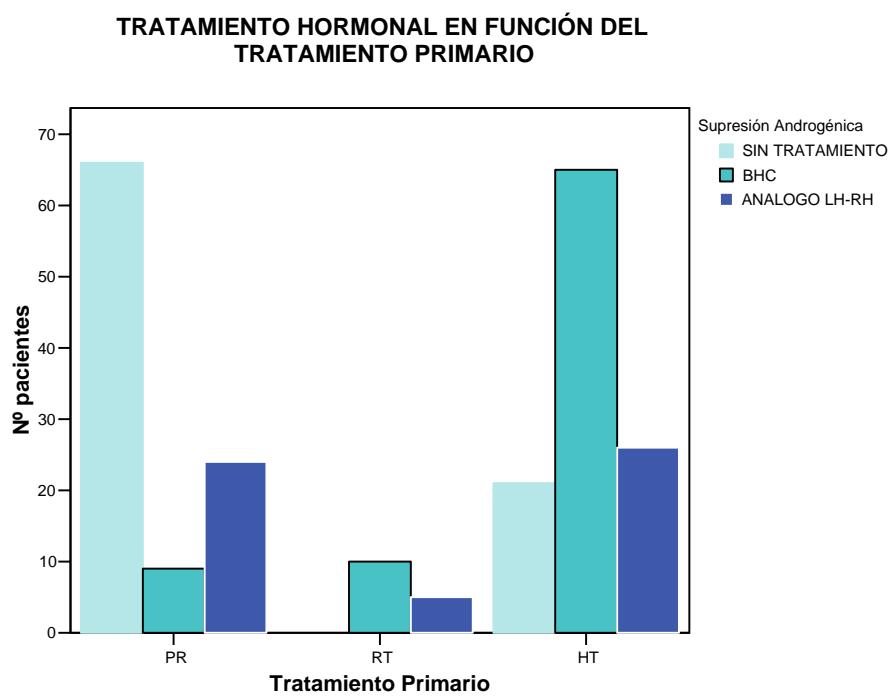


Fig. 19. Distribución del tratamiento hormonal según el tratamiento primario

5. Distribución de los pacientes con tratamiento hormonal en función del número y momento de realización de la DXA

Como se aprecia en la figura 20, prácticamente el 70% (167) de los pacientes han sido sometidos a una DXA durante el año entorno al inicio de la supresión androgénica. El mayor grupo de pacientes (103) lo forman aquellos que tienen una DXA previa y posterior al inicio del tratamiento hormonal. El otro grupo mayoritario de pacientes (64) son los que en el momento de cerrar el estudio sólo tenían la densitometría previa al inicio de la supresión androgénica.

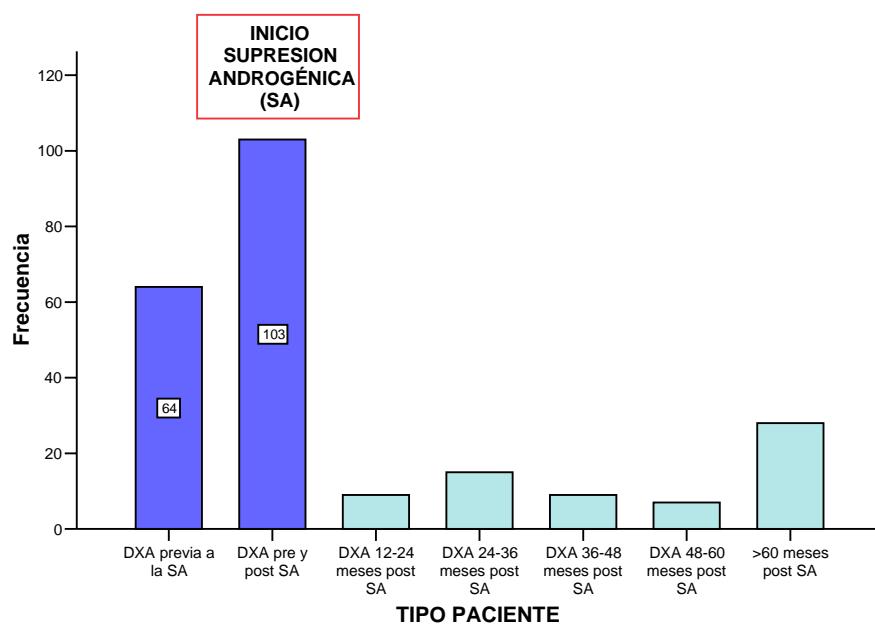


Fig. 20. Distribución de los pacientes con tratamiento hormonal en función del número y tiempo de la DXA

6. Seguimiento

La media de seguimiento en el conjunto total de pacientes fue 47.8 meses (± 1.8).

La mediana fue de 38.53 meses, con un rango entre 30 y 250 meses.

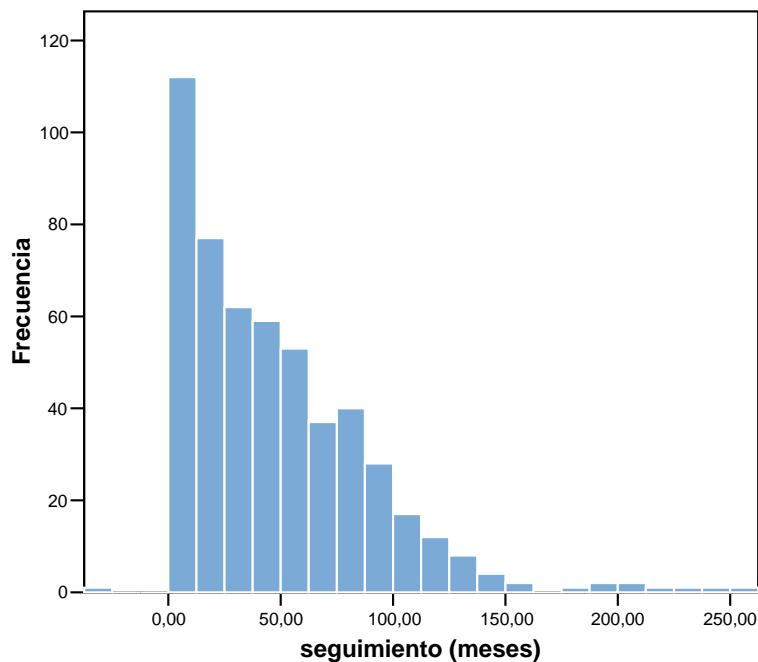


Fig. 21. Esquema seguimiento

III. DXA

La medición de la densidad mineral ósea se ha obtenido mediante absorciometría dual de rayos x (DXA), utilizando en todos los casos el mismo equipo detector (Lunar DPX-IQ 4977). Se han realizado un total de 560 DXA desde marzo del 2001 hasta junio del 2006 en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Vall d'Hebron.

Este servicio cuenta con dos técnicos de radiología que han llevado a cabo todas las exploraciones. La interpretación de los resultados y la redacción del informe de cada exploración ha sido realizada por un único especialista en medicina nuclear.

1. PRINCIPIOS GENERALES

a) Definición

La absorciometría dual de rayos x consiste en la generación de una imagen digitalizada en función de la atenuación de dos haces colimados de rayos x, a través de un determinado sector anatómico.

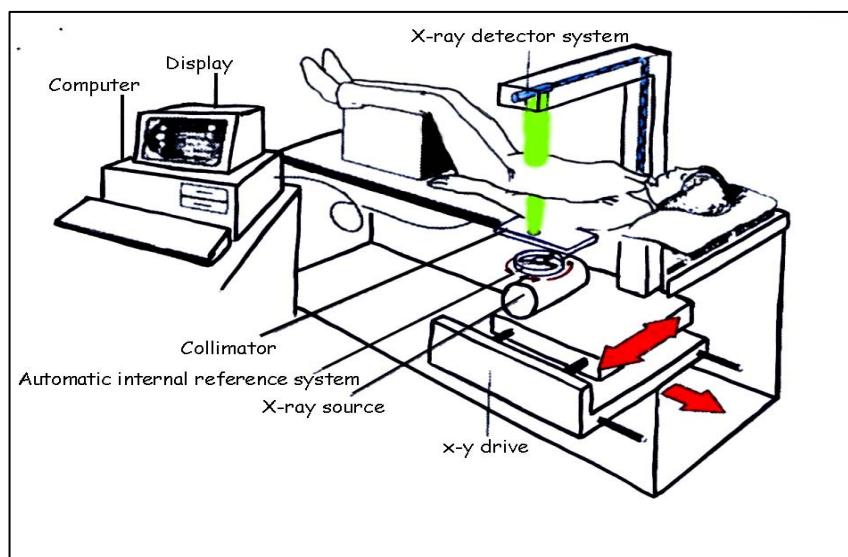


Fig. 22. Detalle esquemático de la estructura de la DXA (Kanis JA et al, 2000).

b) Equipo detector. Componentes

El equipo utilizado en nuestro estudio es el Lunar DPX-IQ 4977 (General Electric). Consta de un detector y un generador de rayos x con potencial constante que funciona con un filtro de cerio. El tubo de rayos x opera a 76 kVp y tiene unas dosis efectivas de 38 (tejidos blandos) y 70 keV (tejido óseo).

Para el control de los niveles de radiación del equipo se coloca un dosímetro en el brazo del detector.

El inicio correcto de la exploración se logra mediante un puntero láser montado sobre el brazo del detector. El tiempo medio de cada exploración completa fue de entre 5 y 15 min.

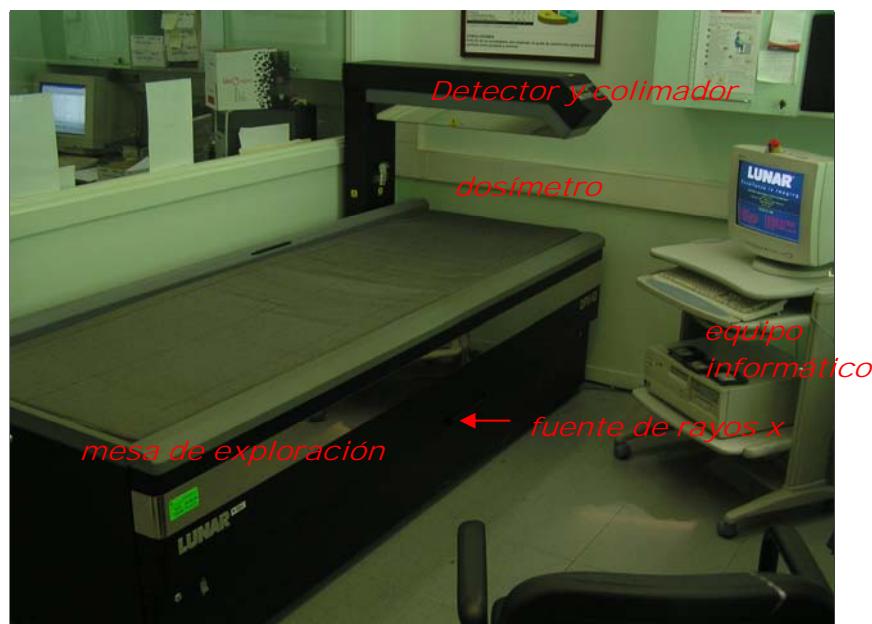


Fig. 23. Equipo Lunar DPX-IQ 4977. Servicio Medicina Nuclear Hospital Vall d'Hebron. Consta de mesa de exploración junto con sistema detector móvil y equipo informático para recogida de datos.

c) Mecanismo de acción

La exploración se genera a través de la emisión de fotones desde la fuente de radiación, que son colimados en un haz lineal (el colimador excluye los fotones generados por la dispersión). Este flujo de radiación está enfrentado a un detector al que está unido mecánicamente y ambos se encuentran alineados; de esta manera el haz fotónico atraviesa la zona anatómica a estudio (hueso y tejido blando).

El movimiento de este sistema a lo largo de la región a explorar permite realizar cortes representando el perfil de atenuación de una simple línea de exploración. Todos los datos son registrados automáticamente en el equipo informático. Se obtienen imágenes morfométricas de las regiones a explorar (columna, fémur, antebrazo). Los programas de adquisición de imágenes y análisis de los datos del equipo LUNAR DPX-IQ 4977 trabajan con el sistema Windows y sus bases de datos son compatibles con el sistema Access.

El principio de utilización de la DXA se basa en el hecho de que las características de atenuación difieren para el hueso y los tejidos blandos, en función de la energía de los rayos x. La DXA dispone de dos niveles de energía, que se aplican en función del objetivo de la exploración.

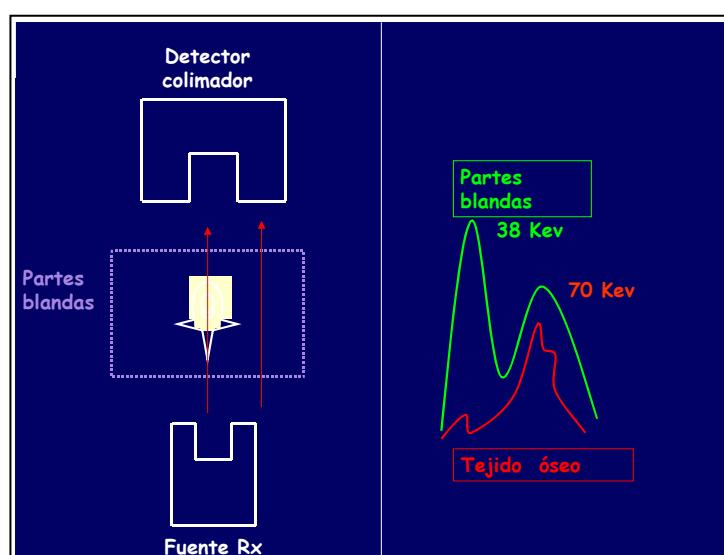


Fig. 24. Esquema proceso de detección de imágenes y tipos de energía en la DXA en función del tejido a estudio.

d) Calibración

Para obtener una medición de la densidad mineral ósea lo más fiable posible es necesario que el sistema DXA esté adecuadamente calibrado. Cada equipo viene calibrado de fábrica de acuerdo a unos estándares conocidos de masa ósea, pero con el desgaste de los componentes a lo largo del tiempo, el rendimiento del aparato puede desviarse ligeramente de la calibración original.

Durante el estudio, la calibración del equipo LUNAR DPX-IQ 4977 se realizó mediante los dos fantomas que suministra la casa comercial. El fantoma de calibración LUNAR (ó fantoma de bloque) es un bloque de material equivalente de tejidos con tres cámaras simulando hueso, de contenido mineral conocido (figura 26). Se ha utilizado diariamente, siempre en la misma posición sobre la mesa de exploración. Se realizan 5 cortes sobre el fantoma. La media de las cinco mediciones debe estar dentro de un 2.5% de los valores esperados. El coeficiente de variación calculado en las 5 mediciones debe ser menor ó igual a un 2%. Mediante este procedimiento podemos detectar alteraciones en los distintos componentes del equipo y realizar un contejo de la radiación de fondo.

El segundo fantoma utilizado en el estudio está hecho de aluminio y reproduce con distintos grosores las vértebras lumbares (fig 27). Se ha medido una vez por semana y con él hemos controlado la calidad del rendimiento del equipo.



Fig. 25. Colocación de ambos fantomas sobre mesa de exploración

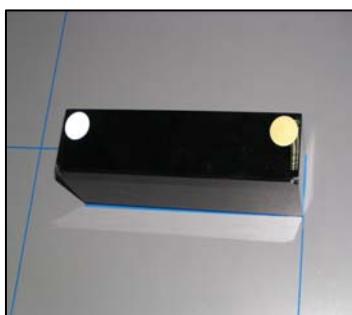


Fig. 26. Detalle del fantoma de bloque



Fig. 27. Detalle del fantoma de aluminio

2. METODOLOGIA

a) Preparación

Previamente a la exploración cada paciente es informado de cómo se llevará a cabo la exploración así como de la duración de la misma. No es necesario el ayuno.

A cada paciente se le realizó una breve historia clínica con el objetivo de establecer posibles factores de riesgo para la osteoporosis (antecedentes familiares y patológicos de interés, fracturas previas, encuesta nutricional para el cálculo de ingesta de calcio y alcohol, así como hábito tabáquico y actividad física) (anexo 1).

Los pacientes sometidos a exploraciones de medicina nuclear ó radiológicas con ingesta de algún contraste radiopaco en los días previos fueron postpuestos por lo menos una semana, para evitar artefactos durante la medición.

Para evitar cualquier error en la exploración debido a objetos metálicos los pacientes fueron explorados en pijama desechable y solo llevando la ropa interior.

Antes de comenzar la prueba, se introdujeron los datos personales de cada paciente incluyendo la talla y el peso.

b) Regiones anatómicas exploradas

Columna lumbar (hueso trabecular). Se exploraron las primeras cuatro vértebras lumbares (L1-L4), teniendo en cuenta la media de la DMO entre L2-L4. El paciente fue colocado en el centro de la mesa alineado con su eje central (fig. 28); las piernas son apoyadas en el bloque proporcionado por el fabricante (con esto se consigue disminuir la curvatura de la columna lumbar, alineando los espacios intervertebrales con el haz de rayos x) (fig 29).

Se verificó en todo momento la buena alineación del paciente. Asimismo se insistió a los pacientes en evitar movimientos durante la exploración.

Las causas de posibles artefactos a nivel lumbar son: osteofitos, calcificaciones pancreáticas y aórtica, litiasis renal, esclerosis degenerativa, contrastes radiológicos, ingestión de tabletas de calcio y litiasis biliar.

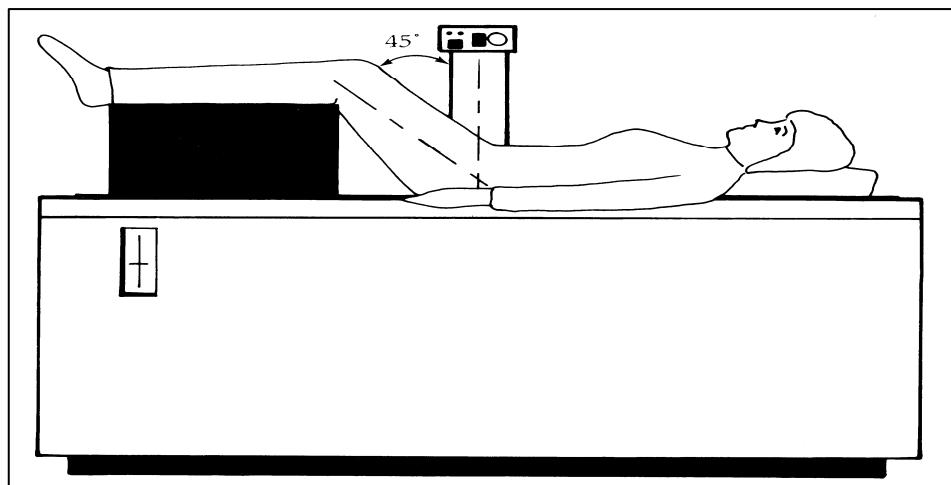


Fig. 28. Esquema del posicionamiento del paciente para la medición de columna lumbar y referencias anatomicas.

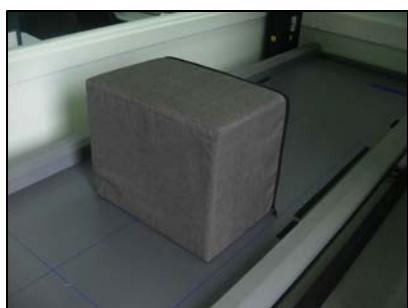


Fig 29. Detalle del bloque suministrado por la casa comercial para la alineación de la columna.

Fémur proximal. Para la obtención de las mediciones a nivel del fémur hemos utilizado siempre la cadera no dominante. Se colocó al paciente en decúbito supino y se acopló otro dispositivo diferente que ayuda a mantener una rotación de entre 15 y 30º, de tal manera que conseguimos alinear el cuello del fémur paralela a la superficie de la mesa de exploración y perpendicular al haz de rayos x; de esta forma el fémur se proyecta en su máxima longitud (figura 30). Se han medido distintas áreas a este nivel: *CUELLO*, que tiene una buena precisión y que consta en un 50% de hueso trabecular; *TRIÁNGULO DE WARD*, que tiene mayor sensibilidad para detectar los cambios óseos pero quizás peor precisión por ser técnico-dependiente; *TROCÁNTER*, donde el hueso trabecular representa entre un 60-70%; *ÁREA TOTAL*, que tiene una buena precisión pero con menor sensibilidad para los cambios óseos (figura 30).

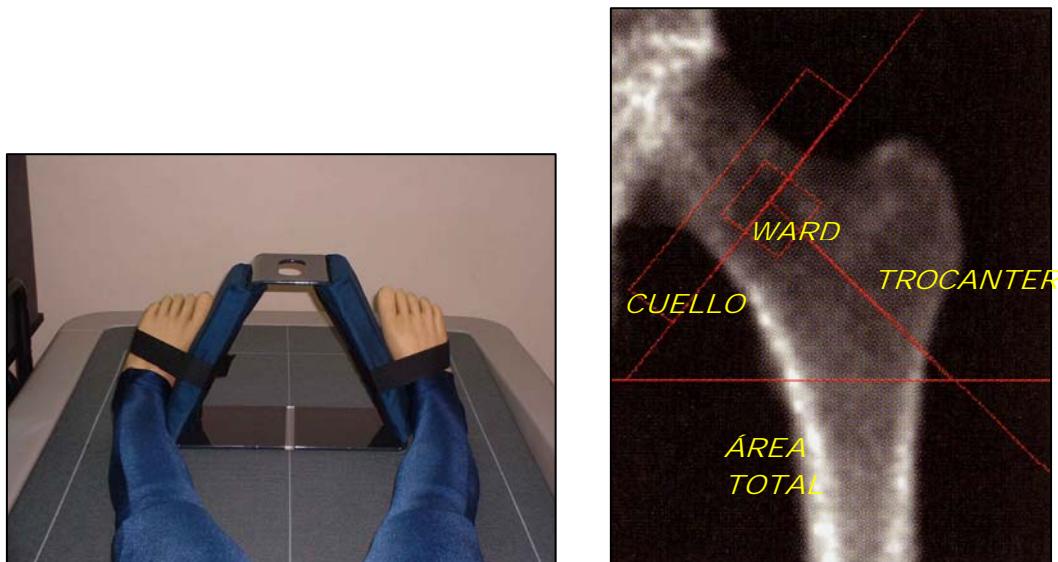


Fig. 30. Detalle del posicionador de cadera y delimitación de las distintas áreas medicas en el fémur proximal

Antebrazo. En la medición del antebrazo también hemos utilizado el brazo no dominante. El paciente se colocó en una silla cercana a la mesa de exploración en donde apoya el antebrazo sobre una tablilla con regla para medir la distancia desde la apofisis estiloides del cúbito hasta el codo (necesitamos este dato para introducirlo en el programa de adquisición de datos). El antebrazo se sujetó con unas cintas y la palma de la mano se colocó hacia abajo cerrada agarrando una pelota, evitando así cualquier movimiento (figura 31). Dentro de la medición del antebrazo existen dos áreas de interés: la *región ultradistal*, que mide hueso trabecular; y la región del *tercio medio* ó 33%, que representa hueso cortical (figura 32).

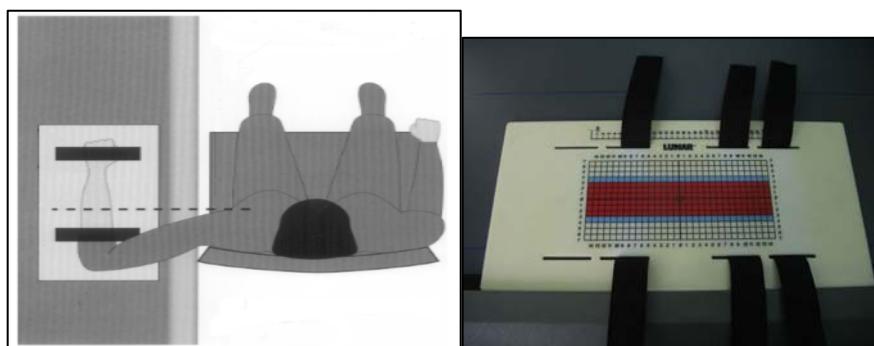


Fig. 31. Detalle del posicionamiento del paciente en la medición del antebrazo y tablilla realada con las cintas de sujeción.

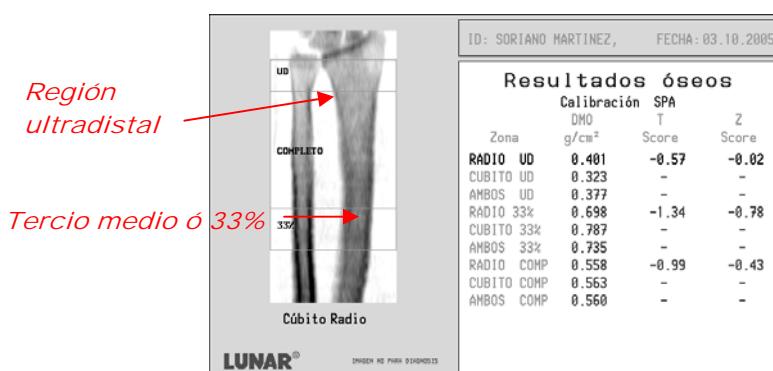


Fig. 32. Áreas de interés en la medición del antebrazo

c) Interpretación de los resultados

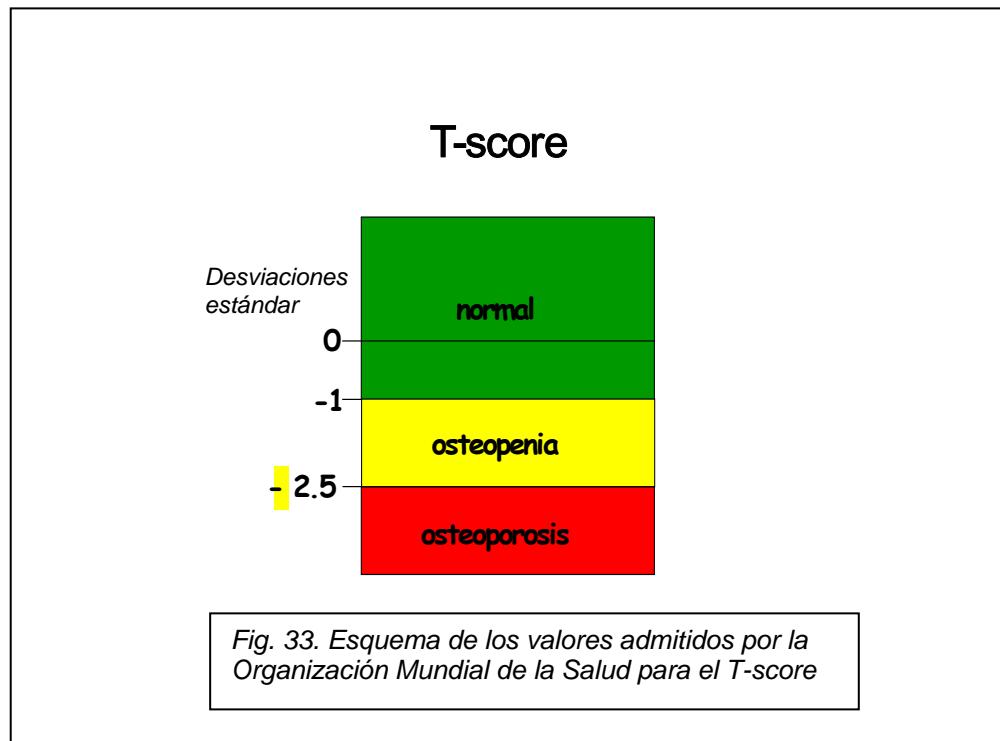
El equipo detector calcula automáticamente el contenido mineral óseo (gramos) y el área (cm^2) de la zona a estudio. A partir de estos dos datos también obtiene la densidad mineral ósea, dividiendo el contenido mineral óseo entre el área (gr / cm^2).

En nuestro estudio se aplicaron los criterios utilizados por consenso internacional (OMS, 1994). Los valores obtenidos en la densidad mineral ósea (DMO) se aplican a unas escalas de referencia ajustadas por edad y sexo (T-score y Z-score).

El T-score es la diferencia de la DMO del paciente en relación con el nivel medio de DMO alcanzado en la población adulta joven del mismo sexo. Es decir, que se trata de establecer una comparación con el pico máximo de masa ósea alcanzado en la región explorada en el período de madurez del esqueleto. Es importante en el diagnóstico de la osteoporosis. Se expresa en forma de desviaciones estándar.

$$\text{T-score} = \frac{\text{DMO del sujeto} - \text{DMO "pico de masa ósea"}}{\text{Desviación estándar del "pico de masa ósea"}}$$

Según este mismo consenso se define osteoporosis como una DMO menor a 2.5 desviaciones estándar respecto al pico de masa ósea. La osteopenia queda definida como la obtención de un valor comprendido entre 1 y 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media (Figura 33).



El Z-score es la diferencia de DMO obtenida al compararla al valor medio de un grupo de la misma edad y mismo sexo. No debe utilizarse para el diagnóstico y se considera más recomendable para el cálculo del riesgo de fractura y monitorización.

$$\text{Z-score} = \frac{\text{DMO del sujeto} - \text{DMO media para su edad y sexo}}{\text{Desviación estándar su grupo de edad y sexo}}$$

d) Informe médico

Durante el estudio todas las exploraciones realizadas fueron supervisadas por un mismo especialista en medicina nuclear, encargado de redactar el informe con los resultados de la prueba.

El informe consta de varias hojas en las que se van desarrollando los resultados obtenidos a nivel de las distintas localizaciones óseas. En el encabezamiento de todas constan los datos personales del paciente (edad, peso, talla, sexo), fecha de la exploración, número de historia clínica, y la ingesta de calcio, que se obtiene de manera aproximada tras la encuesta realizada al principio de la exploración (anexo 1). Se considera normal una ingesta de calcio de entre 600 y 1200 mgr al día, baja si es menor de 600 mgr y alta cuando es mayor de 1200 mgr/dia.

En el primer folio se encuentra el resumen del informe en el que se comunica la DMO (g/cm^2), T-score y porcentaje de disminución de masa ósea, de columna lumbar (L2-L4), cuello femoral y región ultradistal de radio. Asimismo, si existen exploraciones previas, se describen los cambios desarrollados desde la última prueba.

A continuación se desarrollan las tres zonas de medición. Junto con las tablas de resultados se adjunta una imagen anatómica representando la zona de exploración. Esta imagen es importante para la interpretación de los resultados, puesto que el observador puede identificar artefactos ó alteraciones anatómicas que falseen el resultado. En ocasiones puntuales, la imagen obtenida de la columna lumbar ó fémur proximal hizo sospechar la existencia de una fractura, por lo que en estos casos se recomendó la realización de otras pruebas diagnósticas.

En el caso de existir exploraciones anteriores, el programa informático intercala automáticamente gráficos comparativos en el tiempo de todas las localizaciones.

IV. ANALISIS ESTADISTICO

1. Análisis del impacto de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata y deprivación androgénica continua.

Se utilizó el test U de Mann-Whitney para la comparación de datos independientes de 2 grupos, y el test de Kruskall-Wallis en el caso de tres ó más grupos.

El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

2. Análisis de la prevalencia de osteoporosis en función de las diferentes zonas de medición de la densitometría ósea.

Se utilizó el test U de Mann-Whitney para la comparación de datos independientes de 2 grupos, y el test de Kruskall-Wallis en el caso de tres ó más grupos.

El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

3. Análisis del riesgo de fractura ósea en pacientes sometidos a deprivación androgénica.

El cálculo del riesgo relativo de fractura de cadera se ha basado en el Z score. Cada disminución de una desviación estándar en el Z score supone un incremento del riesgo de fractura de 2.7 veces (Cummings SR et al, 1993). Se ha calculado el riesgo de fractura en cada paciente según la fórmula: 2.7^{SCORE_z} .

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media, desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas mediante porcentajes. Se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para la comparación de medias y el test de Fisher para la comparación de proporciones. También se ha calculado la odds ratio (riesgo relativo) e intervalos de confianza del 95%.

El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

4. Análisis del impacto de pérdida de masa ósea en función de la modalidad de tratamiento hormonal.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media, desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas mediante porcentajes. Se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para la comparación de medias y el test de Fisher para la comparación de proporciones. También se ha calculado la odds ratio (riesgo relativo) e intervalos de confianza del 95%.

El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

5. Determinación de la cinética de pérdida de masa ósea en pacientes sometidos a manipulación hormonal.

Se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon para comparar los datos basales de los 2 grupos y el test U Mann-Whitney para comparar los datos independientes de ambos grupos. El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

6. Análisis del radio distal como zona de elección en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media, desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas mediante porcentajes. Se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para la comparación de medias de variables cuantitativas y el test de Chi-cuadrado para la comparación de las variables cualitativas de 2 ó más grupos. El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

V. ANEXO 1

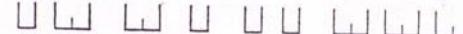
AnL Anat.Pat. Fract. Act.F. Int. Tabac Nre. Alcohol g/d



Medicaments (?) Menarq. Nre. gestac. Lactancia Annex. Menop. Calci me.



AnL Anat.Pat. Fract. Act.F. Int. Tabac Nre. Alcohol g/d



Medicaments (2) Menarq. Nre. gestac. Lactancia Annex. Menop. Calci me.



AnL Anat-Pat. Fract. Act.F. Int. Tabac Nre. Alcohol g/d



Medicaments (2) Menarq. Nre. gestac. Lactancia Annex. Menop. Calci me.



SECCION DE DENSITOMETRIA OSEA

DATOS BIOGRAFICOS

APELLIDOS:..... NOMBRE:.....

FECHA DE NACIMIENTO(D/M/A): ... / / 19

TALLA(cm):

PESO (Kgr):

A ANTECEDENTES FAMILIARES

Existen antecedentes de osteoporosis en la familia NO(0) SI(1)

B ANTECEDENTES PATOLOGICOS

- 00.- NINGUNO
 - 01.- CUADROS DE MALAABSORCION
 - 02.- OSTEOGENESIS IMPERFECTA
 - 03.- RAQUITISMO (INTOL. VIT D)
 - 04.- INTOLERANCIA A LACTEOS
 - 05.- PERIODOS LARGOS DE INMOVILIZACION
 - 06.- ARTRITIS CRONICA JUVENIL
 - 07.- ANOREXIA NERVIOSA
 - 08.- RETRASOS DE CRECIMIENTO
 - 09.- DIABETES
 - 10.- HIPOTIROIDISMO
 - 11.- HIPERTIROIDISMO
 - 12.- HIPOGONADISMO
 - 13.- CIRROSIS
 - 14.- INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
 - 15.- HIPERPARATIROIDISMO
 - 16.- ENDOMETRIOSIS
 - 17.- HIPERPROLACTINEMIA
 - 18.- NEOPLASIA GINECOLOGICA (MAMA, OVARIOS, UTERO)
 - 19.- GASTRECTOMIA O RESECCION INTEST. AMPL
 - 20.- ASMA BRONQUIAL CRONICO
 - 21 - ARTRITIS REUMATICA
 - 22.- HIPERCALCIURIA
 - 23.- Sd. TURNER
 - 24.- AMENORREA PROLONGADA (Inducida por ejercicio)
 - 25.- PROLACTINOMA

22.-OTROS

C FRACTURAS

- 00.-NINGUNA
 - 01.-COLUMNAS
 - 02.-FEMUR
 - 03.-HUMERO
 - 04.-PELVIS
 - 05.-ANTEBRAZO/MUÑECA
 - 06.-COSTILLAS

D HABITOS			
ACTIVIDAD FISICA			
0.- ACTIVIDAD SEDENTARIA			
01.-ACTIVIDAD DERIVADA DE ALGUN TRABAJO			
02.-DEAMBULACION (PASEOS, GOLF, JOGGING)			
03.-GIMNASIA			
04.-NATACION			
05.-TENIS			
06.-OTROS	<input type="checkbox"/>		
INTENSIDAD DE la ACTIVIDAD FISICA			
OCASIONAL O 1h/Semana	(0)	<input type="checkbox"/>	
< 5h/Semana	(1)	<input type="checkbox"/>	
> 5h/Semana	(2)	<input type="checkbox"/>	
TABACO			
NO FUMADOR	(0)	<input type="checkbox"/>	
EX FUMADOR	(1)	<input type="checkbox"/>	
FUMADOR	(2)	<input type="checkbox"/>	
Nº CIGARRILLOS / DIA	<input type="checkbox"/>		
ALCOHOL			
OCASIONAL	(0)	<input type="checkbox"/>	
HABITUAL	(1)	<input type="checkbox"/>	
<i>Consumo de cerveza :</i>	<i>Consumo de vino, cava o champagne :</i>	<input type="checkbox"/>	
Botellin de 200 cc= 8gr. alcohol	1 vaso de vino con agua (50cc)= 5gr.	<input type="checkbox"/>	
" " 300 cc= 12gr.	1 " " sin agua (100cc)= 10 gr.	<input type="checkbox"/>	
<i>Consumo de licores :</i>	<i>Consumo de carajillos :</i>	<i>Bebidas espirituosas :</i>	<input type="checkbox"/>
1 copa, 40 cc= 14 gr.	1 vaso (20cc): 7gr.	1 vaso (60cc)= 9gr.	<input type="checkbox"/>
GRAMOS ALCOHOL/DIA			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
MEDICAMENTOS			
00.- NINGUNO	21.- ANABOLIZANTES	<input type="checkbox"/>	
01.- ANTICONCEPTIVOS ORALES	22.- DER. COLAGENO	<input type="checkbox"/>	
02.- TRAT. ESTERILIDAD	23.- RALOXIFENO (Evista)	<input type="checkbox"/>	
03.- TRAT. ENDOMETRIOSIS	24.- TAMOXIFENO (Nolvadex)	<input type="checkbox"/>	
04.- CORTICOIDES	25.- CALCIO + VIT. D	<input type="checkbox"/>	
05.- HORMONAS TIROIDEAS	26.- TIBOLONA (Bolitin)	<input type="checkbox"/>	
06.- ANTIACIDOS	27.- ALENDRONATO	<input type="checkbox"/>	
07.- ANTICONVULSIVANTES	28.- RISEDRONATO	<input type="checkbox"/>	
08.- ANTIDEPRESIVOS (SALES DE LITIO)	29.- TILDUDRONATO	<input type="checkbox"/>	
09.- HEPARINA	30.- PAMIDRONATO	<input type="checkbox"/>	
10.- DIURETICOS (TIACIDICOS)		<input type="checkbox"/>	
11.- QUIMIOTERAPIA		<input type="checkbox"/>	
12.- ESTROGENOS		<input type="checkbox"/>	
13.- CALCIO		<input type="checkbox"/>	
14.- VIT. D		<input type="checkbox"/>	
15.- CALCITONINA (con o sin calcio)		<input type="checkbox"/>	
16.- FLUOR		<input type="checkbox"/>	
17.- DIFOSFONATOS (con o sin calcio)		<input type="checkbox"/>	
18.- PROGESTERONA		<input type="checkbox"/>	
19.- ESTROGENOS + PROGESTAGENOS		<input type="checkbox"/>	
20.- FLUOR + Vit D + Calcio		<input type="checkbox"/>	

E HISTORIA GINECOLOGICA

EDAD DE MENARQUIA

NUMERO DE GESTACIONES SUPERIORES A 6 MESES

LACTANCIA. DURACION TOTAL EN MESES

ANEXECTOMIA COMPLETA O HISTERECTOMIA TOTAL
NO (0)
SI (1)

EDAD DE MENOPAUSIA (F.U.R.)

F ENCUESTA NUTRICIONAL

A) PRODUCTOS LACTEOS

1.- Lecche (entera o descremada)

Nº vasos D/S/M

1 vaso=200 c.c= 250 mg Ca⁺⁺2.- Crema de leche

c.c D/S/M

(100 c.c= 90 mg Ca⁺⁺)3.- Nata

gr.D/S/M

(1 radón = 100 gr = mg Ca⁺⁺)4.- Flanes y natillas

Nº unidades D/S/M

(1 unidad = 125 gr = 110 mg Ca⁺⁺)5.- Yogures

(natural) nº unidades D/S/M

1 unidad= 125 c.c= 140 mg Ca⁺⁺

(con frutas) D/S/M

1 unidad= 125 c.c= 210 mg Ca⁺⁺6.- Helados

nº raciones D/S/M

1 racion= 60 gr. = 130 mg Ca⁺⁺7.- Mantequilla

nº raciones D/S/M

1 racion = 15 gr = 18 mg Ca⁺⁺8.- Salsa bechamel

nº de veces D/S/M

aplicación en platos una vez = 115 mg Ca⁺⁺9.- Chocolate con leche

gr. D/S/M

100 gr.= 115 mg Ca⁺⁺ - tableta entera 150 gr.10.- Confituras

gr. D/S/M

100 gr. = 20 mg Ca⁺⁺

11.- Quesos

Tipo "petit Suise"
nº unidades D/S/M
100 gr= 110 mg Ca⁺⁺

En pordones
nº pordones D/S/M
1 pordon = 30 gr. 110 mg Ca⁺⁺

Queso fresco (Mato, Burgos, Cuajada)
gr. D/S/M
100gr.= 160 mg Ca⁺⁺

Queso manchego
gr. D/S/M
100 gr. = 1000 mg Ca⁺⁺

Queso parmesano, Gruyere, Emmental
gr. D/S/M
100 gr. = 1150 mg Ca⁺⁺

Queso roquefort y azules
gr. D/S/M
100 gr. 750 mg Ca⁺⁺

Queso en lonchas o de bola
gr. D/S/M
100 gr. 900 mg Ca⁺⁺

Queso camembert y untuosos
gr. D/S/M
100 gr. = 154 mg Ca⁺⁺

12.- Huevos

nº de huevos D/S/M
1 huevo = 27 mg Ca⁺⁺

13.- Consumo de sardinas, salmon, etc.

nº de sardinas D/S/M
1 sardina = 285 mg Ca⁺⁺

14.- Carnes

Pollo
gr. D/S/M
100gr.= 16 mg Ca⁺⁺

Buey
gr. D/S/M
100gr. = 10 mg Ca⁺⁺

Cerdo
gr. D/S/M
100 gr.= 10 mg Ca⁺⁺

Pates / Fole- grass
gr. D/S/M
100 gr. = 22 mg Ca⁺⁺

15.- Legumbres y frutos secos

Legumbres cocidas
gr. D/S/M
1 racion = 200 gr. = 55 mg Ca⁺⁺ 12 taza= 100 gr.)

Legumbres crudas remojadas
gr. D/S/M
1 racion = 80 gr. = 100 mg Ca⁺⁺

Almendras secas

1 puñado= 6 almendras= 60-65 gr. (65 gr.=150 mg Ca⁺⁺)

Avellanas

1 puñado= 45-50 gr (50 gr.= 100 mg Ca⁺⁺)

Cacahuetes

1 puñado= 50 gr.= 35 mg Ca⁺⁺

Higos secos

7 higos =100 gr. 160 mg Ca⁺⁺

Nueces y albariques secos

nº puñado D/S/M
15 nueces = 25 gr. = 20 mg Ca⁺⁺

16.- Frutos y verduras

Espinacas y endivias
nº racion D/S/M
3-4 endivias/ 1 plato espinacas= 200 gr.= 250 mg Ca⁺⁺

Berros
nº racion D/S/M
200gr= 360 mg Ca⁺⁺

Col cocida, Brocoli
nº racion D/S/M
200 gr/ 1plato = 320 mg Ca⁺⁺

Judías verdes
gr. D/S/M
100 gr. = 140 mg. Ca⁺⁺

Zanahorias
gr. D/S/M
100gr. = 40 mg Ca⁺⁺

Patatas
gr. D/S/M
100 gr. = 15 mg. Ca⁺⁺

Tomates
gr. D/S/M
100 gr. = 11 mg. Ca⁺⁺

Aceitunas negras
nº racion D/S/M
(1 racion aceitunas pequeñas= 100 gr.= 40 u.= 100 mg Ca⁺⁺)
(1 racion aceitunas grandes= 100 gr.= 20 u.= 100 mg Ca⁺⁺)

Naranjas
gr. D/S/M
100 gr. = 20 mg Ca⁺⁺

17.- Pan y cereales

Pan
1 rebanada de pan = 20-30 gr.= 15 mg Ca⁺⁺

Tostadas
1 rebanada 7-10 gr. = 50 mg Ca⁺⁺

TOTAL:

|||||

RESULTADOS

1. PLANTEAMIENTO

Los apartados 2 y 3 se corresponden con el artículo “*Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer*”. *Urology 2007; 69: 500-504.*

Los apartados 4 y 5 se corresponden con el artículo “*Osteoporosis during continuos androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment*”. *Eur Urology 2003; 44: 661-665.*

El apartado 6 se corresponde con el artículo “*Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen supresión*”. *J Urology 2006; 175: 1679-1683.*

El apartado 7 que analiza el radio distal como localización de medida ósea, está pendiente de publicación en la actualidad : “*Distal forearm is an appropriate site to assess bone mineral density in prostate cancer patients*”

Tras cada apartado se adjunta el artículo publicado con el que se corresponde.

2. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA Y DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA CONTINUA.

a) Desarrollo

El objetivo del estudio ha sido determinar la prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata en función de la duración del tratamiento hormonal.

Se ha realizado un estudio transversal que ha englobado 390 pacientes (DXA) libres de enfermedad metastásica.

El 47.4% de pacientes fueron diagnosticados de la enfermedad en estadio localizado (185 pacientes), el 41.3% en estadio localmente avanzado (161), y el 11% presentaron enfermedad ganglionar al diagnóstico (44). Se excluyeron de este estudio los pacientes con gammagrafía ósea positiva para metástasis óseas.

El tratamiento primario fue la cirugía en 157 pacientes (40.3%) y la deprivación androgénica en 233 pacientes (59.7%). También fueron excluidos de esta parte del estudio los pacientes sometidos a radioterapia.

La edad media de los pacientes al diagnóstico fue de 69.9 años. La suma de Gleason media fue de 6.8, y el PSA de 81.9 ngr/ml (Tabla 7).

En el momento de la realización de la DXA, 266 pacientes (68.2%) se encontraban bajo tratamiento hormonal, mientras que 124 (31.8%) no tenían ningún tipo de tratamiento adyuvante.

La edad media en el grupo control fue de 69.9 años mientras en el grupo a estudio fue de 70 años. El score Gleason medio fue de 6.3 y 7, y el PSA medio

fue de 25.8 y 2.8, respectivamente. Los niveles medios de testosterona total fueron de 490.1 ng/dl en el grupo sin tratamiento hormonal, frente a 48.9 ng/dl en el grupo de la supresión androgénica (Tabla 8).

Número de pacientes	390
Edad	69.9 ± 7.3 (53 – 89)
Estadio clínico T1-2 N0 M0 T3-4 N0 M0 T1-4 N0-1 M0-1a	185 (47.4%) 161 (41.3%) 44 (11.3%)
Suma de Gleason	6.8 ± 1.6 (4 – 10)
PSA	81.9 ± 258.6 (1.8 –)
Tratamiento inicial Prostatectomía radical Supresión androgénica	157 (40.3%) 231 (59.7%)

TABLA 7. Características de los pacientes en el momento del diagnóstico

	Sin supresión androgénica	Con supresión androgénica	p
Nº pacientes	124 (27.8%)	266 (68.2%)	-
Edad	69.9 ± 7.1 (54 – 80)	70.0 ± 7.3 (53 – 89)	0.398
Gleason	6.3 ± 1.5 (4 – 10)	7.0 ± 1.5 (4 – 10)	0.001
PSA	25.8 ± 138.9 (0.1 -1.320)	2.8 ± 11.5 (0.1 – 134)	0.001
Testosterona	490.1 ± 169.7 (95.3 -962.2)	48.9 ± 77.1 (<20 -520.1)	0.001

TABLA 8. Características de los pacientes en el momento de la realización de la densitometría mineral ósea

La densidad mineral ósea fue medida en la zona lumbar (L2-L4), cuello femoral, triángulo de Ward, trocánter y fémur completo. Se obtuvieron mediciones de 112 pacientes (25.6%) tras 2 años de tratamiento hormonal, de 61 (15.6%) a los 4 años, en 37 pacientes (9.5%) a los 6 años, en 35 (9%) a los 8 años y en 21 pacientes (5.4%) después de 10 años ó más de deprivación androgénica (Figura 34).

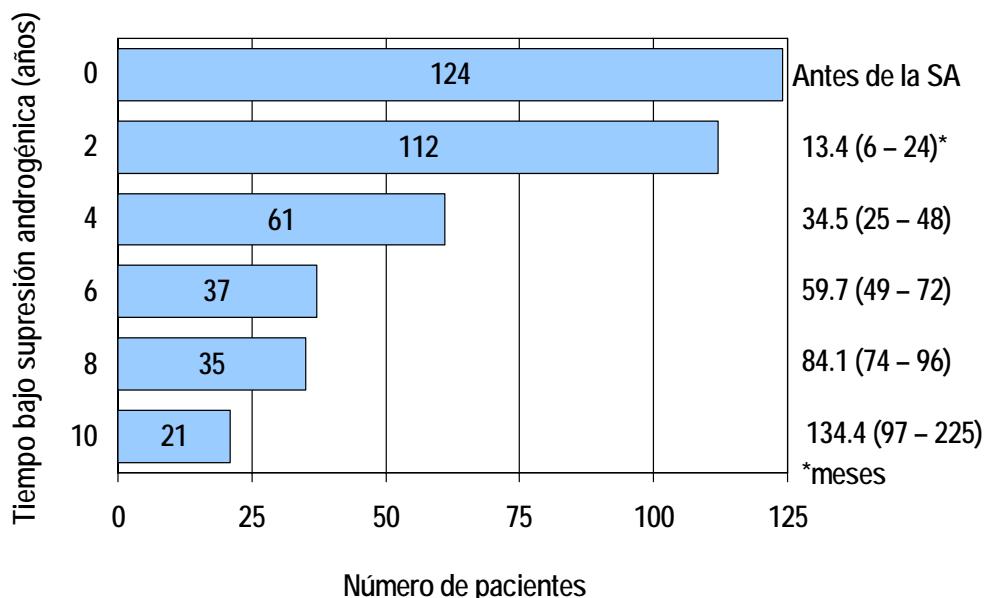


Fig. 34. Distribución de los pacientes en función del momento de la realización de la densitometría mineral ósea.

Se mantuvieron los criterios de la OMS para la definición de osteoporosis y osteopenia.

Se utilizó el test U de Mann-Whitney para la comparación de los datos de 2 grupos, y el test de Kruskall-Wallis en el caso de tres ó más grupos. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

b) Resultados

El 80% de los pacientes sin tratamiento hormonal presentaron algún grado de alteración en la determinación basal de la densidad mineral ósea (35.4% osteoporosis y 45.2% osteopenia). Sólo un 19.4% de los pacientes sin tratamiento hormonal presentaban una densidad mineral ósea al comienzo del estudio (Figura 35).

El porcentaje de pacientes bajo tratamiento hormonal con osteoporosis se incrementó progresivamente a lo largo del seguimiento. En las determinaciones a los 4 años de tratamiento, prácticamente el 50% de los pacientes ya son osteoporóticos, frente a un 16.4% de pacientes mantuvieron valores óseos normales.

A los 10 años de seguimiento el 80.6% de pacientes mostraron valores de osteoporosis frente a un 19.4% que presentó algún grado de osteopenia. Tras este periodo de tiempo, no se encontraron pacientes con parámetros óseos normales.

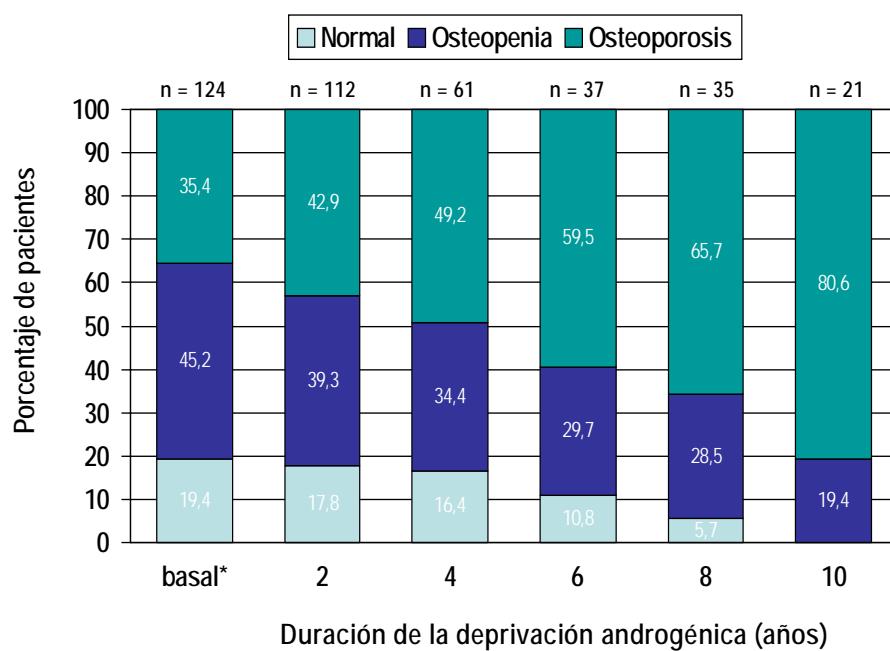


Fig. 35. Distribución de las tasas de osteoporosis (porcentaje de pacientes), osteopenia y DXA normal, sin tratamiento hormonal y en función de la duración del tratamiento.

3. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS EN FUNCIÓN DE LAS DIFERENTES ZONAS DE MEDICIÓN DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA.

a) Desarrollo

El objetivo del estudio ha sido determinar la tasa de osteoporosis en las distintas localizaciones de la densitometría ósea.

Se han utilizado los mismos pacientes del apartado anterior. La densidad mineral ósea fue medida en la zona lumbar (L2-L4), cuello femoral, triángulo de Ward, trocánter y fémur completo.

b) Resultados

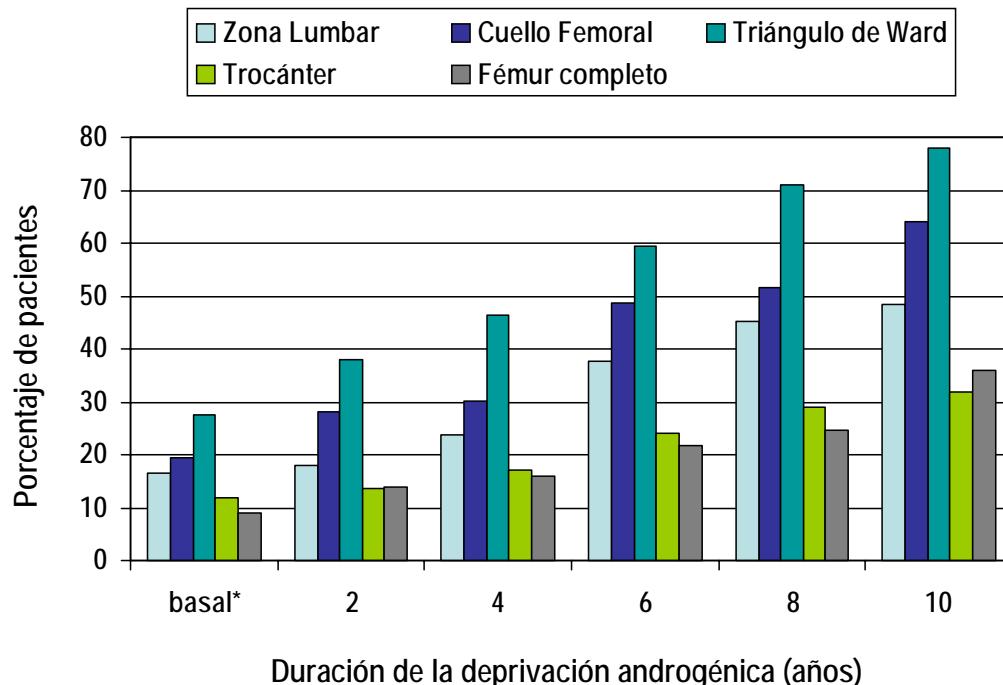
Se observó un incremento progresivo del porcentaje de pacientes con osteoporosis en todas las localizaciones.

La pérdida de masa ósea observada desde la primera determinación hasta el final del seguimiento (10 años), fue diferente en función de la zona de medición: 7% en zona lumbar, 16.5% en cuello femoral, 22.3% en triángulo de Ward, 19.3% en trocánter y un 8.1% en fémur completo (Tabla 9).

El porcentaje de pacientes con osteoporosis también varió en función de la zona medida y la duración del tratamiento hormonal. Las tasas de osteoporosis en los pacientes sin tratamiento oscilaron entre el 9% del fémur completo y el 28% del triángulo de Ward. Al cabo de 10 años de tratamiento hormonal estas tasas se incrementaron hasta alcanzar el 34% en el fémur completo y el 78% en el triángulo de Ward (Figura 36).

		DURACION TRATAMIENTO HORMONAL						p	Reducción de masa ósea media tras 10 años de tratamiento (%)
	Años de tratamiento	basal	2	4	6	8	10		
	Nº pacientes	124	112	61	37	35	21		
	Edad media (años)	68.2	69.5	69.7	71.8	73.7	76.3	0.001	
Densidad mineral ósea media (g/cm^2) y desviación estándar	Lumbar	<u>1.148(0.21)</u>	1.175(0.24)	1.098(0.23)	0.985(0.14)	0.979(0.18)	<u>1.070(0.12)</u>	0.001	<u>7</u>
	Cuello femoral	<u>0.851(0.14)</u>	0.831(0.14)	0.841(0.17)	0.751(0.10)	0.731(0.11)	<u>0.711(0.10)</u>	0.001	<u>16.5</u>
	Triángulo de Ward	<u>0.726(0.15)</u>	0.696(0.16)	0.704(0.17)	0.612(0.10)	0.569(0.10)	<u>0.564(0.12)</u>	0.001	<u>22.3</u>
	Trocánter	<u>0.856(0.16)</u>	0.838(0.18)	0.822(0.17)	0.728(0.10)	0.702(0.10)	<u>0.691(0.13)</u>	0.001	<u>19.3</u>
	Fémur completo	<u>0.985(0.16)</u>	0.961(0.18)	0.951(0.18)	0.857(0.11)	0.827(0.11)	<u>0.807(0.12)</u>	0.001	<u>8.1</u>

Tabla 9. Distribución de la Densidad Mineral Ósea media en función de la zona de medición. Edad media y tiempo de tratamiento hormonal.



* Pacientes no sometidos a deprivación androgénica en el momento de la DMO

Fig. 36. Prevalencia de osteoporosis en función de la zona de medida de la densidad mineral ósea.

Adult Urology

Prevalence of Osteoporosis During Long-Term Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer

Juan Morote, Jacques Planas Morin, Anna Orsola, Jose M. Abascal, Carles Salvador, Enrique Trilla, Carles X. Roventos, Lluís Cecchini, Gloria Encabo, and Jaume Reventos

OBJECTIVES

To know the prevalence of osteoporosis in patients with prostate cancer according to the duration of androgen deprivation therapy (ADT).

METHODS

Dual energy x-ray absorptiometry was used to assess the bone mineral density (BMD) at the lumbar spine, femoral neck, Ward's triangle, trochanter, and total hip in 390 patients free of bone metastases. Osteoporosis was diagnosed if a T-score of less than -2.5 was detected at any measurement site. A subset of 124 patients were hormone naïve at BMD testing, and 112 had undergone ADT for 2 years, 61 for 4 years, 37 for 6 years, 35 for 8 years, and 21 for 10 years or longer.

RESULTS

The osteoporosis rate was 35.4% in hormone-naïve patients, 42.9% after 2 years of ADT, 49.2% after 4 years, 59.5% after 6 years, 65.7% after 8 years, and 80.6% after 10 or more years. Conversely, the rate of normal BMD decreased from 19.4% in hormone-naïve patients to 17.8% after 2 years of ADT, 16.4% after 4 years, 10.8% after 6 years, 5.7% after 8 years, and 0% after 10 or more years of ADT.

CONCLUSIONS

The prevalence of osteoporosis seemed high in hormone-naïve patients with prostate cancer, and it increased to more than 80% after 10 years of ADT. Because of the increased risk of bone fractures in those patients, clinicians should be aware of the impact of ADT on BMD to prevent bone mass loss. *UROLOGY* 69: 500–504, 2007. © 2007 Elsevier Inc.

Androgen deprivation therapy (ADT) is the standard treatment of metastatic prostate cancer (PCa). Moreover, it has been increasingly prescribed to patients with nonmetastatic PCa, either as early mainstream treatment in men with locally advanced disease or as adjuvant treatment after biochemical failure. Because the duration of ADT is potentially prolonged in these conditions, associated long-term effects should be taken into account by patients and physicians.¹ The hypogonadism induced by ADT is associated with an increase in bone resorption.² This may lead to osteoporosis, a relevant side effect in patients with PCa because it increases the risk of bone fractures.³ In addition, recent data have demonstrated a negative correlation between skeletal fractures and overall survival in patients with PCa undergoing ADT.⁴

Osteoporosis has long been recognized as a major health problem in women and has more recently gained attention as a condition that affects men significantly as well. The prevalence of osteoporosis is lower in men than in women

for several physiologic reasons, including a greater accumulation of skeletal mass during growth, greater bone size, absence of midlife menopause, a slower rate of bone loss, and a shorter male life expectancy.⁵ The rates of annual bone mass loss in aging men range from 0.5% to 1% compared with 1% to 2% in women.^{6,7} However, during ADT, the annual rate of bone loss is much greater, reaching up to 9.6%.^{8–17} We recently observed that the bone mineral density (BMD) decrease is greater during the first year of ADT, with a range of 3.0% to 5.6%, depending on the measured site. After the first year of ADT, the BMD decreases annually by 1.1% to 2.3%.¹⁸ Bone loss is dependent on ADT in a dose-dependent manner; however, it is not dependent on the ADT modality, whether maximal androgen blockade or castration alone.¹⁹

The prevalence of osteoporosis in patients with PCa treated with ADT has not been well characterized. In the present report, we sought to better characterize the prevalence of osteoporosis in patients with PCa in both hormone-naïve patients and patients receiving prolonged ADT.

MATERIAL AND METHODS

Study Group

This was a cross-sectional study that included 390 patients with PCa who were free of bone metastases. PCa was staged at

From the Departments of Urology and Nuclear Medicine and Basic Research Unit, Vall d'Hebron Hospital, Autonomous University School of Medicine, Barcelona, Spain
Reprint requests: Jacques Planas Morin, M.D., Department of Urology, Vall d'Hebron University Hospital, P. Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain.
E-mail: jplanas@hebron.net
Submitted: July 20, 2006; accepted (with revisions): November 16, 2006

Table 1. Characteristics of patient population

Patients (n)	390
Age \pm SD (yr)	68.9 \pm 7.3
Mean range	54–89
Clinical stage (n)	
T1-T2 NOMO	185 (47.4)
T3-T4 NOMO	161 (41.3)
T1-T4 NO-N1 MO-M1a	44 (11.3)
Gleason score \pm SD	6.8 \pm 1.6
Mean range	4–10
PSA at diagnosis \pm SD (ng/mL)	81.9 \pm 258.6
Mean range	1.8–3,434
Initial treatment modality (n)	
Radical prostatectomy	157 (40.3)
ADT	233 (59.7)
Patients without ADT at BMD (n)	124 (31.8)
Patients taking ADT at BMD (n)	266 (68.2)

PSA = prostate-specific antigen; ADT = androgen deprivation therapy; BMD = bone mineral density.

Data in parentheses are percentages.

diagnosis as localized in 185 patients (47.4%), locally advanced in 161 (41.3%), and metastatic lymph node disease in 44 (11.3%). The primary treatment of PCa was radical prostatectomy in 157 patients (40.3%) and ADT in 233 (59.7%). Other characteristics of the study population are summarized in Table 1. Patients treated with radiotherapy, patients with positive bone scintigraphy, and patients with bone metabolic disease or previous or concomitant treatment with other drugs known to affect bone metabolism were excluded from the study. At the first BMD measurement, 124 (37.8%) of the 390 patients were hormone naive. BMD was measured in 112 patients (25.6%) after 2 years of ADT, in 61 (15.6%) at 4 years, in 37 (9.5%) at 6 years, in 35 (9.0%) at 8 years, and in 21 (5.4%) after 10 or more years of ADT. All 266 patients who underwent ADT received a 3-month depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist. In addition, 129 (48.5%) also received bicalutamide, 50 mg/day.

BMD Measurements

BMD was measured by dual x-ray absorptiometry using a Lunar DXP IQ-4977 densitometer (Lunar, Madison, Wis). The area of BMD in grams per square centimeter was measured at the lumbar spine (L2-L4), as well as at the femoral neck, Ward's triangle (a small area in the femoral neck with a high content of trabecular bone), trochanter, and total hip. Osteoporosis was defined, according to the World Health Organization (WHO) criteria, as a T-score decrease in BMD greater than 2.5 standard deviations at any measured site relative to young adult men. Osteopenia was defined by a T-score between -1 and -2.4 standard deviations.²⁰

Statistical Analysis

The nonparametric Mann-Whitney U test was used to compare the independent data of two groups, and the Kruskall Wallis test was used to compare the data of three or more groups. The two-tailed test was used for all comparisons, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 12, software (SPSS, Chicago, Ill).

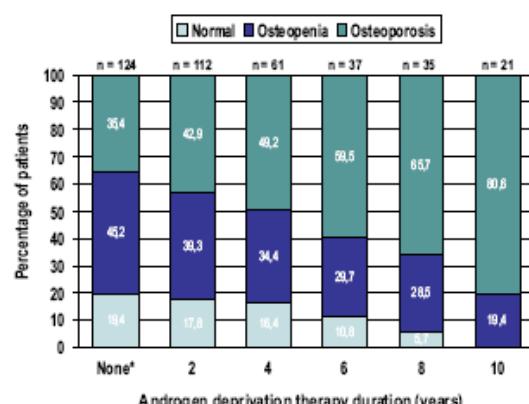


Figure 1. Overall prevalence of osteoporosis, osteopenia, and normal BMD according to ADT duration. *Patients had not received ADT at time of BMD measurement.

RESULTS

The prevalence of osteoporosis increased progressively during ADT, reaching almost 50% after 4 years of ADT and more than 80% after 10 years. In contrast, it affected 35.4% of hormone-naive patients with PCa. Conversely, a normal BMD was detected in 19.4% of hormone-naive patients and decreased progressively during ADT. After 10 years of ADT, none of the patients had a normal BMD. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and normal BMD according to the WHO criteria is presented in Figure 1.

An overall significant decrease of BMD was observed at all measured sites. The decrease was greater in men who had received longer duration of ADT. The BMD at the measured sites and different periods of ADT is summarized in Table 2. Compared with hormone-naive patients, after 10 years of ADT, the BMD was 7% lower at the lumbar spine, 16.5% lower at the femoral neck, 22.3% lower at Ward's triangle, 19.3% lower at the trochanter, and 8.1% lower at the total hip.

Because the WHO criteria for the diagnosis of osteoporosis refer to any BMD measurement site, the BMD values according to the measured site were compared to assess for possible differences (Fig. 2). The prevalence of osteoporosis was greater when measured at Ward's triangle, the femoral neck, and the lumbar spine. The variability in osteoporosis prevalence according to the location of the BMD measurement was great. The osteoporosis prevalence in hormone-naive patients ranged between 9% at the total hip and 27.6% at Ward's triangle. In those patients who received ADT for 10 years, the prevalence of osteoporosis at these two sites was 36.0% and 78.0%, respectively.

COMMENT

In the present report, we observed a progressive increase in the prevalence of osteoporosis in androgen-suppressed pa-

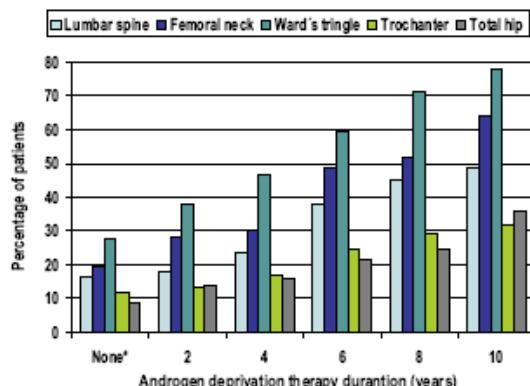
Table 2. Bone mineral density at different measurement sites and mean age of patients stratified by androgen deprivation therapy duration

Variable		None*	2	4	6	8	10	P Value
		ADT Duration (yr)						
Total patients (n)		124	112	61	37	35	21	—
Mean age (yr)		68.2	69.5	69.7	71.8	73.7	76.3	0.001
Mean BMD (SD) at								
Lumbar spine		1.148 (0.21)	1.175 (0.24)	1.098 (0.23)	0.985 (0.14)	0.979 (0.18)	1.070 (0.12)	0.001
Femoral neck		0.851 (0.14)	0.831 (0.14)	0.841 (0.17)	0.751 (0.10)	0.731 (0.11)	0.711 (0.10)	0.001
Ward's triangle		0.726 (0.15)	0.696 (0.16)	0.704 (0.17)	0.612 (0.10)	0.569 (0.10)	0.564 (0.12)	0.001
Trochanter		0.856 (0.16)	0.838 (0.16)	0.822 (0.17)	0.728 (0.10)	0.702 (0.10)	0.691 (0.13)	0.001
Total hip		0.985 (0.16)	0.961 (0.18)	0.951 (0.18)	0.857 (0.11)	0.827 (0.11)	0.807 (0.12)	0.001

Abbreviations as in Table 1.

Data in parentheses are percentages.

*Patients had not received ADT at time of BMD measurement.

**Figure 2.** Prevalence of osteoporosis at different BMD measurement sites and ADT duration. *Patients had not received ADT at time of BMD measurement.

tients with PCa. The prevalence of osteoporosis reached 80% after 10 years of ADT. In addition, the bone mass loss and prevalence of osteoporosis varied according to the BMD site of measurement. Both parameters increased with a longer duration of ADT at all BMD measurement sites. In addition, a high rate of osteoporosis was observed in the hormone-naïve patients with PCa.

The prevalence of osteoporosis in patients with PCa receiving long-term ADT has not been well assessed. The loss of bone mass during the first year of ADT has been documented in longitudinal studies and has ranged from 0.6% to 9.6%.⁸⁻¹⁷ However, information about bone mass loss after more than 1 year of ADT is limited. We recently observed, in a longitudinal study, that BMD continues to decrease during the second year of ADT, although at a lower rate.¹⁸ Most reports addressing this issue have included small numbers of patients and have had short follow-up periods. Daniell *et al.*¹⁶ first documented the loss of bone mass after long-term ADT. They observed an overall decrease of BMD at the femoral neck of 2.4% to 7.6% during the first 2 years of ADT. This continued in a less marked way for 8 years (7 patients after chemical castration and 9 patients after orchectomy). Kiratli *et al.*²¹ reported on the effects of ADT on

BMD in a small cross-sectional study of 36 patients, only 5 of whom were followed up for 10 years. They concluded that the BMD at the lumbar spine and total hip was reduced with an increased duration of ADT. Similarly, we observed an increase in the prevalence of osteoporosis from 35% in hormone-naïve patients to more than 80% after 10 years of ADT.

In the present report, the BMD decreases varied significantly according to the measured site, from 7% at the lumbar spine to 22.3% at Ward's triangle. Similarly, the rate of osteoporosis observed also varied according to the measured site. The sites at which we observed a lower osteoporosis rate were the trochanter and total hip, and the site that reflected the greatest osteoporosis prevalence was Ward's triangle at the femoral neck. The lower variation of BMD at the lumbar spine could be because spinal osteoarthritis and aortic calcifications (especially in older men) may overestimate the BMD as measured by dual x-ray absorptiometry. This may mask the diagnosis and amount of bone loss, resulting in an underdiagnosis of osteoporosis in our study population when the central BMD (spine) was measured by dual x-ray absorptiometry.²²

New guidelines referring to central dual x-ray absorptiometry for the diagnosis of osteoporosis were agreed on at the International Society of Clinical Densitometry 2005 Annual Meeting.²³ The WHO international reference standard for osteoporosis is a T-score of -2.5 or less at the femoral neck. A T-score of -2.5 or less can also be used at the lumbar spine, total hip, or femoral neck for the diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women and in men aged 50 years or older. According to this new consensus, other hip regions of interest, including Ward's area and the greater trochanter, should not be used for diagnosis. The prevalence of osteoporosis in our study group would remain high using these new guidelines, although it would be slightly lower. Nevertheless, we believed it was worthwhile to include Ward's triangle and the trochanter in our report to better characterize the BMD changes at baseline and throughout the duration of ADT.

Another interesting finding of our report was that 35.4% of hormone-naïve patients with PCa had osteoporosis. Although we lacked a control group, this finding

suggests that patients with PCa might have a lower BMD than do age-matched controls. This has been previously observed in other studies; however, the mechanism is not clear.^{17,24–27} It has been suggested that an increase of serum interleukin-6 production by the PCa would negatively affect patients, inducing a loss of bone mass.¹⁰ This issue has not been completely detailed, and more studies on the molecular or genetic alterations in the PCa cells involved in bone dynamics are necessary.

Osteoporosis has become an increasingly important problem in men's health, accounting for significant morbidity in the aging male population. Patients with PCa treated with ADT are at a high risk of osteoporosis. These patients may have additional morbidity from decreased bone mineralization, such as skeletal fractures. Moreover, a direct association has been noted between fractures and a decreased quality of life and increased mortality.⁶ Clinicians, therefore, need to take these facts into account to prevent bone fractures that will negatively affect the quality of life and overall survival of patients with PCa. We suggest that routine BMD measurements should be taken before starting ADT to identify patients with osteopenia who are at high risk of osteoporosis after ADT is initiated. These patients would be candidates for preventive measures, including exercise, quitting smoking, and other measures such as adequate calcium and vitamin D intake and, perhaps, oral or parenteral bisphosphonates.

Probably the main contribution of our report is that we have described the evolution of bone loss and the osteoporosis rate throughout a long period of ADT in a large number of patients. However our study was limited by being cross-sectional, retrospective, and nonrandomized. Therefore, our findings should be confirmed prospectively. As we noted, patient age was significantly different across the treatment subgroups. This brings up a significant point regarding the difficulty of interpreting our results. Moreover, correcting for age or other variables known to affect BMD, such as body mass index, nutritional status, race, alcohol intake, and smoking, should be done in a prospective study.

CONCLUSIONS

The prevalence of osteoporosis in hormone-naïve patients with PCa seems to be high, and it increases progressively with ADT. After 10 years of ADT, more than 80% of patients were at a high risk of osteoporotic fractures. Because the prevalence of osteoporosis increases during ADT, preventive measures are recommended. Additionally, a basal BMD measurement might be useful to identify patients at a greater risk of bone loss who would be candidates for osteoporosis treatment.

References

- Holzbeierlein JM, McLaughlin MD, and Thrasher JB: Complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 14: 177–183, 2004.
- Daniell HW: Osteoporosis after orchectomy for prostate cancer. *J Urol* 157: 439–444, 1997.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 352: 154–164, 2005.
- Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al: Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 168: 1005–1007, 2002.
- Amin S, and Felson DT: Osteoporosis in men. *Rheum Dis Clin North Am* 27: 19–47, 2001.
- Gilbert SM, and McKiernan JM: Epidemiology of male osteoporosis and prostate cancer. *Curr Opin Urol* 15: 23–27, 2005.
- Pouilles JM, Tremollieres F, and Ribot C: Variability of vertebral and femoral postmenopausal bone loss: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 6: 320–324, 1996.
- Smith MR, McGovern PJ, Zietman AL, et al: Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345: 948–955, 2001.
- 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* 169: 2008–2012, 2003.
- Mittan D, Lee S, Miller E, et al: Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3656–3661, 2002.
- Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al: Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 161: 1219–1222, 1999.
- Higano CS: Management of bone loss in men with prostate cancer. *J Urol* 170: S59–S63, 2003.
- Eriksson S, Eriksson A, Stege R, et al: Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 57: 97–99, 1995.
- Diamond TH, Winters J, Smith A, et al: The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 92: 1444–1450, 2001.
- Diamond T, Campbell J, Bryant C, et al: The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 83: 1561–1566, 1998.
- Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al: Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 163: 181–186, 2000.
- Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al: Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 167: 2361–2367, 2002.
- Morote J, Orsola A, Abascal J, et al: Bone mineral density changes in prostate cancer patients during the first two years of androgen suppression. *J Urol* 175: 1679–1683, 2006.
- Morote J, Martinez E, Trilla E, et al: Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol* 44: 661–665, 2003.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843: 1–129, 1994.
- Kiradi BJ, Srinivas S, Perkash I, et al: Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 57: 127–132, 2001.
- Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, et al: Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology* 67: 152–155, 2006.
- Miller PD: Abstracts from the 2005 ISCD Annual Meeting. *J Clin Densitom* 8: 228–249, 2005.

24. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, et al: Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer* 91: 2238–2245, 2001.
25. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, et al: Immediate dual energy x-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int* 92: 690–694, 2003.
26. Conde FA, Sarna L, Oka RK, et al: Age, body mass index, and serum prostate-specific antigen correlate with bone loss in men with prostate cancer not receiving androgen deprivation therapy. *Urology* 64: 335–340, 2004.
27. Wei JT, Gross M, Jaffe CA, et al: Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology* 54: 607–611, 1999.

4. ANÁLISIS DEL RIESGO DE FRACTURA ÓSEA EN PACIENTES SOMETIDOS A DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA.

a) Desarrollo

El objetivo del estudio ha sido determinar el riesgo relativo de fractura de cadera en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento hormonal.

Se seleccionaron 110 pacientes con cáncer de próstata no metastático. La edad media fue de 70.3 años (60-80). El grupo control lo formaron 57 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica y libres de progresión bioquímica en el momento del estudio (PSA <0.2 ngr/ml).

El grupo a estudio englobó 53 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado ó localmente avanzado sin enfermedad metastásica, sometidos a tratamiento hormonal durante más de 12 meses. Todos los pacientes se encontraban libres de progresión bioquímica, que se consideró como dos ascensos consecutivos de los niveles de PSA después de alcanzar el PSA nadir.

Dentro del grupo a estudio, 29 pacientes (54.7%) fueron sometidos a bloqueo hormonal completo (análogo LH-RH y antiandrógeno no esteroideo); el 45.3% de pacientes (24 casos) fueron tratados mediante análogos LH-RH (Tabla 10).

El tiempo medio de tratamiento hormonal fue de 39.4 meses (12-191). El 41.5% de pacientes (22) entre 12 y 36 meses, el 35.8% (19) entre 36 y 69 meses, el 22.7% (12) se sometieron a deprivación androgénica durante más de 60 meses (Tabla 11).

El cálculo del riesgo relativo de fractura de cadera se ha basado en el Z score. Cada disminución de una desviación estándar en el Z score supone un incremento del riesgo de fractura de 2.7 veces (Cummings SR et al, 1993). Se

ha calculado el riesgo de fractura en cada paciente según la fórmula: 2.7^{SCORE}_z .

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media, desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas mediante porcentajes. Se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para la comparación de medias y el test de Fisher para la comparación de proporciones. También se ha calculado la odds ratio (riesgo relativo) e intervalos de confianza del 95%.

El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

	Grupo control	Grupo estudio	p
Nº pacientes	57	53	
Edad	69.2 ± 4.5 (60-79)	70.4 ± 5.1 (60-80)	0.07
Tipo tratamiento	PRR	29 (54.7%):BHC 234 (45.3%): análogo LHRH	0.06

Tabla 10. Características generales del estudio (PRR: Prostatectomía Radical Retropúbica; BHC: Bloqueo Hormonal Completo).

Tiempo medio de tratamiento hormonal	
Nº pacientes	Tiempo (meses)
22 (41.5%)	12 – 36
19 (35.8%)	36 – 69
12 (22.7%)	>60

Tabla 11 Distribución del número de pacientes bajo supresión androgénica según el tiempo de tratamiento.

b) Resultados

Se ha calculado el riesgo relativo de fractura de cadera en función del tiempo de tratamiento hormonal. Como se puede observar en la Tabla 12, en los pacientes con menor tiempo de tratamiento (12-36 meses) el riesgo relativo fue de 2.4 (± 1.8 DE). Tras 5 años de tratamiento (grupo de más de 60 meses), el riesgo relativo de fractura de cadera fue prácticamente el doble (3.9 ± 3.8 DE).

Duración del tratamiento	RR + DE	IC 95%
Grupo control (sin tratamiento hormonal)	2.0 ± 1.8	1.5 – 2.6
12 – 36 meses	2.4 ± 1.8	1.2 – 3.6
36 – 60 meses	2.9 ± 2.0	1.8 – 6.8
> 60 meses	3.9 ± 3.8	1.8 – 9.6

Tabla 12. Riesgo relativo de fractura de cadera en función del tiempo de tratamiento hormonal (RR: Riesgo relativo; DE desviación estándar; IC: intervalo de confianza).

5. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN FUNCIÓN DE LA MODALIDAD DE TRATAMIENTO HORMONAL.

a) Desarrollo

El objetivo de esta parte del estudio ha sido determinar la influencia del tipo de tratamiento hormonal en el desarrollo de osteoporosis.

Se ha utilizado el mismo desarrollo que en el apartado anterior.

b) Resultados (Tabla 13).

El tiempo medio de tratamiento en el grupo de bloqueo androgénico máximo fue de 39.1 meses, frente a los 39.6 meses del grupo de análogo LH-RH trimestral ($p = 0.7$).

Con este seguimiento medio, se objetivaron valores de osteoporosis en 12 de los 29 pacientes (41.4%) que conformaban el primer grupo y en 10 de 24 los pacientes del segundo grupo, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.8$).

	Bloqueo hormonal completo	Análogos LH – RH	p
Nº pacientes	29	24	
Tiempo medio de tratamiento (meses)	39.1	39.6	0.735
Tasa de osteoporosis	12/29 (41.4%)	10/24 (41.7%)	0.876

Tabla 13. Distribución de la tasa de osteoporosis y tiempo medio de tratamiento hormonal en pacientes bajo deprivación androgénica completa y análogos trimestrales.

Osteoporosis during Continuous Androgen Deprivation: Influence of the Modality and Length of Treatment

J. Morote^{a,*}, E. Martínez^a, E. Trilla^a, S. Esquena^a, J.M. Abascal^a, G. Encabo^b, J. Reventós^c

^aDepartment of Urology, Vall d'Hebron University Hospital, Po Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

^bDepartment of Nuclear Medicine, Vall d'Hebron Hospital, Autónoma University of Barcelona, Barcelona, Spain

^cDepartment of Biomedical Research Unit, Vall d'Hebron Hospital, Autónoma University of Barcelona, Barcelona, Spain

First published online 9 August 2003

Abstract

Objective: To analyze the prevalence of osteoporosis in patients with prostate cancer with and without androgen ablation. To know the influence of the modality and the length of androgen ablation on the prevalence of osteoporosis. To analyze the relative risk of hip fracture.

Material and Methods: In a cross-sectional study, we assessed bone densitometry at the Ward's triangle of the femoral neck in 110 patients with non-metastatic prostate cancer and without biochemical relapse. A cohort of 53 patients under continuous androgen suppression during a median period of 41 months (12–191) formed the study group and 57 age-matched patients that had been submitted to a radical prostatectomy formed a control group.

Results: Both subsets of patients had similar mean age (70.4 vs. 69.2, $p = 0.07$). Mean bone mass was 0.70 g/cm² in patients under androgen suppression and 0.76 g/cm² in the control group, $p = 0.06$. The rate of osteoporosis was 41.5% (22/53) and 28.1% (16/57) respectively, $p = 0.16$ and the odds ratio was 1.82 (95% CI 0.82–4.03). The rate of osteoporosis was 41.4% (12/29) in patients under maximal androgen blockade and 41.7% (10/24) in patients under chemical castration, $p = 0.735$. According to the length of the androgen suppression the rate of osteoporosis was 36.4% when it was between 12 and 36 months, 42.1% from 36 to 60 months and 50% when it was longer than 60 months. While the overall relative risk of hip fracture in the control group was 2.0, it was 2.4 when the length of androgen suppression was between 12 and 36 months, 2.9 between 36 and 60 months and 3.9 when it was longer than 60 months.

Conclusions: Androgen suppression increases the prevalence of osteoporosis in patients with prostate cancer. The modality of continues androgen suppression seems not to affect its prevalence. However the length of androgen suppression would be related to its development. The relative risk of hip fracture is also increasing during the androgen suppression.

© 2003 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Osteoporosis; Prostate cancer; Androgen suppression

1. Introduction

Studies on osteoporosis have been historically focused on postmenopausal women [1]. Although less common in older men, osteoporosis nonetheless represents a major health concern. Osteoporosis is characterized by a reduction in bone mineral density (BMD)

that is associated with skeletal fragility and increased risk of fracture after minimal trauma. Approximately 30% of hip fractures worldwide occur in men, resulting in significant mortality and loss of independence. The incidence of osteoporotic fractures in men is increasing. The reason for this is unclear, but improvement in longevity and better management of other chronic diseases most likely play a role. At present time men over 50 years of age have a 19% to 25% lifelong risk of any osteoporotic fracture [1].

* Corresponding author. Tel. +34-932746000; Fax: +34-934280176.
E-mail address: morote@hg.vhebron.es (J. Morote).



Testosterone is thought to be important in the development of peak bone mass but its role in age-related bone loss is not established. Kenny et al. [2], determined bioavailable testosterone levels in 83 community-dwelling white men, aged more than 65 years old. They founded that 52% of the men with low bioavailable testosterone levels had BMD levels below the young adult normal range and were at an increased risk of fracture.

The fractures that are most commonly associated with osteoporosis being those of the hip, the distal forearm and the vertebrae. However the hip fracture is the most serious consequence of osteoporosis. It has been estimated that the lifetime risk of a hip fractures in men is of 6% compared to 17.5% in women. Hip fractures lead to an overall reduction in survival of about 15% [3]. The risk of osteoporotic fractures is greatly increased in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer [4–6]. A decrease in bone mineral density seems to be the major factor contributing this increased risk of fracture [7–10]. The place where BMD reflects better the risk of hip fracture is the Ward's triangle at the femoral neck [11].

At present it is not well known the prevalence of osteoporosis in men under androgen suppression as well as the impact of the time under this treatment. The main objective of this cross sectional prospective study was to determine the prevalence of osteoporosis in a cohort of prostate cancer patients under continuous androgen suppression related to another age-matched cohort of prostate cancer patients submitted to radical prostatectomy. We analyzed the influence of the type of androgen suppression, its length and the testosterone serum level. Finally we also analyzed the evolution of the relative risk of hip fracture.

2. Materials and methods

2.1. Patients

Bone mineral density was assessed in 110 patients with non-metastatic prostate cancer. The mean age of the group was 70.3 years and ranged between 60 and 80 years. A subset of 57 patients cT1-2 N0 M0 submitted to radical prostatectomy and free of biochemical relapse, PSA lower than 0.2 ng/ml, formed the control group. Another subset of 53 patients with cT2-4 N0 M0 submitted to androgen suppression longer than 12 months as the only treatment of the prostate cancer formed the study group. All those patients were in clinical response and free of biochemical progression what was considered when no more than two consecutive increases of serum PSA levels were detected after the nadir PSA. The type of androgen suppression was maximal androgen blockade (MAB)—with chemical castration and non-steroidal antiandrogen in 29 cases (54.7%) and chemical castration with LH-RH agonist in 24 cases (45.3%). The mean length of the androgen suppression was 39.4 months ranging from 12 to 191 months with a median of

41 months. Between 12 and 36 months under androgen suppression were 22 patients (41.5%), from 36 to 69 months 19 patients (35.8%) and longer than 60 months 12 patients (22.7%). Total testosterone serum levels were also determined in all the patients.

2.2. Bone mineral density assessment

BMD was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) using a detector device "Lunar DPX-IQ 4977". DEXA is normally used for BMD measurements and it is recommended and approved by the Food and Drug Administration (FDA). It is non-invasive, precise, with low radiation exposure, and takes only about 10 minutes. It provides a bone density image and expresses the measurement as g/cm² with a high degree of sensitivity. To carry on this study we selected the measurement of BMD at the Ward's triangle in the femoral neck. This zone is very sensitive to detect bone mass loss and it has a high predictive value of the risk of hip fracture.

2.3. Diagnosis of osteoporosis and osteopenia

The World Health Organization has established criteria for the diagnosis of osteopenia and osteoporosis in women, based on their T scores (1 T value representing the standard deviation for BMD of young adult women in general population). These same standards are commonly applied to men. Osteopenia at any age is defined by T score between -1 and -2.4 and osteoporosis as a T score greater than -2.5. We also distinguished slight osteopenia when T score was between -1 and -1.4, moderate osteopenia between -1.5 and -1.9 and severe osteopenia when it was between -2 and -2.4.

2.4. Estimation of relative risk of hip fracture

It is based on the Z scores (1 Z value represents the standard deviation for a BMD of women with same age, weight and ethnicity). Each standard deviation decrease at the Ward's triangle increases the age-related risk of hip fracture by 2.7 times [11]. The relative risk of hip fracture was estimated for every patient by 2.7^{Z₂} calculation.

2.5. Statistical analysis

Values of quantitative variables were expressed as mean ± standard deviation and (range) and values of qualitative variables as percent rates. The non-parametric Mann-Whitney *U*-test was used to compare means and the Fisher test to compare proportions. The odds ratio and the relative risk measurements were also generated. We used the SPSS program v.8.0 to perform this analysis.

3. Results

There was no significant difference between the age of both groups of patients, 70.4 ± 5.1 years (60–80) in those under androgen suppression and 69.2 ± 4.5 years (60–79) in the control group, $p = 0.07$. The total testosterone serum level was statistically lower, $p = 0.0001$, in patients under androgen suppression, 1.0 ± 0.5 nmol/l (0.1–1.8) versus 17.9 ± 7.0 nmol/l (3.3–33.4). Statistical differences between the bone masses of both groups, $p = 0.06$, was not assessed. However the bone mass in patients without androgen suppression, 0.760 ± 0.183 g/cm² (0.450–1.260), was higher than the bone mass observed in patients under the treatment, 0.701 ± 0.198 g/cm² (0.381–1.315).

Table 1

Prevalence of normal bone densitometry and different degrees of osteopenia and osteoporosis at femoral neck in patients with prostate cancer with and without androgen suppression

Diagnosis based on BMD at Ward's triangle	Without A.S.		With A.S.		<i>p</i> value
	No. pts.	%	No. pts.	%	
Normal	16	28.1	7	13.2	0.035
Slight osteopenia	8	14.0	6	11.3	0.669
Moderate osteopenia	8	14.0	8	15.1	0.875
Severe osteopenia	9	15.8	10	18.9	0.678
Osteoporosis	16	28.1	22	41.5	0.162
Total	57	100	53	100	—

Osteoporosis was detected in 22 of the 53 patients under androgen suppression (41.5%) and in 16 of the 57 patients without this treatment (28.1%), *p* = 0.162. The odds ratio was 1.82 (95% CI 0.82–4.03) and the relative risk was 1.48 (95% CI 0.88–2.50). The probability rates of normal BMD as well as the different degrees of osteopenia and osteoporosis are summarized in Table 1. The rate of normal BMD was significantly higher those patients without androgen suppression, 28.1% versus 13.1%, *p* = 0.035.

According to the type of continuous androgen suppression used in this series, the rate of osteoporosis was similar, *p* = 0.876. It was diagnosed in 12 of the 29 patients (41.4%) treated with maximal androgen blockade and in 10 of 24 patients (41.7%) submitted to chemical castration. The mean length of the treatment in both types of androgen suppression was similar 39.1 months and 39.6 respectively, *p* = 0.735.

The rates of osteoporosis according to the length of the androgen suppression are summarized in Table 2. Osteoporosis was diagnosed in the 28.1% of patients not submitted to androgen suppression. The rate of osteoporosis increased to 36.4% when the treatment was between 12 and 36 months, 42.1% between 36 and 60 months and 50% when it was longer than 60 months.

Finally we estimated the relative risk of hip fracture in relation to the population of similar age, weight and ethnicity. Results are summarized in Table 3. What is remarkable is that the relative risk also increases with the length of androgen suppression being almost two-fold after five years of treatment.

Table 2

Prevalence of osteoporosis at femoral neck according to the length of androgen suppression

Length of androgen suppression	Rate of osteoporosis	%
Without A.S.	16/57	28.1
12–36 months	8/22	36.4
36–60 months	8/19	42.1
>60 months	6/12	50.0

Table 3

Relative risk of hip fracture according to the length of androgen suppression

Length of androgen suppression	Mean RR ± S.D.	95% CI
Without A.S.	2.0 ± 1.8	1.5–2.6
12–36 months	2.4 ± 1.8	1.2–3.6
36–60 months	2.9 ± 2.0	1.8–6.8
>60 months	3.9 ± 3.8	1.8–9.6

4. Discussion

The relationship between osteoporosis and osteoporotic fractures after orchectomy was studied by Daniell [4]. The author retrospectively analyzed the incidence of osteoporotic fracture in a cohort of 235 men with non-stage A prostate cancer diagnosed between 1983 and 1990. Osteoporotic fractures were detected in 8 of 58 (13.6%) patients treated with orchectomy and 2 of 176 (1.1%) without androgen suppression. At seven years of follow-up the cumulative incidence of osteoporotic fracture was 28% and 1% respectively in patients submitted to orchectomy and those who did not undergo androgen deprivation. The authors also assessed bone mineral density at the femoral neck in 17 castrated men alive in 1995 and 23 controls of similar age and founded a bone mass loss of 17% in men after a mean of 64 months of androgen suppression. Townsend et al. [5] analyzed 224 patients treated with GnRH agonist and identified 5% of osteoporotic fractures by telephone interviews. They did not find any difference in the mean number of monthly GnRH injections in patients with and without osteoporotic fracture, 19.6 and 20.8 months respectively.

Wei et al. [8] assessed bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in 8 men about to begin androgen deprivation and 32 patients treated longer than 1 year. They detected osteoporosis at lumbar spine and proximal femur in 25% of the patients who had not yet received androgen deprivation and 38% in those patients under androgen deprivation longer than 1 year. They also observed osteopenia in 38% of the patients before treatment and 50% of those treated longer than 1 year. These results are in concordance with those observed in our study. These authors detected a normal bone mineral density in 12% of the patients under androgen suppression what is comparable to the 13.2% rate observed in our series. Moreover the rates of osteoporosis in patients under androgen suppression longer than 1 year in both series were 38% and 41.5% respectively. These authors observed in a linear regression model that bone mineral density decreased about 0.03 g/cm² per year of androgen deprivation. They also

estimated that osteopenia would develop in a man beginning therapy with average bone mineral density for his weight and race after 48 months of androgen deprivation.

Daniell et al. [7] also have assessed femoral neck bone mineral density in a cohort of 26 men before orchectomy or chemical castration and at 6 months intervals thereafter for 6 to 42 months. Measures also were made in 16 other men at 12 to 24 months beginning 3 to 8 years after the onset of castration as well as in 12 control subjects. Overall in those who underwent androgen suppression average bone mineral density loss was about 4% during years 1 and 2, and 2% per year after year 4. Control subjects did not lose bone mass during the 24 months period of follow-up. The loss of bone mineral density was similar in those patients treated with medical or surgical castration. Maillefert et al. [12] have evaluated the evolution of bone mineral density in 12 patients before and after 6, 12 and 18 months of treatment with GnRH agonist. Lumbar and femoral neck bone mineral density decreased at 6 months by 3% and 2.7%, at 12 months by 4.6% and 3.9%, and at 18 months by 7.1% and 6.6% respectively. Modi et al. [13] using dual energy X-ray absorptiometry to assess bone mineral density described the prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in 26 men who had been treated with different modalities of androgen deprivation therapy for at least 1 year. 38% of these men had osteoporosis and 46% osteopenia, while 50% had previously unrecognized vertebral fractures. Again these results are in concordance with the rate of 41.5% of osteoporosis and 45.3% of osteopenia observed in our series of 53 patients under androgen suppression longer than 1 year.

Diamond et al. [14] first reported a loss of 6.5% in the bone mass of femoral neck in 12 men at 6 months under maximal androgen blockade. Ross and Small [15] in a recent review article of osteoporosis and androgen deprivation for prostate cancer comment that is not known whether maximal androgen blockade results in a similar degree of bone mineral density decrease compared with chemical or surgical castration alone. Up to now no studies have compared the bone mineral density in patients treated with maximal androgen blockade and castration alone. We can confirm that the rate of osteoporosis after a mean treatment of 39 months was similar for both modalities of androgen suppression. The rates of osteoporosis were 41.4% and 41.7% respectively.

Recently Berutti et al. [16] reported bone mineral density measurements at 6 and 12 months in 35 patients with non-metastatic prostate cancer who received LH-RH analogues. At 12 months they observed a decrease

in bone mass higher than 2% in the 53.3% of patients at the lumbar spine and in the 42.9% at the left hip. The rate of osteoporosis in lumbar spine was 15% at baseline 17% at 6 months and 23% at 12 months. However the rate of osteoporosis in hip at baseline was 3% and it did not increase during the period of follow-up.

The relative risk of osteoporotic fracture in men under androgen suppression with the age matched controls without prostate cancer was studied by Oefelein et al. [6]. They reported data from a retrospective study of 146 men receiving GnRH agonist therapy. The median duration of androgen deprivation was 44 months. In 549 patient-years of androgen deprivation 4 osteoporotic fractures were identified, and the relative risk of fracture was 2.1. We estimate the relative risk of hip fracture related to the age matched controls using the predictive capacity of the measurement of bone mineral density at the Ward's triangle what was established by Cummings et al. [11]. We detected that the relative risk increases with the length of androgen suppression and at 60 months this risk is twofold of the age matched patients with prostate cancer not receiving hormonal treatment.

Therapeutic approaches to treat or avoid the loss of bone mass in patients with prostate cancer under androgen suppression have been studied [17,18], mainly treatments with estrogens or bisphosphonates. The effect of intermittent androgen suppression on bone mineral density was reported by Higano et al. [19]. During the first 9 months period in 36 patients bone mineral density decreased in the lumbar spine and hip by 4.7% and 2.7%. Preliminary data on 4 patients suggested that during these off periods bone mineral density stabilized or increased.

5. Conclusion

We know that androgen deprivation produces a decrease in bone mineral density what is the reason for an increase of the osteoporosis rate. It seems that the modality of continuous androgen suppression does not influence the rate of osteoporosis. The prevalence of osteoporosis increases during the treatment of androgen suppression reaching 50% of the patients at 60 months of treatment. The relative risk of hip fracture also increases during the androgen deprivation reaching double at five years of treatment. In our opinion this prevalence of osteoporosis is not so high to justify a systematic treatment for its prevention. In order to prevent osteoporosis it would be appropriate the early detection of bone loss. Due to the considerable prevalence of severe osteopenia and osteoporosis

in an age-matched control cohort observed in this study it seems reasonable to perform a bone densitometry before androgen suppression because it could detect those patients at high risk to develop osteoporosis.

References

- [1] Kenny A, Taxel P. Osteoporosis in men. Clin Cornerstone 2000;2:45–51.
- [2] Kenny A, Pretwood KM, Marcello KM, Riaisz LG. Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000;55:497–505.
- [3] Dennison F, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. Horm Res 2000;54(Suppl 1):58–63.
- [4] Daniell HW. Osteoporosis after orchectomy for prostate cancer. J Urol 1997;157:439–44.
- [5] Townsend MF, Sanders VW, Northway RO. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonist used in the treatment of prostate cancer. Cancer 1997;79:545–50.
- [6] Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. J Urol 2001;166:1724–8.
- [7] Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Strate PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2000;163:181–6.
- [8] Wei J, Gross M, Jaffa C, Gravlin K, Laharie M, Faerber GJ, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. Urology 1999;54:607–11.
- [9] Stephan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment of biochemical indices of bone remodelling. J Clin Endocrinol Metab 1989;69:523–7.
- [10] Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with gonadotropin-releasing hormone agonist decapaptide (D-Trp-GnRH). J Clin Endocrinol Metab 1993;76:288–90.
- [11] Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Genant HK, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. Lancet 1993;341:72–5.
- [12] Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavemier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonist for prostatic carcinoma. J Urol 1999;161:1219–22.
- [13] Modi S, Wood L, Siminoski K. A comparison of the prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in men with prostate cancer on various androgen deprivation therapies: preliminary report, Proc Am Soc Clin Oncol. 2001;(Suppl 20):167b [Abstract].
- [14] Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. Cancer 1998;83:1561–3.
- [15] Ross RW, Samll EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2002;167:1952–6.
- [16] Bernuti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, et al. for the Gruppo Onco Urologico Piemontese (G.O.U.P.) Rete Oncologica Piemontese. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. J Urol 2002;167:2361–7.
- [17] Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology 2001;58(Suppl 2A):101–7.
- [18] Smith M. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. Urology 2002;60(Suppl 3A):79–86.
- [19] Higano C, Stephens C, Nelson P. Prospective serial measurements of bone mineral density in prostate cancer patients without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;(Suppl 18):314a [Abstract].

Acknowledgements

This study was supported by the Institut Català de la Salut.

6. DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN PACIENTES SOMETIDOS A MANIPULACIÓN HORMONAL.

a) Desarrollo

El objetivo ha sido analizar los cambios en la densidad mineral ósea de pacientes con cáncer de próstata bajo deprivación androgénica durante los dos primeros años de tratamiento. Por otra parte, se intenta determinar qué zona de medición refleja mejor la pérdida de masa ósea durante este tipo de tratamiento continuo.

Se incluyeron un total de 62 pacientes distribuidos en 2 grupos (Tabla 14). El grupo control lo formaron 31 pacientes sometidos a prostatectomía radical por adenocarcinoma prostático localizado (20 T1c y 11 T2a) sin evidencia de progresión bioquímica de la enfermedad en el momento del estudio. La edad media en este grupo fue de 69 años (65-76), con un gleason medio de 5.96 (4-9). El PSA medio fue de 0.1 ngr/ml (0.00-0.4) y los niveles de testosterona total media fueron de 523.9 ngr/dl (245.1-963.2).

El grupo a estudio lo formaron 31 pacientes con adenocarcinoma prostático localmente avanzado sin metástasis óseas observadas en gammagrafía ósea, bajo tratamiento hormonal con análogo de LH-RH trimestral (14 pacientes T3aN0M0, 7 T3b-4N0M0 y 10 T2-4N1M0). No hubo diferencias significativas respecto al grupo control en la edad, gleason y niveles de testosterona. Durante el estudio todos los pacientes mantuvieron niveles de testosterona de castración tras el inicio del tratamiento hormonal: 48.2 ng/dl (20-63).

	Grupo control	Grupo estudio	p
Nº pacientes	31	31	-
Edad (mediana y rango)	69 (65-76)	70 (65-80)	0.059
Gleason (media y rango)	5.96 (4-9)	7.12 (6-10)	0.032
PSA (ngr/ml, media y rango)	0.1 (0.00-0.4)	103.5 (7.2-320.5)	0.001
Testosterona total (ngr/dl, media y rango)	529.9 (245.1-963.2)	490.9 (239.0-741.2)	0.486

Tabla 14. Características basales de los dos grupos de pacientes.

Se determinó la densidad mineral ósea (gr/cm^2) en la zona lumbar (L2-L4), cuello femoral, triángulo de Ward, trocánter y fémur completo. Todos los pacientes se sometieron a una medición inicial y al año. Además 20 pacientes del grupo a estudio realizaron otro control a los 2 años.

En el análisis estadístico se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon para comparar los datos basales de los 2 grupos y el test U Mann-Whitney para comparar los datos independientes de ambos grupos. El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

b) Resultados

Se ha objetivado una pérdida de masa ósea significativa en los pacientes bajo supresión androgénica tras 12 meses de tratamiento, a nivel de todas las zonas de medición ósea. Como se puede observar en la tabla 15, esta disminución osciló entre un 2.99% en el cuello femoral y un 5.55% en el triángulo de Ward.

Zona medición ósea Media ± DE (rango)	Inicial	12 meses	% variación media	p
Lumbar	1.193 ± 0.235 (0.80-1.66)	1.136 ± 0.236 (0.75-1.60)	- 4.80	0.001
Cuello femoral	0.840 ± 0.133 (0.56-1.15)	0.814 ± 0.129 (0.54-1.08)	- 2.99	0.001
Ward	0.718 ± 0.141 (0.40-1.00)	0.679 ± 0.145 (0.43-0.96)	- 5.55	0.001
Trocánter	0.866 ± 0.173 (0.58-1.18)	0.836 ± 0.180 (0.54-1.16)	- 3.63	0.001
Femur completo	0.987 ± 0.178 (0.62- 1.31)	0.951 ± 0.182 (0.59-1.27)	-3.73	0.001

Tabla 15. Cambios en la densidad mineral ósea en el grupo bajo deprivación hormonal tras 12 meses de tratamiento.

En el grupo control, esta pérdida de masa ósea no fue tan evidente tras 12 meses de seguimiento. Se produjo una disminución en la masa ósea que osciló entre 0.64% a nivel del cuello femoral y 1.68% del fémur completo (Tabla 16).

Zona medición ósea Media ± DE (rango)	Inicial	12 meses	% variación media	p
Lumbar	1.157 ± 0.235 (0.50-1.59)	1.116 ± 0.185 (0.50-1.60)	- 0.82	0.429
Cuello femoral	0.868 ± 0.178 (0.52-1.32)	0.842 ± 0.154 (0.52-1.16)	- 0.64	0.433
Ward	0.745 ± 0.188 (0.38-1.13)	0.709 ± 0.168 (0.38-1.08)	- 0.96	0.311
Trocánter	0.867 ± 0.152 (0.51-1.15)	0.834 ± 0.163 (0.51-1.16)	- 1.12	0.314
Femur completo	0.999 ± 0.178 (0.62- 1.34)	0.966 ± 0.172 (0.62-1.33)	-1.68	0.332

Tabla 16. Cambios en la densidad mineral ósea en los pacientes del grupo control tras un año de seguimiento.

Cuando analizamos los cambios en la densidad mineral ósea de un subgrupo de pacientes (20) bajo tratamiento hormonal durante 24 meses, la pérdida de masa ósea persiste. Durante el segundo año de tratamiento, esta pérdida es menos severa que durante el primer año. Este descenso osciló entre el 1.09% del fémur completo hasta el 2.34% del triángulo de Ward (Tabla 17).

El triángulo de Ward ha sido la localización que más ha reflejado la pérdida de masa ósea. En el grupo de 20 pacientes controlados durante 2 años, se objetivó un descenso del 4.71% a los 12 meses de tratamiento y del 2.34% durante el segundo año (Tabla 17).

Zona medición ósea Media ± DE (rango)	Inicial	Mes 12	% variación media	p	Mes 24	% variación media	p
Lumbar	1.190± 0.245 (0.80-1.59)	1.143 ± 0.253 (0.75-1.58)	- 4.19	0.003	1.131± 0.269 (0.69-1.57)	- 1.38	0.322
Cuello femoral	0.857± 0.145 (0.61-1.15)	0.836 ± 0.131 (0.60-1.08)	- 2.27	0.009	0.825± 0.157 (0.52-1.11)	- 1.75	0.313
Triángulo de Ward	0.738 ± 0.151(0.40-1.00)	0.703 ± 0.151(0.43-0.96)	- 4.71	0.002	0.690± 0.164 (0.31-1.01)	- 2.34	0.351
Trocánter	0.869 ± 0.192 (0.59-1.18)	0.854 ± 0.198 (0.55-1.16)	- 1.92	0.057	0.842± 0.201 (0.46-1.19)	- 1.52	0.277
Femur completo	1.055 ± 0.192 (0.68- 1.31)	0.976 ± 0.193 (0.66-1.27)	- 2.96	0.001	0.968± 0.204 (0.55-1.28)	- 1.09	0.351

Tabla 17. Evolución de la pérdida de masa ósea tras dos años de tratamiento hormonal.

Bone Mineral Density Changes in Patients With Prostate Cancer During the First 2 Years of Androgen Suppression

Juan Morote,^{*} Anna Orsola, Jose M. Abascal, Jacques Planas, Enrique Trilla, Carles X. Raventos, Lluís Cecchini, Gloria Encabo and Jaume Reventos

From the Department of Urology, Nuclear Medicine (GE) and Basic Research Unit (JR), Vall d'Hebron Hospital, Autónoma University School of Medicine, Barcelona, Spain

Purpose: We characterized bone mineral density changes in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy during the first 2 years of uninterrupted therapy, and identified which location most reflects bone mass loss.

Materials and Methods: Using dual energy x-ray absorptiometry, bone mineral density was prospectively assessed in patients with nonmetastatic prostate cancer at the lumbar spine and femoral neck, Ward's triangle, trochanter and total hip. Measurements were performed at baseline and yearly thereafter in patients on ADT, and at baseline and 1 year in controls (age matched patients with prostate cancer, free of biochemical progression after radical prostatectomy).

Results: A total of 62 patients were included in the study, 31 in each group. Median age (70 and 69 years, respectively), mean Gleason score and mean baseline serum testosterone did not significantly differ. Patients receiving ADT experienced a significant bone mass loss at 12 months in all locations, ranging from 2.29% to 5.55% ($p < 0.001$). In contrast, bone mineral density did not change significantly (0.64% to 1.68%) in patients not receiving ADT. In the 20 patients on ADT after 24 months, the second year decrease was not as severe, nor was it significant compared to first year values. The major bone mass loss occurred in Ward's triangle, with decreases of 5.55% at 12 months and 7.05% at 24 months.

Conclusions: Bone mineral density decreases during the first 24 months of androgen suppression with the most relevant effect occurring in the first year. Ward's triangle is the axial skeletal site that reflects the major bone mass loss. Because the deleterious impact of long-term androgen suppression on bone mineral density is inversely related to fracture risk and indirectly related to survival in patients with prostate cancer, early diagnosis and prevention of bone mass loss are warranted in these patients.

Key Words: prostatic neoplasms, osteoporosis, androgens

Androgen deprivation therapy is increasingly being used in nonmetastatic prostate cancer, either as early mainstream treatment in men with locally advanced tumors or in an adjuvant manner after biochemical failure (prostate specific antigen relapse). Because this treatment is potentially prolonged, associated long-term effects should be taken into consideration by patients and physicians. Chemical castration induced by LH-RH agonists is associated with an increase in bone resorption.¹ This may lead to osteoporosis, a relevant side effect in patients with prostate cancer, because it increases the risk of bone fractures.² Moreover, recent data demonstrate a negative correlation between skeletal fractures and overall survival in men with prostate cancer on androgen suppression.³

BMD dynamics are well documented in postmenopausal women, with yearly decreases ranging from 1% to 5%.⁴ The lumbar spine, with a 70% trabecular bone content, shows a higher rate of bone loss than the hip and forearm during the years following menopause. Therefore, this location is used to evaluate the speed of female osteoporosis, as well as to determine the response to treatment.⁵ Conversely measurements at the total hip and at femoral Ward's triangle have

been defined as the strongest predictors of overall fracture risk and of hip fracture risk, respectively.⁴

In recent years attention has been drawn toward demineralization in the aging male, in whom rates of annual bone mass loss range between 0.5% and 1%.⁴ This rate increases with androgen suppression, however the dynamics of bone loss and potential for osteoporotic bone fractures in patients on ADT have not been clearly characterized. Most studies analyzing loss of BMD in men undergoing androgen suppression are cross-sectional.^{1,2,6–11} At present only 4 studies involving few patients have addressed this issue prospectively, and mainly analyze bone density at the lumbar spine or femoral neck.^{12–15} We have previously shown that bone loss might be independent of the modality of androgen suppression (maximum androgen blockade or chemical castration).² In the current report we better characterize the bone adverse effects of long-term androgen suppression and identify the best site to measure bone loss. Thus, we prospectively evaluated the dynamics of BMD in the lumbar spine and 4 hip sites in patients with nonmetastatic prostate cancer during a 2-year period.

MATERIALS AND METHODS

Study Group

The study group included patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer, selected for uninterrupted

Submitted for publication May 22, 2005.

* Correspondence: Urology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Po Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain (e-mail: jmorate@vhebron.net).

TABLE 1. Patient characteristics

	Control Group	Study Group	p Value
No. pts	31	31	—
Median pt age (range)	69 (65–76)	70 (65–80)	0.059
Mean Gleason score (range)	5.96 (4–9)	7.12 (6–10)	0.032
Mean ng/ml serum prostate specific antigen (range)	0.1 (0.00–0.4)	103.5 (7.2–320.5)	0.001
Mean ng/dl baseline serum testosterone (range)	523.9 (245.1–963.2)	490.9 (239.0–741.2)	0.486

androgen suppression as monotherapy with 3 months of depot LH-RH agonist. All patients had a histological diagnosis of prostate carcinoma and absence of bone metastases as assessed by bone scintigraphy. Patients with bone metabolic diseases, prior hormonal treatment, or prior or concomitant treatment with other drugs known to affect bone metabolism were excluded from study. The control group included age matched patients with prostate cancer free of biochemical progression after radical prostatectomy.

Bone Mineral Density Measurements

Bone mineral density was measured by DEXA using a Lunar® DPX IQ-4977 densitometer. The area of bone mineral density (gm/cm^2) was measured at the lumbar spine (L2-L4) as well as at the femoral neck, Ward's triangle, trochanter and total hip. The Ward's triangle is a region of interest at the femoral neck (between the principal compressive group of the femoral head and the principal tensile group and the secondary compressive group of the femoral neck) measured using the scan analysis software provided by principal commercial manufacturers. Densitometric measurements were performed at baseline and yearly thereafter in patients on ADT, and at baseline and 1 year in controls.

Statistical Methods

The nonparametric Wilcoxon's matched pairs signed-rank test was used to compare paired data of 2 groups. The nonparametric Mann-Whitney U test was used to compare independent data of 2 groups. The nonparametric Friedman test was used to compare paired data of k-groups. Two-tailed tests were used for all comparisons and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS® v.12 software.

RESULTS

Clinical Characteristics

A total of 62 patients were included in the study, 31 in the study group and 31 in the control group with a median age of 70 and 69 years, respectively. Clinical stage was T3a N0 M0 in 14 patients, T3b-4 N0 M0 in 7 patients and T2-4 N1 M0 in 10 patients, whereas patients in the control group had clinically localized prostate cancer (20 T1c N0 M0 and 11 T2a N0 M0). Mean Gleason score and mean baseline serum testosterone did not differ significantly between groups. Serum testosterone decreased to castrate levels, 48.2 ng/dl (range 20 to 63), with ADT, remaining suppressed throughout the study. Table 1 details baseline patient characteristics.

Bone Densitometry Results

Patients on ADT experienced a significant bone mass loss in all the analyzed locations at 12 months compared to baseline values. The decrease ranged from 2.29% to 5.55% depending on the site as plotted in table 2 ($p < 0.001$ for each comparison with the corresponding baseline level). In contrast, bone mineral density did not change significantly in patients not on androgen suppression in a 1-year period. In this control group, for all locations, only a slight decrease (ranging between 0.64% and 1.68%) in BMD was identified (table 3). When BMD changes were analyzed in the subset of 20 patients on androgen suppression who were followed for 24 months, the decrease persisted throughout followup. Interestingly, rates of bone loss during the second year were not as severe, nor were they significant compared to first year values at all evaluated sites (table 4). At last followup (24 months) maximum cumulative bone mineral density decrease reached 7.05%.

TABLE 2. Bone mineral density changes after 1 year of androgen deprivation therapy

BMD Zone	Baseline	12 Mos	% Variation of Mean
Lumbar spine:			
Mean \pm SD (range)	1.193 \pm 0.235 (0.80–1.66)	1.136 \pm 0.236 (0.75–1.60)	-4.80
Median (95% CI)	1.188 (1.106–1.279)	1.132 (1.049–1.222)	
Femoral neck:			
Mean \pm SD (range)	0.840 \pm 0.133 (0.56–1.15)	0.814 \pm 0.129 (0.54–1.08)	-2.99
Median (95% CI)	0.831 (0.791–0.889)	0.812 (0.767–0.862)	
Ward's triangle:			
Mean \pm SD (range)	0.718 \pm 0.141 (0.40–1.00)	0.679 \pm 0.145 (0.43–0.96)	-5.55
Median (95% CI)	0.702 (0.668–0.770)	0.666 (0.625–0.732)	
Trochanter:			
Mean \pm SD (range)	0.866 \pm 0.173 (0.58–1.18)	0.836 \pm 0.180 (0.54–1.16)	-3.63
Median (95% CI)	0.895 (0.811–0.922)	0.838 (0.770–0.903)	
Total hip:			
Mean \pm SD (range)	0.987 \pm 0.178 (0.62–1.31)	0.951 \pm 0.182 (0.59–1.27)	-3.76
Median (95% CI)	1.004 (0.922–1.053)	0.958 (0.884–1.018)	

$p = 0.001$.

TABLE 3. Bone mineral density changes after 1 year of observation in patients not receiving androgen deprivation therapy

BMD Zone	Baseline	12 Mos	% Variation	p Value
Lumbar spine:				
Mean ± SD (range)	1.157 ± 0.235 (0.50–1.59)	1.116 ± 0.185 (0.50–1.60)	-0.82	0.429
Median (95% CI)	1.177 (1.071–1.244)	1.131 (1.048–1.184)		
Femoral neck:				
Mean ± SD (range)	0.868 ± 0.178 (0.52–1.32)	0.842 ± 0.154 (0.52–1.16)	-0.64	0.433
Median (95% CI)	0.845 (0.805–0.933)	0.842 (0.755–0.842)		
Ward's triangle:				
Mean ± SD (range)	0.745 ± 0.188 (0.38–1.13)	0.709 ± 0.168 (0.38–1.08)	-0.96	0.311
Median (95% CI)	0.710 (0.676–0.814)	0.688 (0.647–0.771)		
Trochanter:				
Mean ± SD (range)	0.867 ± 0.152 (0.51–1.15)	0.834 ± 0.163 (0.51–1.16)	-1.12	0.314
Median (95% CI)	0.844 (0.811–0.922)	0.833 (0.774–0.894)		
Total hip:				
Mean ± SD (range)	0.999 ± 0.178 (0.62–1.34)	0.966 ± 0.172 (0.62–1.33)	-1.68	0.332
Median (95% CI)	0.959 (0.934–1.065)	0.946 (0.903–1.029)		

Ward's triangle was the location that reflected the major bone mass loss in patients with prostate cancer on androgen suppression, with decreases reaching 5.55% at 12 months of followup in the 31 study group patients. An additional 2.34% loss was observed during the second year in the 20 patients followed for 24 months, the initial bone loss being 4.71% in this subset of patients.

DISCUSSION

The current study shows that bone mineral density decreased significantly in patients with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy compared to patients with prostate cancer not treated with hormone therapy. Our report confirms the deleterious impact of androgen suppression on the skeleton. In addition, we go on to describe the dynamics of ADT associated osteoporosis throughout the first 2 years of uninterrupted treatment. We observed that BMD changes occur faster during the first year of androgen suppression, but continue to decrease further during the second year. Finally we identified Ward's triangle as the site that reflected the major bone mass loss at the axial skeleton in this group of patients.

Findings of the few studies analyzing bone mass loss in patients with prostate cancer after 1 year or less of androgen suppression have shown BMD decreases of up to 3.9% at the femoral neck and 4.6% at the lumbar spine.^{12–17} These results, summarized in table 5, correlate similarly with our

observed 2.9% and 4.8% 1-year bone mass decrease at the same sites, respectively. Probably one of the most interesting contributions of the current report is that we evaluated bone demineralization after more than 1 year of androgen suppression. Because changes associated with LH-RH agonists are not equivalent to menopausal changes, and bone composition and rate of trabecular bone loss in the male are different than in the female, the dynamics of bone loss over time in men remain to be detailed. As observed in a longitudinal study by Daniell et al, it is possible that accelerated bone loss continues to be high during the second year of castration.¹³ However, in our report bone mass loss was more moderate during the second year on ADT compared to the observed loss in the same 20 patients at 12-month densitometry. When statistically evaluated, the additional decrease at 2 years with a maximum of 2.34% at Ward's triangle was not significantly related to the decrease detected at 1 year regardless of location. A plausible explanation for the apparently contradictory results compared to the findings of Daniell et al is that in that report, results of the 13 patients followed for 2 years were compared with results of the total 26 initial patients and, therefore, interpretations might be confounding.¹³ Nevertheless, they also observed a less profound decrease of BMD but only after the second year. Our findings support that the most relevant effect of androgen suppression on bone density develops during the first year, with further decrease more modest thereafter.

TABLE 4. Bone mineral density changes during the first 2 years of androgen deprivation therapy

BMD Zone	Baseline	12 Mos	% Variation of Mean		p Value	24 Mos	% Variation of Mean*		p Value*
			Mean	SD			Mean	SD	
Lumbar spine:									
Mean ± SD (range)	1.190 ± 0.245 (0.80–1.59)	1.143 ± 0.253 (0.75–1.58)	-4.19	0.003	1.131 ± 0.269 (0.69–1.57)	-1.38	0.322		
Median (95% CI)	1.181 (1.075–1.305)	1.165 (1.024–1.262)				1.148 (1.004–1.257)			
Femoral neck:									
Mean ± SD (range)	0.857 ± 0.145 (0.61–1.15)	0.836 ± 0.131 (0.60–1.08)	-2.27	0.009	0.825 ± 0.157 (0.52–1.11)	-1.75	0.313		
Median (95% CI)	0.819 (0.789–0.926)	0.836 (0.775–0.897)				0.786 (0.752–0.899)			
Ward's triangle:									
Mean ± SD (range)	0.738 ± 0.151 (0.40–1.00)	0.703 ± 0.151 (0.43–0.96)	-4.71	0.002	0.690 ± 0.164 (0.31–1.01)	-2.34	0.351		
Median (95% CI)	0.708 (0.667–0.809)	0.687 (0.632–0.774)				0.674 (0.613–0.767)			
Trochanter:									
Mean ± SD (range)	0.869 ± 0.192 (0.59–1.18)	0.854 ± 0.198 (0.55–1.16)	-1.92	0.057	0.842 ± 0.201 (0.46–1.19)	-1.52	0.277		
Median (95% CI)	0.867 (0.780–0.959)	0.832 (0.762–0.947)				0.844 (0.748–0.936)			
Total hip:									
Mean ± SD (range)	1.005 ± 0.192 (0.68–1.31)	0.976 ± 0.193 (0.66–1.27)	-2.96	0.001	0.968 ± 0.204 (0.55–1.28)	-1.09	0.351		
Median (95% CI)	1.006 (0.914–1.095)	0.979 (0.872–1.063)				0.979 (0.872–1.063)			

* The values are compared with those determined at 12 months.

TABLE 5. Changes in bone mineral density after 1 year of androgen deprivation therapy in published series

References	No. Pts	Lumbar Spine	Femoral Neck	Trochanter	Total Hip	Ward's Triangle	Forearm
Maillefert et al ¹⁴	7	-4.6	-3.9	—	—	—	—
Daniell et al ¹⁵	26	—	-2.4	—	—	—	—
Smith et al ¹⁷	22	-3.3	+0.3	-2.1	-1.8	—	—
Mittan et al ¹⁸	15	-2.8	-2.3	—	-3.3	—	-5.3
Berruti et al ¹²	35	-4.6	—	—	-0.6	—	—
Smith et al ¹⁶	34	-2.2	-2.1	-2.7	-2.8	—	-5.7
Current series	31	-4.8	-3.0	-3.6	-3.7	-5.6	—

Aging and androgen deprivation are well known risk factors for osteopenia in men, but the understanding of BMD loss associated with ADT in patients with prostate cancer is limited. It has been hypothesized that men on androgen suppression loose trabecular bone over cortical bone at a faster rate than women after estrogen deficiency. Because of these differences, ideal locations to identify bone loss and fracture risk, clearly defined in postmenopausal women,⁴ are not well characterized in men. On the other hand, there is considerable evidence that patients with prostate cancer have lower bone mineral density than age matched controls, regardless of treatment. Rates of osteoporosis in men with hormone naïve prostate cancer have been shown to range between 5% and 42%.^{2,7,18} Therefore, studies to identify the ideal skeletal location to evaluate bone loss and fracture risk should be controlled with patients with prostate cancer not receiving hormonal treatment. Mittan et al reported that the distal forearm, with a 5.3% decrease at 1 year, was the location that best reflected ADT associated loss of bone mass.¹⁵ However, the control group in that report was composed of age matched patients without prostate cancer. To our knowledge the present study is the first to prospectively compare patients with prostate cancer with and without androgen suppression, and to analyze loss of bone mass at Ward's triangle. We decided to evaluate this femoral neck area because it allows for selective assessment of trabecular BMD at the axial skeleton, without the potential alteration associated with spine osteoarthritis and aortic calcifications. This hip location experienced a 5.6% decrease of bone mass at 1 year, similar to the 5.3% and 5.7% decreases observed by Mittan et al¹⁵ and Smith et al¹⁶ at the forearm. After 2 years of ADT Ward's triangle continued to better reflect bone mass loss at 7.1% compared to the 6.2% decrease observed at the lumbar spine.

Osteoporosis constitutes a relevant morbidity factor in men with prostate cancer since it is associated with a significantly increased risk of fractures. A recent study analyzing the incidence of fractures in 50,613 patients with prostate cancer showed a 19.4% incidence of fractures in patients on ADT compared to 12.6% of those not receiving ADT after 5 years of followup. It is of note that the study also demonstrated a dose dependent risk of fracture.¹⁹ The relevance of these observations lies in the realization that fractures have been shown to correlate with survival in patients with prostate cancer.³ Furthermore, apart from the impact on life quality and survival, fractures increase the costs of treatment.

Because treatments of nonmetastatic prostate cancer are considerably long, this raises the question of early diagnosis as well as the role of prevention. By documenting the occurrence of rapidly progressive osteoporosis in patients on ADT, our study supports the use of periodic bone density analysis

in these patients. A basal densitometry at the beginning of ADT would detect patients with low basal bone density with the aim of initiating measures of bone loss prevention. Prevention should focus on increasing calcium intake and regular exposure to sunlight, or even including supplemental calcium and vitamin D. Moderate but regular physical activity, cessation of smoking, limitation of alcohol intake and overweight control are also basic recommendations. Thereafter, because maximum loss was observed at 12 months of treatment, this would be the ideal time at which to undergo the following densitometry to identify patients with an increased risk of fractures. This group might potentially benefit from intravenous bisphosphonates that have recently been advocated as useful in increasing BMD during androgen deprivation therapy for patients with nonmetastatic prostate cancer by suppressing bone turnover.¹⁷

Bone densitometry continues to be the diagnostic technique of choice since biochemical serum markers of bone turnover have failed to completely replace it as an osteoporosis marker.^{15,20} We found Ward's triangle to be the site that best documented demineralization at the axial skeleton. However, the forearm, an unusual location of metastasis, might also be a site to consider especially for monitoring bone loss, and this remains to be addressed in comparative prospective studies. Similarly, large cohort studies should help define differences in rates of bone loss according to different types of chemical castration administered at different schedules and the role of prophylactic treatment.

CONCLUSIONS

Androgen deprivation therapy produces accelerated bone loss in patients with nonmetastatic prostate cancer. During the first year significant loss of bone mass is observed in all locations that persists, although at a slower rate, throughout the second year. This study supports the use of DEXA to measure bone mass during ADT and identifies the hip Ward's triangle as the most sensitive axial site to do so. Since bone mineral density is inversely related to fracture risk and survival in patients with prostate cancer, early diagnosis and prevention of bone mass loss are warranted in these patients.

Abbreviations and Acronyms

ADT	= androgen deprivation therapy
BMD	= bone mineral density
DEXA	= dual energy x-ray absorptiometry
LH-RH	= luteinizing hormone releasing hormone

REFERENCES

- Daniell, H. W.: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol.* 157: 439, 1997
- Morote, J., Martinez, E., Trilla, E., Esquena, S., Abascal, J. M., Encabo, G. et al: Osteoporosis during continuous androgen deprivation influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol.* 44: 661, 2003
- Oefelein, M. G., Ricchietti, V., Conrad, W. and Reanick, M. L.: Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol.* 168: 1005, 2002
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis (report of WHO Study Group). New York: World Health Organization, 1994
- Pouilles, J. M., Tremolieres, F. and Ribot, C.: Variability of vertebral and femoral postmenopausal bone loss a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 6: 320, 1996
- Collinson, M. P., Tyrrel, C. J. and Hutton, C.: Osteoporosis occurring in two patients receiving LHRH analogs for carcinoma of the prostate. *Calcif Tissue Int.* 54: 327, 1994
- Hussain, S. A., Weston, R., Stephenson, R. N., George, E. and Part, N. J.: Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int.* 92: 690, 2003
- Kiratli, B. J., Srinivas, S., Perkash, I. and Terris, M. K.: Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*, 57: 127, 2001
- McGrath, S. A. and Diamond, T.: Osteoporosis as a complication of orchiectomy in 2 elderly men with prostatic cancer. *J Urol.* 154: 535, 1995
- Stepan, J. J., Lachman, M., Zverina, J., Pacovsky, V. and Baylink, D. J.: Castrated men exhibit bone loss effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab.* 69: 523, 1989
- Wei, J. T., Gross, M., Jaffe, C. A., Gravlin, K., Laharie, M., Faerber, G. J. et al: Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology*, 54: 607, 1999
- Berruti, A., Dogliotti, L., Terrone, C., Cerutti, S., Issia, G., Tarabuzzi, R. et al: Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol.* 167: 2361, 2002
- Daniell, H. W., Dunn, S. R., Ferguson, D. W., Lomas, G., Niazi, Z. and Stratte, P. T.: Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 163: 181, 2000
- Maillefert, J. F., Sibilia, J., Michel, F., Saussine, C., Javier, R. M. and Tavernier, C.: Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol.* 161: 1219, 1999
- Mittan, D., Lee, S., Miller, E., Perez, R. C., Basler, J. W. and Bruder, J. M.: Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 3656, 2002
- Smith, M. R., Eastham, J., Gleason, D. M., Shasha, D., Tchekmedyan, S. and Zinner, N.: Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 169: 2008, 2003
- Smith, M. R., McGovern, F. J., Zietman, A. L., Fallon, M. A., Hayden, D. L., Schoenfeld, D. A. et al: Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 345: 948, 2001
- Smith, M. R., McGovern, F. J., Fallon, M. A., Schoenfeld, D., Kantoff, P. W. and Finkelstein, J. S.: Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer*, 91: 2238, 2001
- Shahinian, V. B., Kuo, Y. F., Freeman, J. L. and Goodwin, J. S.: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 352: 154, 2005
- Morote, J., Trilla, E., Esquena, S., Abascal, J. M., Segura, R. M., Catalán, R. et al: Analysis of bone alkaline phosphatase as a marker for the diagnosis of osteoporosis in men under androgen ablation. *Int J Biol Markers.* 18: 290, 2003

EDITORIAL COMMENT

Osteoporosis in men is an under-recognized medical problem with 33% of all hip fractures occurring in men, and a higher mortality rate from hip fracture than women. In this report the authors detail the loss of bone mineral density in men on androgen deprivation therapy. They describe the bone loss during a 2-year period and demonstrate that the majority of this loss occurs within the first year. This should serve to underscore the importance of preventive measures that should be instituted when the patient begins ADT and not after a year when a DEXA scan shows osteoporosis. Simple measures such as supplemental calcium and vitamin D, resistance or weight bearing exercise, cessation of smoking and moderation of alcohol consumption should be discussed with all patients starting ADT.

The authors also report that Ward's triangle is the area which reflects the greatest bone mineral density loss compared to other sites of measurement. The importance of this finding in terms of fracture risk for men on ADT remains unknown as the authors did not report on fractures. Many physicians have used simple forearm DEXA scans which can be quickly and easily obtained in their office. This report suggests that this may not accurately reflect the greatest extent of bone loss which may lead to a delay in appropriate treatment.

Jeffrey M. Holzbeierlein

Department of Urology
University of Kansas Medical Center
Kansas City, Kansas

7. ANÁLISIS DEL RADIO DISTAL COMO ZONA DE ELECCIÓN DE MEDICIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA Y SUPRESIÓN ANDROGÉNICA.

a) Desarrollo

El objetivo del estudio ha sido determinar la sensibilidad del radio distal como zona de medida de la densidad mineral ósea en pacientes con cáncer de próstata bajo deprivación androgénica y compararla con el resto de zonas de medición ósea recomendadas a nivel del esqueleto axial.

Se seleccionaron 141 pacientes con confirmación histológica de cáncer de próstata sin afectación metastásica. Se les realizó una gammagrafía ósea cuando el PSA fue mayor de 10 ngr/ml y también una tomografía axial computarizada en el caso de que fuese mayor de 20 ng/ml. En el momento de la realización de la densitometría ósea, 113 pacientes (80.1%) llevaban una media de 29 meses (12-251) de tratamiento hormonal; 55 (48.7%) con análogo LH-RH y 58 (51.3%) con bloqueo hormonal completo. Los 28 pacientes restantes no estaban bajo ningún tipo de supresión androgénica (Tabla 18).

Se realizó la medición de la densidad mineral ósea a todos los pacientes en columna lumbar (L2-L4), cuello femoral, fémur completo. Además de las zonas de medición ósea de referencia en el esqueleto axial se determinó la DMO en el radio distal del antebrazo no dominante, compuesto en un 80% por hueso cortical y en un 20% por hueso trabecular. Se mantuvieron los criterios de la OMS para la definición de osteoporosis y osteopenia.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media, desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas mediante porcentajes. Se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para la comparación de medias de variables cuantitativas y el test de Chi-cuadrado para la comparación de las variables cualitativas de 2 ó más grupos. El análisis se realizó mediante el programa SPSS, versión 12. Se consideró la significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

Nº pacientes	141
Edad (años)	69.0±6.9 (54-88)
Estadio clínico al diagnóstico T1-2 N0-1 M0 T3-4 N0-1 M0	72 (51.1%) 69 (41.8%)
Gleason (biopsia) 2-6 7 8-10	38 (27.0%) 43 (30.5%) 60 (42.5%)
PSA al diagnóstico (ng/mL)	265.7±48.3 (4.2-6.096)
Tratamiento primario Prostatectomía radical Radioterapia Hormonal	63 (44.7%) 8 (5.7) 70 (49.6%)
Modalidad tratamiento hormonal Ninguna agonista LHRH agonista LHRH + bicalutamida	28 (19.9%) 55 (48.7%) 58 (51.3%)
Tiempo bajo tratamiento hormonal	29.0±35.4 (12-251)

Tabla 18. Características de los pacientes del estudio.

b) Resultados

En la figura 37 se representa la tasa de osteoporosis en las distintas localizaciones óseas medidas. La prevalencia global de osteoporosis fue del 44% (62/141). El porcentaje de osteoporosis fue del 12.8% (18/141) a nivel del fémur completo, 19.9% (28/141) en la columna lumbar, 23.4% (33/141) en el cuello femoral y 29.1% (42/141) en el radio distal.

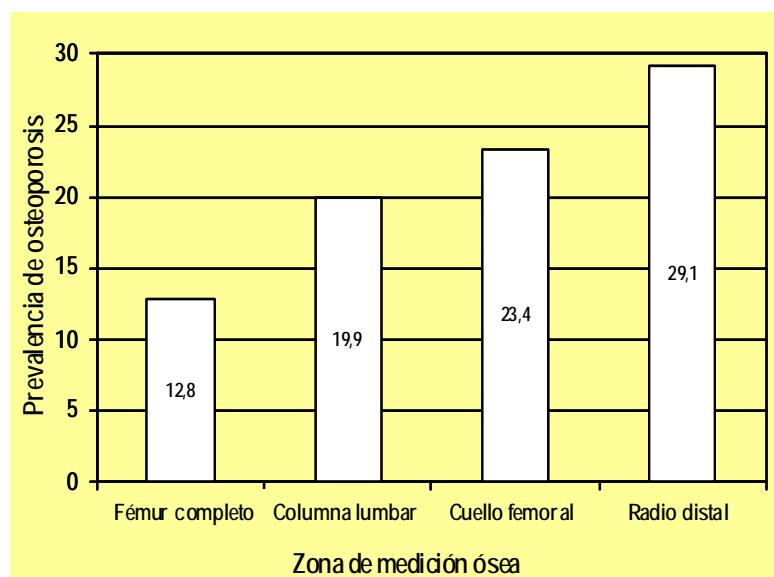


Fig. 37. Prevalencia de osteoporosis en función de la zona de medición ósea.

Se ha analizado también el grado de coincidencia entre el diagnóstico de osteoporosis realizado en el radio distal y el resto de zonas de medida (Tabla 19). El grado de coincidencia en los diagnósticos de osteoporosis osciló entre el 68.8% del cuello femoral y el 75.2% de la columna lumbar. Se observó una relación estadísticamente significativa entre los diagnósticos de osteoporosis realizados a nivel del radio distal y el resto de localizaciones del esqueleto axial.

Zona de medición ósea	Nº pacientes	Radio distal		Grado coincidencia	p
		(0)	(1)		
Zona lumbar (0)	113 (80.1)	89 (78.8%)	24 (21.2%)	106 (75.2%)	0.001
Zona lumbar (1)	28 (19.9)	11 (39.3%)	17 (60.7%)		
Cuello femoral (0)	108 (70.6)	82 (75.9%)	26 (24.1%)	97 (68.8%)	0.018
Cuello femoral (1)	33 (23.4)	18 (54.5%)	15 (45.5%)		
Fémur completo (0)	123 (87.2)	92 (74.8%)	31 (25.2%)	101 (72.3%)	0.008
Fémur completo (1)	18 (18.2)	8 (44.4%)	10 (55.6%)		

Tabla 19. Correlación de los pacientes con y sin osteoporosis entre el radio distal y el resto de localizaciones óseas.
(0): pacientes sin osteoporosis
(1): pacientes con osteoporosis

También se ha analizado la distribución de pacientes en cada zona de medición ósea de acuerdo con el diagnóstico de osteoporosis realizado en otras localizaciones (diagnóstico tipo I) ó exclusivamente en esa localización (diagnóstico tipo II). Asimismo se ha determinado la sensibilidad de detección de osteoporosis en cada localización (Tabla 20).

La sensibilidad total en el diagnóstico de osteoporosis fue del 66.1% para el radio distal, 53.2% a nivel del cuello femoral, 45.2% en la zona lumbar y del 29% en el fémur completo. La tasa de osteoporosis tipo I (detectada únicamente en una localización ósea) fue del 32.3% en el radio distal, 9.7% en el cuello femoral, 3.2% en la columna lumbar y 1.6% en el fémur completo. La tasa de osteoporosis tipo II (detectada en al menos dos localizaciones óseas) fue del 50% en el radio distal, 48.2% en el cuello femoral, 43.3% en la columna lumbar y del 27.9% en el fémur completo.

Zona medición ósea	Diagnóstico tipo I (%)	Diagnóstico tipo II (%)	Sensibilidad (%)
Zona lumbar	26/60 (43.3)	2/62 (3.2)	28/62 (45.2)
Cuello femoral	27/56 (48.2)	6/62 (9.7)	33/62 (53.2)
Fémur completo	17/61 (27.9)	1/62 (1.6)	18/62 (29.0)
Radio distal	21/42 (50.0)	20/62 (32.3)	41/62 (66.1)

*Tabla 20. Tasas de osteoporosis en función de la zona de medición ósea y de acuerdo al diagnóstico realizado en otras localizaciones ó exclusivamente en la zona señalada
(Diagnóstico tipo I: Número de pacientes diagnosticados de osteoporosis en esta localización /Número de pacientes diagnosticados de osteoporosis en cualquier otra localización;
Diagnóstico tipo II: Número de pacientes diagnosticados de osteoporosis sólo en esta localización / Número de pacientes diagnosticados de osteoporosis en cualquier otra localización).*

Finalmente se ha analizado la tasa de osteoporosis en las distintas localizaciones óseas en función de estar bajo tratamiento hormonal ó no. En el grupo de 29 pacientes sin tratamiento hormonal la tasa más alta de osteoporosis detectada fue a nivel del cuello femoral (20.7%) mientras que fue menor en el resto de localizaciones (10.3% - 13.8%). En el grupo de pacientes bajo supresión androgénica la tasa más alta de osteoporosis fue diagnosticada en el radio distal (33%), oscilando entre el 13.4% y el 24.1% en las zonas del esqueleto axial. El radio distal fue la única localización de medición ósea capaz de incrementar significativamente el diagnóstico de osteoporosis en pacientes bajo tratamiento hormonal (Tabla 21).

Zona de medición ósea	Supresión androgénica		p
	No (n=29)	Sí (n=113)	
Columna lumbar	3 (10.3)	25 (22.3)	0.150
Cuello femoral	6 (20.7)	27 (24.1)	0.698
Fémur completo	3 (10.3)	15 (13.4)	0.661
<i>Radio distal</i>	<i>4 (13.8)</i>	<i>37 (33.0)</i>	<i>0.042</i>

(porcentaje)

Tabla 21. Tasa de osteoporosis detectada en las distintas localizaciones de medición ósea en función del tipo de paciente (con/sin tratamiento hormonal).

DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA Y TRATAMIENTO HORMONAL. INFLUENCIA DE LAS DISTINTAS ZONAS DE MEDICIÓN ÓSEAS.

En la actualidad la prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata bajo deprivación hormonal no está descrita con claridad.

Existen varios estudios que intentan aproximar las cifras de pérdida de masa ósea a lo largo de este tratamiento. *Smith MR et al* objetivaron una pérdida de masa ósea que oscila entre el 0.6% y el 9.6% durante el primer año de tratamiento hormonal (*Smith MR et al, 2001 y 2003*).

Sin embargo existe poca información sobre la pérdida de masa ósea a más largo plazo. *Daniell HW et al*, analizaron un grupo de pacientes durante 10 años. Este grupo observó una pérdida de masa ósea a nivel del cuello femoral entre el 2.4% y el 7.6% durante los dos primeros años de tratamiento hormonal (7 pacientes bajo castración química con análogos y 9 pacientes con orquiectomía subalbugínea). Durante los 8 años siguientes de tratamiento también se objetivó una pérdida constante de masa ósea pero menos marcada (*Daniell HW et al, 2000*).

Kiratli BJ et al, también analizaron la asociación entre osteoporosis y tratamiento hormonal a largo plazo. Este grupo realizó un estudio transversal que incluyó 36 pacientes, cinco de ellos seguidos durante diez años. La disminución de la masa ósea en columna lumbar y fémur completo fue proporcional a la duración de la deprivación androgénica (*Kiratli BJ et al, 2001*).

En nuestro estudio se observa un incremento progresivo de las tasas de osteoporosis a medida que aumenta el tiempo de tratamiento hormonal. Esta prevalencia oscila desde el 35% de pacientes con osteoporosis en la

determinación basal hasta el 80% de pacientes tras 10 años de tratamiento. De hecho, ninguno de los pacientes controlados durante los 10 años obtuvieron unos parámetros normales en la DXA.

También se puede observar que existe un alto porcentaje de pacientes (35%) con cáncer de próstata sin tratamiento hormonal, que ya presentan osteoporosis al inicio del seguimiento. Aunque en nuestro estudio no existe un grupo control de pacientes sanos de la misma edad, creemos que dada la alta prevalencia de osteoporosis obtenida en estos pacientes, probablemente sea el propio cáncer de próstata el que ya induce por sí solo cierta pérdida de masa ósea.

Smith MR et al, ya observaron este hecho en un grupo de 41 pacientes con cáncer de próstata sin deprivación androgénica, en el que el 29% tenían osteopenia y un 5% osteoporosis. En este mismo estudio se determinaron como factores de riesgo de osteoporosis el hipogonadismo (20% de pacientes), la hipovitaminosis D (17%) y la baja ingesta de calcio en la dieta (59%) (*Smith MR et al, 2001*).

Mittan D et al, han sugerido que este aumento en la prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata sin deprivación androgénica puede ser debido al aumento sérico de la Interleucina-6, que sería secretada por el propio tumor prostático e induciría una disminución de la masa ósea (*Mittan D et al, 2002*).

Por otro lado, hemos observado un descenso progresivo y constante en todas las localizaciones de medición ósea. Esta pérdida de masa ósea ha oscilado entre un 7% de la columna lumbar y el 22.3% del triángulo de Ward. Las tasas de osteoporosis también variaron en función de la zona de medida; el trocánter y el fémur completo fueron las zonas con menor prevalencia de osteoporosis, mientras que el triángulo de Ward demostró ser la zona de mayor tasa de osteoporosis.

El hecho de que en la columna lumbar exista una menor variación en la pérdida de masa ósea se puede explicar por las calcificaciones óseas y aórticas en este tipo de pacientes añosos que pueden artefactar las mediciones óseas a este nivel.

Se considera que las mediciones en el triángulo de Ward están sometidas a una menor precisión que el resto de localizaciones de medición ósea, por la variabilidad entre observadores y las dificultades técnicas de su realización (Lewiecki EM et al, 2004). Su uso se recomienda sobretodo en el seguimiento de los pacientes. Por tanto los resultados de nuestro estudio se deben valorar con precaución, aunque todas las mediciones hayan sido realizadas con el mismo equipo detector, médico y técnico.

El mayor factor de riesgo de fractura ósea es la pérdida de masa ósea. Además existe una asociación directa entre las fracturas óseas y el aumento de mortalidad de estos pacientes (Gilbert SM et al, 2005). Por tanto, estos pacientes sometidos a deprivación androgénica deben ser controlados de manera que se pueda prevenir esta pérdida de masa ósea y evitar sus consecuencias negativas. En nuestro estudio también hemos observado un gran número de pacientes que desde el inicio del seguimiento ya presentan patrones de osteopenia, y que por lo tanto, tienen un alto riesgo de padecer osteoporosis una vez iniciado el tratamiento hormonal.

2. CINÉTICA DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN PACIENTES BAJO DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA CONTINUA.

Los cambios dinámicos en la pérdida de masa ósea están bien documentados en el caso de la mujer menopáusica, no siendo así en el caso del varón. Se calcula que existe una pérdida de masa ósea anual a partir de la menopausia de entre un 1% y un 5% (WHO, 1994). También se ha reflejado una pérdida de masa ósea del 4.6% de hueso trabecular en la mujer premenopáusica tratada con análogos de gonadotropina por endometriosis tras 6 meses de tratamiento (Matta WH et al, 1987).

En los últimos años se ha calculado la pérdida anual de masa ósea en el caso del varón adulto, oscilando entre un 0.5% y 1% (Gilbert SM et al, 2005). Sin embargo, aunque esta tasa de osteoporosis aumenta al añadir el tratamiento hormonal, queda todavía por esclarecer la velocidad de pérdida ósea a lo largo de este tipo de tratamiento.

Existen pocos estudios que analicen la pérdida de masa ósea durante al menos el primer año de tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de próstata. En la tabla 21 se resumen los distintos trabajos publicados al respecto, demostrándose una disminución de la masa ósea que oscila entre el 3.9% del cuello femoral y 4.6% de la columna lumbar. Estos resultados son similares a los hallados en nuestro estudio en las mismas localizaciones y tras un año de privación androgénica (2.9% y 4.8%, respectivamente). Sin embargo, en estos estudios no se contempla la medición a nivel del triángulo de Ward, que es la localización que en nuestro trabajo ha demostrado una mayor tasa de detección de pérdida ósea.

REFERENCIA	NUMERO PACIENTES	COLUMNA LUMBAR	CUELLO FEMORAL	TROCÁNTER	FEMUR COMPLETO	WARD	RADIO DISTAL
Maillefert et al, 1999	7	- 4.6	- 3.9				
Daniell et al, 2000	26		- 2.4				
Smith et al, 2001	22	- 3.3	+ 0.3	- 2.1	- 1.8		
Mittan et al, 2002	15	- 2.8	- 2.3		- 3.3		- 5.3
Berruti et al, 2002	35	- 4.6			- 0.6		
Smith et al, 2003	34	- 2.2	- 2.1	- 2.7	- 2.8		- 5.7
<i>Nuestra serie</i>	31	- 4.8	- 3.0	- 3.6	- 3.7	- 5.6	

Tabla 22. Resumen de las series publicadas sobre los cambios en la densidad mineral ósea de pacientes bajo deprivación androgénica durante al menos un año de tratamiento.

En el estudio publicado por *Daniell HW et al*, los pacientes sometidos a tratamiento hormonal experimentaron una pérdida de masa ósea de un 4% durante el primer y segundo año, y de un 2% por año a partir del cuarto año de tratamiento (*Daniell HW et al, 2000*). Sin embargo, en nuestro trabajo este descenso de masa ósea fue menos acusado durante el segundo año. De hecho, en la variación máxima observada a nivel del triángulo de Ward tras 2 años de tratamiento (2.34%) no se obtuvo significación estadística, que sí se observó en esta misma localización al año de seguimiento en el grupo bajo deprivación androgénica. Una posible explicación de esta diferencia, es que en el estudio de *Daniell HW et al* se compararon los parámetros óseos de los 13 pacientes seguidos durante dos años con el total de los 26 pacientes que se incluyeron al inicio del estudio. Este grupo también observó una pérdida de masa ósea menos acentuada después del segundo año de supresión androgénica.

Maillefert JF et al, evaluaron la densidad mineral ósea en 12 pacientes antes de iniciar su tratamiento con agonistas LH-RH y después, a los 6, 12 y 18 meses. La densidad ósea en el cuello femoral y en la columna lumbar disminuyó a los 6 meses en un 2.7% y un 3%, a los 12 meses un 3.9% y un 4.6%, y a los 18 meses un 6.6% y un 7.1%, respectivamente (*Maillefert JF et al, 1999*).

Existe alguna publicación en la que ya se demuestra una pérdida de masa ósea a los 6 meses de tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de próstata. *Diamond T et al*, observan una pérdida de masa ósea del 3% a nivel de columna lumbar y cadera tras medio año de tratamiento con flutamida y goserelina (*Diamond T et al, 2001*). En esta misma línea, otro grupo demuestra una disminución en los valores de la densitometría ósea a los 6 meses de tratamiento sólo a nivel lumbar; al año se comprobó una disminución del 5% de la masa ósea a nivel lumbar y cadera en un tercio de los pacientes (*Berruti A et al, 2002*).

Estas tasas de pérdida ósea durante el primer año, están descritas incluso en pacientes con hiperplasia benigna de próstata sometidos a tratamiento con análogos LH-RH. *Goldray D et al*, describen en una serie de 17 pacientes de edad avanzada con hiperplasia benigna y tratados con triptorelin una disminución del 10% tras 12 meses de tratamiento en el 60% de los pacientes (*Goldray D et al, 1993*).

En nuestro estudio el triángulo de Ward ha sido la localización que más ha reflejado la pérdida de masa ósea. En este sentido se ha postulado que la pérdida de hueso trabecular frente al cortical en el varón bajo supresión androgénica es más acusada respecto a lo que ocurre en la mujer postmenopáusica, y en esta zona del cuello femoral se puede determinar selectivamente la cantidad de hueso trabecular existente. Nosotros hemos observado que tras 2 años de tratamiento hormonal el triángulo de Ward continúa reflejando la mayor tasa de pérdida ósea (7.1%) frente al total observado en columna lumbar (6.2%).

Mientras que el resto de grupos no refleja la variación ósea del triángulo de Ward (Tabla 21), *Mittan et al* y *Smith et al*, objetivan una mayor disminución a nivel del radio distal (5.3% y 5.7%, respectivamente). Estos valores son similares a los obtenidos en nuestra serie a nivel del triángulo de Ward (5.6%).

El análisis de estos hallazgos sobre el triángulo de Ward ha de ser realizado con precaución; de hecho, la Sociedad Internacional para la Densitometría Clínica no recomienda en la actualidad el uso habitual del triángulo de Ward en el diagnóstico de la osteoporosis por la variabilidad interobservador a la que está sometida. En este sentido existe un estudio reciente en el que se destaca la posible falta de especificidad para el diagnóstico de osteoporosis de esta región ósea, puesto que en esta zona se realiza el entrecruzamiento de los haces ó redes trabeculares del trocánter mayor y cuello del fémur, constituyendo en condiciones normales un territorio de osteopenia a nivel anatómico y radiológico (Blanco E et al, 2003).

Debido a que esperamos que la mayor pérdida de masa ósea ocurra durante el primer año de tratamiento hormonal creemos que es importante insistir en el control de la salud ósea de estos pacientes, siendo recomendable una primera densitometría basal antes de iniciar el tratamiento hormonal y un primer control a los 12 meses de tratamiento. Además también es necesario insistir en medidas generales de prevención como el incremento de la ingesta de calcio, práctica habitual de ejercicio físico, eliminación del hábito tabáquico y del consumo excesivo de alcohol.

Cabe destacar también el papel que ocuparían los marcadores de recambio óseo séricos y urinarios, a la hora del diagnóstico precoz de la osteoporosis. Varios trabajos demuestran un aumento de estos marcadores a las 9 semanas del inicio del tratamiento hormonal (Taxel P et al, 2002), sugiriendo ya una pérdida de masa ósea.

Estos marcadores también podrían influir, siempre teniendo en cuenta los parámetros de la densitometría ósea, los pacientes subsidiarios de un tratamiento para la osteoporosis. Además algunos grupos preconizan su uso en la monitorización de la respuesta al tratamiento de la osteoporosis mediante bifosfonatos (Bae D et al, 2004).

3. RIESGO DE FRACTURA ÓSEA EN PACIENTES SOMETIDOS A DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA CONTINUA. INFLUENCIA DE LA MODALIDAD DE TRATAMIENTO.

La relación entre osteoporosis y fracturas osteoporóticas después de una orquitectomía en el contexto del cáncer de próstata han sido estudiadas por *Daniell HW* (1997). Este autor analizó retrospectivamente la incidencia de fracturas osteoporóticas en un grupo de 235 hombres con cáncer de próstata en estadio A diagnosticado entre 1983 y 1990. Se detectaron fracturas osteoporóticas en 8 de 58 pacientes (13.6%) tratados con orquitectomía y 2 de los 176 pacientes (1.1%) sin supresión androgénica. Tras siete años de seguimiento la incidencia acumulada de fracturas osteoporóticas fue de 28% y 1%, respectivamente, en pacientes a los que se les practicó una orquitectomía y aquellos sin depresión androgénica. El autor también describe la densidad mineral ósea en el cuello femoral de 17 pacientes castrados quirúrgicamente y 23 controles de la misma edad, hallando una pérdida de masa ósea del 17% en el grupo bajo supresión androgénica tras una media de 64 meses de tratamiento (*Daniell HW*, 1997).

Townsend MF et al, analizaron 224 pacientes tratados con agonistas LH-RH e identificaron un 5% de fracturas osteoporóticas (9% de fracturas óseas en total) mediante entrevistas telefónicas. No encontraron diferencias significativas en la media del número de inyecciones mensuales de agonistas LH-RH en pacientes con fracturas osteoporóticas y sin ellas, 19.6 y 20.8 meses, respectivamente (*Townsend MF et al*, 1997).

Melton et al, objetivaron una incidencia acumulada de fracturas óseas del 40% tras 15 años de seguimiento tras orquitectomía bilateral, comparado con un 19% de incidencia esperada. Del total de estas fracturas, dos tercios fueron

detectadas mediante el control radiológico en busca de metástasis, mientras que el resto fueron clínicamente evidentes (Melton et al, 2003).

El riesgo relativo de una fractura osteoporótica en hombres bajo supresión androgénica comparados con un grupo control de varones de la misma edad sin cáncer de próstata fue estudiado por Oefelein MG et al (2001). En un estudio retrospectivo recogieron a 146 pacientes que recibían análogos LHRH. La duración media del tratamiento fue de 44 meses. Se identificaron 4 fracturas osteoporóticas y el riesgo relativo de fractura fue 2.1. El riesgo relativo de fractura de cadera se calculó con grupos control ajustados por edad midiendo la densidad mineral ósea en el triángulo de Ward, lo que fue establecido por Cummings SR et al (1993). En nuestro estudio lo que se detecta es un aumento del riesgo relativo a medida que aumenta la duración de la supresión androgénica; a los 60 meses este riesgo se duplica, comparado con el grupo control de pacientes de la misma edad con cáncer de próstata sin tratamiento hormonal.

En un estudio reciente, se analizó la incidencia de fracturas en más de 50000 pacientes con cáncer de próstata. Tras 5 años de seguimiento el grupo de pacientes bajo deprivación androgénica tenía una incidencia de fracturas del 19.4% frente al 12.6% del grupo control. En este estudio también se demostró un aumento del riesgo de fractura dependiente del tiempo de tratamiento hormonal (Shahinian VB et al, 2005). Es importante recalcar la importancia de este hecho por la relación demostrada entre las fracturas óseas y la disminución de la supervivencia en estos pacientes (Oefelein MG et al, 2002).

Ross RW et al, en una revisión reciente sobre osteoporosis y supresión androgénica en el cáncer de próstata, afirman que no se sabe si el grado de disminución de la densidad mineral ósea es el mismo tras bloqueo hormonal completo comparado con la castración quirúrgica ó médica solamente (Ross RW et al, 2002). Daniell HW et al, también han descrito la densidad mineral ósea en el cuello femoral en una cohorte de 26 pacientes antes de la orquiectomía ó de la castración química. La pérdida de masa ósea fue similar

independientemente del tipo de castración (médica ó quirúrgica) (Daniell HW et al, 2000).

En nuestro estudio observamos que la tasa de osteoporosis después de una media de 39 meses de tratamiento es similar en ambas modalidades, 41.4% y 41.7%, respectivamente.

4. DENSITOMETRÍA ÓSEA PERIFÉRICA: RADIO DISTAL COMO ZONA DE ELECCIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA Y SUPRESIÓN ANDROGÉNICA.

Mientras que en la mujer menopáusica está bien establecida la columna lumbar como localización ósea que refleja mejor la pérdida de masa ósea y la respuesta al tratamiento de la osteoporosis, en el hombre no está tan claro. Sin embargo, mientras que el predictor más importante de riesgo de fractura ósea en la mujer es la pérdida ósea a nivel de la cadera, en el hombre parece ser que es la disminución de masa ósea en el antebrazo (Melton III LJ et al, 1998).

Asimismo se reconocen ciertas situaciones que pueden alterar la medición de la densidad mineral ósea a nivel de la columna lumbar como son la osteoartritis, las calcificaciones aórticas, y otros cambios degenerativos más frecuentes en el varón de edad avanzada que en la mujer.

La densidad ósea del antebrazo y en concreto del radio distal, se asemeja mucho a la de la columna lumbar (60-70% de hueso trabecular; 30-40% hueso cortical); Por tanto, se piensa que en el varón, en determinadas situaciones la medición de la masa ósea a nivel del antebrazo reflejaría con una buena sensibilidad el estado real del hueso (Mittan D et al, 2002).

Recientemente, se ha estudiado la sensibilidad del antebrazo (radio distal) como zona de medición ósea para detectar la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata bajo supresión androgénica. *Mittan D et al*, observaron en un grupo de pacientes una pérdida de masa ósea mayor en el radio distal que en columna lumbar y cadera (Mittan D et al, 2002).

Otro estudio corrobora esta tendencia en la que se detectan más pacientes con osteoporosis en radio distal que en cadera y columna lumbar (Bruder J et al, 2006). Asimismo otros grupos han seleccionado el radio distal como zona de medida de elección en el seguimiento y prevención de pérdida de masa ósea en pacientes bajo privación androgénica (Smith MR et al, 2003; Greenspan S et al, 2006).

En este estudio demostramos que el radio distal es una buena zona de medición ósea en pacientes con cáncer de próstata. Se observó una sensibilidad más alta para diagnosticar osteoporosis que en las zonas clásicas del esqueleto axial (columna lumbar y cuello femoral). También se sugiere que ambos tipos de medición (axial y periférica) se complementan, no siendo ninguna de las localizaciones por sí sola lo suficientemente sensible para detectar la mayor tasa de osteoporosis. De hecho, el radio distal fue capaz de detectar osteoporosis de manera exclusiva en casi un tercio de los pacientes.

El grado de coincidencia entre los diagnósticos hechos en el esqueleto axial y el radio distal osciló entre el 68.8% y el 75.2%. También hemos observado que el radio distal demostró una sensibilidad mayor para diagnosticar osteoporosis en pacientes bajo supresión androgénica frente a los pacientes con cáncer de próstata sin tratamiento hormonal.

Las recomendaciones actuales de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica incluyen la medición en hombres del radio distal en ciertas circunstancias como el cáncer de próstata, cumplimentando así las mediciones del esqueleto axial (Kanis JA et al, 2005). En este sentido, hemos observado que el radio distal es la zona más sensible para detectar osteoporosis y que podría también ser útil en pacientes con cáncer de próstata por la poca probabilidad de asiento de metástasis y patología degenerativa en esta zona comparada con las del esqueleto axial.

Recientes estudios recogen conclusiones en la misma línea. *Bruder J et al*, compararon la eficacia para detectar osteoporosis del radio distal frente a la columna lumbar y cuello femoral en 58 pacientes con cáncer de próstata bajo deprivación androgénica. Detectaron una tasa de osteoporosis del 45% en el radio distal, 18% en cuello femoral y 11% en columna lumbar, sugiriendo de esta manera el uso de esta medición en estos pacientes (Bruder J et al, 2006).

5. COMENTARIO GLOBAL.

En el presente trabajo se intenta profundizar en la relación existente entre el tratamiento hormonal de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y uno de sus efectos secundarios conocidos, la pérdida de masa ósea.

Cada vez es mayor el número de pacientes con cáncer de próstata que en algún momento de la enfermedad son subsidiarios de alguna maniobra hormonal. En un análisis reciente, *Medicare* calcula que un tercio de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata se someterán a supresión androgénica como tratamiento secundario ó terciario a lo largo de su vida (Krupski TL et al, 2006).

Este hecho nos lleva a plantearnos dos importantes consecuencias. La primera es analizar si la evidencia científica actual avala el uso del tratamiento hormonal en todas las situaciones clínicas en las que hemos descrito su uso. La segunda consecuencia es el coste sanitario que implica el mantenimiento de estos tratamientos a largo plazo y el manejo de sus complicaciones. En este sentido, la biología molecular puede ser la llave para determinar en el futuro qué pacientes presentan una enfermedad más agresiva, y por tanto, seleccionar qué enfermos obtendrán un mayor beneficio del tratamiento hormonal.

Hasta el momento sólo existe evidencia científica que demuestra una mayor supervivencia en pacientes con cáncer de próstata tratados hormonalmente en los supuestos de: cáncer de próstata localmente avanzado, enfermedad localizada de alto riesgo asociado a tratamiento con radioterapia y pacientes con enfermedad ganglionar positiva tras prostatectomía radical (Messing EM et al, 1999; Nair B et al, 2002).

Necesitamos por tanto, una mejor identificación de los pacientes con cáncer de próstata con mayor riesgo de progresión, para utilizar de manera más eficiente el tratamiento hormonal. El uso indiscriminado de estas terapias afecta a la calidad de vida de estos pacientes en distintos campos como las complicaciones óseas descritas en este trabajo, alteraciones cognitivas, anemia, alteraciones de la esfera sexual...

En cuanto a los costes, que también se comentan en capítulos anteriores de este trabajo, sería importante analizar y comparar en términos de eficacia/efectos secundarios, las distintas modalidades de tratamiento hormonal, ya que sin duda dentro del gran abanico de fármacos existen diferencias importantes de precio. Hasta este momento en la literatura no se han demostrado grandes diferencias entre la castración quirúrgica y química.

En el apartado de la prevalencia de osteoporosis se analiza un dato interesante del que ya existe alguna referencia publicada en la literatura. En nuestra población a estudio se corrobora que antes del inicio del tratamiento hormonal un porcentaje importante de pacientes ya presentan en ese momento una pérdida de masa ósea significativa. En este sentido creemos que es posible que el propio cáncer de próstata genere un ambiente óseo propicio que pueda explicar esta pérdida de hueso. En nuestro estudio no se han analizado otros factores que probablemente también influyan en este hecho como son el tabaco, el alcohol, la ingesta disminuida de calcio, un índice de masa corporal disminuido ó el sedentarismo.

También hemos analizado la velocidad de pérdida de masa ósea. En este punto, nuestro trabajo demuestra que durante el primer año de tratamiento hormonal es cuándo se observa la mayor pérdida de masa ósea. Durante el desarrollo de este apartado obtuvimos como resultado que el triángulo de Ward es la zona de medición ósea que mejor refleja la pérdida de hueso en estos pacientes. Es importante que este resultado sea valorado con precaución; de hecho, la Sociedad Internacional para la Densitometría Clínica no recomienda

en la actualidad el uso habitual del triángulo de Ward en el diagnóstico de la osteoporosis por la variabilidad interobservador a la que está sometida.

En un estudio reciente se destaca la posible falta de especificidad para el diagnóstico de osteoporosis de esta región ósea, puesto que en esta zona se realiza el entrecruzamiento de los haces ó redes trabeculares del trocánter mayor y cuello del fémur, constituyendo en condiciones normales un territorio de osteopenia a nivel anatómico y radiológico (Blanco E et al, 2003). Destacar que entre estas últimas recomendaciones se incluye el radio distal como zona de medición en determinadas circunstancias como puede ser el cáncer de próstata.

Esta variabilidad existente entre las distintas zonas de medición ósea a la hora de diagnosticar la osteoporosis, pone de manifiesto la dificultad para definir qué localización ósea es la más sensible para detectar cambios óseos. En este sentido creemos que no existe una superioridad real entre ninguna de las localizaciones y que es la suma de todas ellas (esqueleto axial y periférico) lo que nos debería orientar para valorar el estado óseo en cada paciente.

Aunque en la actualidad existen varias modalidades de tratamiento hormonal en el manejo de pacientes con cáncer de próstata, la mayoría de ellos utilizan los análogos LH-RH en sus distintas presentaciones (mensual, trimestral, semestral). A la hora de analizar el tipo de tratamiento no obtuvimos diferencias significativas entre las dos formas principales.

Un factor más decisivo en el desarrollo de la osteoporosis en estos pacientes ha sido la duración del tratamiento hormonal. En este sentido cabe resaltar que tras 10 años de hormonoterapia no existió ningún paciente que presentase una DXA normal, obteniéndose en el 80% de pacientes valores osteoporóticos. El bloqueo hormonal intermitente puede jugar un papel importante en el futuro a la hora de frenar la pérdida ósea de estos pacientes si se confirma la misma

eficacia en el control de la enfermedad respecto de la hormonoterapia continua.

También hemos encontrado que la duración del tratamiento está ligada al riesgo de fractura ósea. Tras 5 años de tratamiento el riesgo de fractura se duplica. Por tanto creemos que existe un factor pronóstico claro en estos pacientes no sólo a la hora de determinar su calidad de vida, con los gastos socioeconómicos que eso conlleva, sino por la disminución de la supervivencia ya establecida en recientes estudios.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

En varios apartados del estudio se consideran como controles pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado sin tratamiento hormonal. Debido a que estudios recientes ya demuestran tasas de osteoporosis en estos pacientes creemos que no serían los candidatos ideales para ser considerados como casos control.

Tampoco se han tenido en cuenta otras variables que pueden influir en el desarrollo de la osteoporosis como pueden ser: los hábitos tóxicos (alcohol y tabaco), el índice de masa corporal y la ingesta diaria aproximada de calcio por paciente. Esta última variable se empezó a registrar en la parte final del estudio por lo que no hubo un número de pacientes suficiente como para ser analizada.

A lo largo del presente trabajo se han ido realizando de manera transversal determinaciones puntuales de la densidad mineral ósea del global de la serie de pacientes. Esto nos ha permitido analizar las tasas de osteoporosis (prevalencia) en dos cohortes diferentes de pacientes con cáncer de próstata, pero quizás el análisis de estos datos de manera longitudinal a lo largo del tiempo pierda cierto grado de validez.

No se ha llevado a cabo un análisis de la repercusión clínica del tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de próstata (fracturas óseas, comorbilidad) que este grupo de pacientes han podido desarrollar con el tiempo. Esto nos podría ayudar a analizar la mortalidad asociada a las complicaciones óseas en nuestra población a estudio. Ha sido debido en parte a la falta de diagnóstico de las fracturas, puesto que muchas de ellas son asintomáticas, sin repercusión clínica sobre el paciente. Otro de los problemas para registrar las fracturas óseas y/o otra comorbilidad asociada ha sido que estos pacientes, muchas veces pluripatológicos y controlados en otros centros, se perdieron durante el seguimiento.

No se ha realizado un análisis del coste del seguimiento de los pacientes con tratamiento hormonal y cáncer de próstata (realización de DXA y marcadores óseos en sangre y orina). Tampoco hemos analizado el coste del tratamiento hormonal en el global de pacientes. Esto nos podría haber dado una idea del gasto sanitario que conllevan este grupo de pacientes.

En varios puntos del estudio una de las localizaciones óseas tomadas en consideración para la realización de la densitometría ósea ha sido el triángulo de Ward. Al inicio del estudio todavía no se había aclarado totalmente el papel que desarrolla esta localización ósea en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis del varón. Parece que la tendencia actual es a reservar esta localización para el seguimiento de estos pacientes y no tanto para el diagnóstico de la osteoporosis, por las variaciones observadas en función del realizador de la prueba. Por tanto, nuestros resultados deben interpretarse con precaución sobretodo cuándo se pone de manifiesto en algún apartado del trabajo la mayor sensibilidad para diagnosticar osteoporosis/osteopenia en el triángulo de Ward frente al resto de localizaciones óseas.

CONCLUSIONES

- 1.** *La prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata es alta (35%). Esta tasa se incrementa progresivamente en pacientes sometidos a deprivación androgénica a lo largo del tratamiento, hasta alcanzar el 80% de pacientes tras 10 años de seguimiento.*
- 2.** *Existe una variabilidad en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis en función de la zona de medida ósea, que es constante. El triángulo de Ward es la localización que ha detectado mayor porcentaje de pacientes con osteoporosis (78% tras 10 años de tratamiento hormonal). Asimismo es la zona que refleja mayor pérdida ósea tras 10 años de tratamiento hormonal (22.3% de reducción de masa ósea).*
- 3.** *El riesgo relativo de fractura de cadera en pacientes sometidos a tratamiento hormonal se incrementa a lo largo del tiempo, siendo prácticamente el doble tras 5 años de seguimiento.*
- 4.** *No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de osteoporosis en función de la modalidad del tratamiento hormonal.*
- 5.** *Se ha detectado una mayor pérdida de masa ósea durante el primer año de tratamiento hormonal respecto al segundo año. El triángulo de*

Ward es la localización ósea que mejor refleja esta pérdida de masa ósea.

6. *El radio distal posee una gran sensibilidad para detectar osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata y tratamiento hormonal. Utilizando esta localización ósea podríamos evitar el inconveniente que representa en muchas ocasiones la presencia de osteoartritis, calcificaciones aórticas y/o metastásis óseas, en este tipo de pacientes añosos con cáncer de próstata.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrahamsson P. Treatment of locally advanced prostate cancer – a new role for antiandrogen monotherapy?. *Eur Urol* 2001; 39 (Suppl 1):22-28.
2. Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE. The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3493-3497.
3. Adachi JD, Loannidis G, Berger C, Joseph L, Papaioannou A, Pickard L, Papadimitropoulos EA, Hopman W, Poliquin S, Prior JC, Hanley DA, Olszynski WP, Anastassiades T, Brown JP, Murray T, Jackson SA, Tenenhouse A; Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. The influence of osteoporotic fractures on health-related quality of life in community-dwelling men and women across Canada. *Osteoporos Int* 2001; 12:903-908.
4. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-387.
5. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999; 130:658-660.
6. Agency for research on cancer of the World Health Organization (WHO). <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/GLOBOCAN.html>. Última entrada 01/02/2004.
7. American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1035-1041.
8. Amin S, Felson DT. Osteoporosis in men. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:19-42.
9. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Felson DT. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med* 2000; 133:951-963.
10. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144:1415-1418.
11. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham S. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:326-330.
12. Aus G, Abbou C, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid H-P, Wolff JM, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2006.
13. Bae D, Stein B. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 2004; 172:2137-2144.
14. Baron RE. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ(ed). Primer of the metabolic bone diseases and disorders of bone metabolism (3^a ed). Philadelphia: Lippincot-Raven, 1996:3-10.

15. Barrett-Connor E, Mueller J, von Muhlen D, Laughlin G, Schneider D, Sartoris D. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:219-223.
16. Benito M, Gomberg B, Wehrli F, Weening R, Zemel B, Wright A, Song H, Cucchiara A, Snyder P. Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1497-1502.
17. Ben-Josef E, Forman JD, Cher ML, Kaufman N, Frazier AJ. Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate cancer. *Cancer* 2002; 95:1773-1785.
18. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147:815-816.
19. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, Reimondo G, Mari M, Ardissoni P, De Luca S, Fasolis G, Fontana D, Rossetti SR, Angeli A; Gruppo Onco Urologico Piemontese (G.O.U.P.), Rete Oncologica Piemontese. Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino at San Luigi Hospital, Orbassano, Italy. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002;167:2361-2367.
20. Bettica P, Taylor AK, Talbot J, Moro L, Talamini R, Baylink DJ. Clinical performances of galactosyl hydroxylysine, pyridinoline, and deoxypyridinoline in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:542-545.
21. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998; 339:599-603.
22. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3431-3434.
23. Bilezikian JP, Kurland ES. Therapy of male osteoporosis with parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:248-251.
24. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33:1075-1077.
25. Blair HC, teitelbaum SL, Chiselli R, Gluck S. Osteoblastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 1989; 245:855-857.
26. Blanco E, Ruiz JM, Barreira E. Sensibilidad y especificidad de las sub-regiones de la densitometría de cadera. *Rev Metab Oseo Min* 2003; 1(3):85-90.
27. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Fraysse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32:391-396.

28. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360(9327):103-106.
29. Bolla M. EORTC 22961. Long-term adjuvant hormonal treatment with LHRH analogue versus no further treatment in locally advanced prostatic carcinoma treated by external irradiation and a six months combined androgen blockade. A Phase III study. Brussels: EORTC Data Center; 1996.
30. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337:295-300.
31. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:555-563.
32. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:364-370.
33. Brawer MK. Prostate cancer detection. *J Urol*; 1994 May;151(5):1308-1309.
34. Bringhurst F, Demay M, Kronenberg H. Hormones and disorders of mineral metabolism. En: Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition. Edited by Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K. Philadelphia, 2003; 1303-1372.
35. Bruchovsky N, Goldenberg SL, Akakura K, Rennie PS. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer. Elimination of flare reaction by pretreatment with cyproterone acetate and low-dose diethylstilbestrol. *Cancer* 1993; 72:1685-1691.
36. Bruder J, Jennie M, Basler J, Welch M. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology* 2006; 67:152-155.
37. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, Weel AE, Witteman JC, Hofman A, Pols HA. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1998; 147:871-879.
38. Burgess E, Nanes M. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:421-428.
39. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1988; 7:165-170.
40. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215-2220.

41. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Editors. *Campbell's Urology*. 8TH Edition. Philadelphia : W.B. Saunders; 2002; 3055-3079.
42. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274:1214-1220.
43. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162:433-438.
44. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1405-1411.
45. Centro Nacional de Epidemiología. Estimación del número de casos anuales de cáncer de próstata y tasa ajustada para España realizada a partir de los datos de incidencia y mortalidad de las provincias con registros poblacionales de cáncer. 2001.
46. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998; 160:2111-2114.
47. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkonen P, Avikainen V, Heikkinen E. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five- year follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1075-1082.
48. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskowitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:242-248.
49. Clarke NW, McClure J, George NJR. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 1991; 68:74-80.
50. Compston J. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1992; 36:223-224.
51. Conde F, Sarna L, Oka R, Vredevoe M, Rettig M, Aronson W. Age, body mass index and serum prostate-specific antigen correlate with bone loss in men with prostate cancer non receiving androgen deprivation therapy. *Urology* 2004; 64: 335-340.
52. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143:1146-1151.
53. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A. Role of percent positive biopsies and endorectal coil MRI in predicting prognosis in intermediate-risk prostate cancer patients. *Cancer Sci Am* 1996; 2(6): 343-349.

54. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:181-186.
55. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, Makrychoritis K, Koutsokalis G, Kiriakakis Z, Kostakopoulos A, Dimopoulos C. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int* 1994; 53:186-192.
56. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000; 88(Suppl):2919-2926.
57. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35:377-387.
58. De Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, Suciu S. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol* 1986; 135:303-307.
59. Diamond T, Winters J, Smith A, De Souza P, Kersley JH, Lynch WJ, Bryant C. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade. A double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 2001; 92:1444-1450.
60. Diamond T, Sambrook P, Williamson M, Flicker L, Nowson C, Fiatarone-Singh M, Ferris L, O'Neil S, MacLennan A. Men and osteoporosis. *Aust Fam Physician* 2001; 30:781-785.
61. Diaz MN, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Bone* 1997; 20:145-149.
62. Djavan B, Raverty V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?. *J Urol* 2001; 166(5):1679-1683.
63. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumeguere T, Etemad M, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate Cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000; 38(2):218-224.
64. Djavan B, Remzi M, Schulman C, Marberger M, Zlotta A. Repeat prostate biopsy: who, how and when? A review. *Eur Urol* 2002; 42:93-100.
65. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epi Comm Health* 1990; 44:241-245.
66. Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston S, Reeve J, Reid DM, Russell RG, Stevenson JC. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *QJM* 1998; 91:71.

67. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Culkin DJ, Thompson IM Jr, Bueschen AJ, Lowe BA. Bilateral orchectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(15):1036-1042.
68. Eriksen E. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three-dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocrine Rev* 1986; 7:379-408.
69. Eriksson S, Eriksson A, Stege R, Carlstrom K. Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:97-99.
70. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157:199-203.
71. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106:1553-1560.
72. Finkelstein J, Hayes A, Hunzeman J, Wyland J, Lee H, Neer R. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1216-1222.
73. Fisher ES, Baron JA, Malenka DJ, Barrett JA, Kniffin WD, Whaley FS, Bubolz TA. Hip fracture incidence and mortality in New England. *Epidemiology* 1991; 2:116-122.
74. Fitzpatrick LA. Phytoestrogens: mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:233-237.
75. Fleshner NE, Fair WR. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urol* 1997; 157:556-558.
76. Fonseca R, Rajkumar SV, White WL, Tefferi A, Hoagland HC. Anemia after orchectomy. *Am J Hematol* 1998; 59:230-233.
77. Francis RM. Pathogenesis of osteoporosis. In: Francis R (ed) *Osteoporosis : pathogenesis and management*. Lancaster: Kluwer, 1990: 51-80.
78. Francis RM. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:411-414.
79. Francis RM. Androgen replacement in aging men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:235-238.
80. Frazier HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF. Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. *J Urol* 1992; 147:246-248.
81. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998; 8:563-568.

82. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of calcitonin in the treatment of bone pain associated with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:suppl S9.
83. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi ML. Genetics of osteoporosis: Role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 81:1-24.
84. Gennari L, Brandi ML. Genetics of male osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:200-204.
85. Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brannen GE, Weissman RM. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term results. *J Urol* 1989, 141:564-566.
86. Gillberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Nilsson AG. Two years of treatment with recombinant human growth hormone increases bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4900-4906.
87. Gillatt DA, Bolton CH, Chadwick D, Downs LG, Hopton MI, Gingell JC. Lipoprotein levels following treatment with cyproterone acetate or LHRH analogues. *Br J Urol* 1993; 71:728-730.
88. Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist Decapeptyl. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:288-290.
89. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Bruni D, Caffarelli C, Breschi M, Gennari L, Gennari C, Nuti R Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2003; 73:133-139.
90. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson C, Watson RB, Gardiner RA. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002; 90:427-432.
91. Greendale G, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1833-1843.
92. Greenspan S, Resnick N, Nelson J, Trump D, Parker R. Once weekly oral alendronate prevents bone loss in men on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Ann Intern Med* 2007; 146:416-424.
93. Groot MT, Boeken CG, Pelger RC, Uyl-de Groot CA. Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in the Netherlands. *Eur Urol* 2003; 43:226-232.
94. Guillonneau B, el-Fetouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003; 169: 1261-1263.
95. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998; 19:18-54.

96. Gulley JL, Figg WD, Carter J, Fedenko K, Arlen PM, Hussain M. A prospective analysis of the time to normalization of serum testosterone (T) following 6 months of androgen deprivation therapy in patients on a randomized phase III clinical trial utilizing intermittent hormonal therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:396 (Abstract 1592).
97. Guo C, Jones T, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:658-665.
98. Haas GP, Montie JE, Pontes JE. The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur Urol* 1993; 23:337-347.
99. Hammerer P, Henke P, Hartmut W. Preoperative evaluation of tumor aggressiveness in patients with prostate carcinoma. *J Urol* 1995; 153(suppl):428A.
100. Haczynski J, Jakimiuk A. Vertebral fractures: a hidden problem of osteoporosis. *Med Sci Monit* 2001; 7:1108-1117.
101. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4125-4130.
102. Hedlund PO, Henriksson P. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. *Urology* 2000; 55:328-333.
103. Heidenreich A, Schrader A. The treatment of hormone refractory prostate cancer.
104. Eur Urol EAU Update Series 1 (2003); 40-50.
105. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997; 50:239-243.
106. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71-75.
107. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998; 4:3-12.
108. Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:271-286.
109. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983; 43:1809-1818.
110. Huan SD, Stewart DJ, Aitken SE, Segal R, Yau JC. Combination of epirubicin and cisplatin in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:471-474.

111. Huber DM, Bendixen AC, Pathrose P, Srivastava S, Dienger KM, Shevde NK, Pike JW. Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor. *Endocrinology* 2001; 142:3800-3808.
112. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
113. Hurd R. ADAM Medical Encyclopedia. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000360.htm#visualContent. Ultima entrada marzo 2006.
114. Hussain S, Weston R, Stephenson R, George E, Parr N. Immediate dual energy x-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int* 2003; 92:690-695.
115. Isaacs JT. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26:263-273.
116. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-1582.
117. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine* 1990; 69:137-142.
118. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985; 313:973-975.
119. Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Eisman JA. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *BMJ* 1994; 309:691-695.
120. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bubley GJ. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998; 159:149-153.
121. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchietomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; 67:502-508.
122. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *J Bone Miner Res* 2001; 16:S194.
123. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11:192-196.
124. Kanis JA, Seeman E, Johnell O, Rizzoli R, Delmas P. The perspective of the International Osteoporosis Foundation on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int* 2005; 16:456-459.

125. Ke HZ, Qi H, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Simmons HA, Thompson DD. Lasofoxifene (CP-336,156), a selective estrogen receptor modulator, prevents bone loss induced by aging and orchidectomy in the adult rat. *Endocrinol* 2000; 141:1338-1441.
126. Kelepouris N, Harper KD, Gannon FM. Severe osteoporosis in men. *Ann Inter Med* 1995; 123:452-458.
127. Keillor JS, Aterman K. The response of poorly differentiated prostatic tumors to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *J Urol* 1987; 137:894-896.
128. Kelly WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 34:18-23.
129. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2266-2274.
130. Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001; 57:127-132.
131. Kirby R. Treatment options for early prostate cancer. *Urology* 1998; 52:948-962.
132. Kirk D. Inmediate versus deferred hormone treatment for prostate cancer: how safe is androgen deprivation? *BJU Int* 2000; 86(SUPPL 3):220.
133. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14:215-220.
134. Krupski TL, Saigal CS, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Patterns of care for men with prostate cancer after failure of primary treatment. *Cancer* 2006; 107:258-261.
135. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:3376-3385.
136. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141:873-879.
137. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candas B, Fortin A, Labrie F. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:247-252.
138. Leder B, Smith MR, Fallon M, Lee M, Finkelstein J. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:511-516.

139. Lenchik L, Liebzak G, Blunt B and International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 2002; suppl 5: S29.
140. Leo ME, Bilhartz DL, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? *J Urol* 1991; 145:802-806.
141. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 154:1447-1452.
142. Lewiecki EM, Watts NB, McClung M, Petak S, Bachrach L, Shepherd J, Downs R. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3651-3655.
143. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquification of human semen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:4559-4563.
144. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds).*Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ed 15. New York, McGraw-Hill 2226-2237, 2001.
145. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL. Effect of tamoxifen on bone mineral density in post-menopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 852-856.
146. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dodenhof C, Falch JA, Masaryk P, Pols HA, Poor G, Reid DM, Scheidt-Nave C, Weber K, Varlow J, Kanis JA, O'Neill TW, Silman AJ. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen european centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1883-1894.
147. Magno C, Anastasi G, Morabito N, Gaudio A, Maisano D, Franchina F, Gallo A, Frisina N, Melloni D. Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: early experience with Neridronate. *Eur Urol* 2005; 47:575-581.
148. Manolagas SC, Kilka BL. Bone marrow, cytokines and bone remodelling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332:305-311.
149. Matta WH, Shaw RW, Hesp R, Katz D. Hypogonadism induced by luteinising hormone releasing hormone agonist analogues: effects on bone density in premenopausal women. *Br Med J* 1987; 294:1523-15 .
150. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:704-709.
151. McLeod DG. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncologist* 1997; 2:18-27.

152. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005-1008.
153. Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1915-1922.
154. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl Med* 1999; 341(24):1781-1788.
155. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995; 154(6):2144-2148.
156. Miller P, Zapalowski C, Kulak C, Bilezikian J. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1867-1870.
157. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder J. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3656-3661.
158. Morgan WR, Bergstrahl EJ, Zincke H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology* 1993; 41:113-120.
159. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46:410-413.
160. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol* 2000; 37:537-540.
161. Morote J, Martínez E, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Encabo, Reventós J. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *E Urol* 2003; 43:661-665.
162. Morote J, Orsola A, Abascal JM, Planas J, Trilla E, Riventós C, Cecchini L, Encabo G, Reventós J. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first two years of androgen suppression. *J Urol* 2006; 175:1679-1683.
163. Morote J, Planas J, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, Riventós C, Cecchini L, Encabo G, Reventós J. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; 69:500-504.

164. Morote J, Abascal Junquera JM, Esquena S, Trilla E, Martos R, Ramírez C, Salvador C, Celma A, Encabo G. Análisis del riesgo de osteoporosis en función de la zona de cuantificación de la densidad mineral ósea. Comunicación LXIX Congreso Nacional de Urología, Oviedo, Junio 2004.
165. MRCPCWPIG. Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer. Initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol 1997; 79:235-246.
166. Myers C, Cooper M, Stein C, LaRocca R, Walther MM, Weiss G, Choyke P, Dawson N, Steinberg S, Uhrich MM. Suramin: a novel growth factor antagonist with activity in hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 1992; 10:881-886.
167. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Cochrane Database System Rev 2002; 1:CD003506.
168. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. Urology 1995; 46:205-212.
169. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Disease. National Resource Center. Fact sheet: osteoporosis in men Available at: <http://www.osteo.org>. Accesed June 2004.
170. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol 1996; 144:255-259.
171. [No authors listed]. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000; 355:1491-1498.
172. [No authors listed]. The medical research council prostate cancer working party investigators group. Immediated versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the medical research council trial. Br J Urol 1997; 79:235-246.
173. Ockrim J, Lalani E, Laniado M, Carter S, Abel P. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer –forward to the past?. J Urol 2003; 169: 1735-1739.
174. Odrazka K, Vaculikova M, Petera J, Moravek P, Prosvic P, Zoul Z, Rydel L, Brodak M, Veselsky Z, Louda M, Simakova E. Bi-weekly epirubicin, etoposide and low-dose dexamethasone for hormone-refractory prostate cancer. Int J Urol. 2003; 10(7):387-391.
175. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J Urol 1995; 154:2128-2131.

176. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:1005-1007.
177. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1010-1018.
178. Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1867-1870.
179. Orwoll E, Klein RF. Osteoporosis in men: etiology, evaluation, and therapy. *Adv Endocrinol Metab* 1994; 5:219-254.
180. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-610.
181. Orwoll E. Osteoporosis in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000; 7:303-309.
182. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) therapy on bone density in men with osteoporosis . *J Bone Miner Res* 2003; 18:9-17.
183. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:308-310.
184. Oursler MJ, Pederson L, Fitzpatrick L, Riggs BL, Spelsberg T. Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5227-5231.
185. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: Carcinoma of the prostate. Innovations in management. Petrovich Z, Baert L and Brady LW, editors. Springer Verlag Berlin 1996; 65-96.
186. Parfitt A. Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 1987; 82:68-72.
187. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, editors. Cancer incidence in five continents, vol 7, Lyon, France: International agency for research on cancer; 1997.
188. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143:747-753.
189. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43:649-659.

190. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996; 155:1336-1339.
191. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150:110-114.
192. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445-1451.
193. Paul R, Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2000; 23:381-390.
194. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, Lofman O, Berglund K. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990; 300:1041-1044.
195. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, Shelton G, Judge T, Balog J, Pfaff C, Bagiella E, Heitjan D, Fine R, Zuech N, Sawczuk I, Benson M, Olsson CA. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:958-967.
196. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1513-1520.
197. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000; 18:1570-1593.
198. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5):1243-1252.
199. Pinganaud G, Chaslerie A, Bourdel Marchasson I, Decamps A, Manciet G, Emeriau JP. Cyproterone-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1995; 29:634.
200. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Effect of menopause on femoral and vertebral bone loss. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1531-1536.
201. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991; 145: 998-1002.
202. Rabbani F, Goldenberg SL. T1b-T2NxM0: case for hormonal therapy. En: Thompson IM, Resnick MI, editores. Advanced therapy of prostate disease. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, Inc.; 2000. págs 253-257.

203. Raisz L, Kream B, Lorenzo J. Metabolic bone disease. In: William's Textbook of Endocrinology, 9th edition, págs. 1211-1228, 1998.
204. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J ClinEndocrinol Metab* 2002; 87:2460-2466.
205. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily residronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-1013.
206. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatzonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Eng J Med* 1990; 323:621-626.
207. Riggs B, Melton L. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1676-1684.
208. Ringe J, Rovati L. Treatment of osteoporosis in men with fluoride alone or in combination with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:252-255.
209. Robey PG, Bosky A. The biochemistry of bone. In: Marcus R, Feldman D, Kelsy J. Osteoporosis. San Diego, California. Academic Press, 1996: 95-183.
210. Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47:347-352.
211. Rogers L, Lenchik L. Metabolic, endocrine and related bone diseases. In: Paul and Juhl's Essentials of Radiologic Imaging, 7th edition, págs. 199-211, 1998
212. Rogers M, Gordon S, Benford H, Coxon F, Luckman S, Monkkonen J. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88:6-11.
213. Ross RK, Deapen DM, Casagrande JT, Paganini-Hill A, Henderson BE. A cohort study of mortality from cancer of the prostate in Catholic priests. *Br J Cancer* 1981; 43:233-235.
214. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:1952-1956.
215. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:879-882.
216. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339:292-299.
217. Scane AC. Osteoporosis in men. In: Men's health. Edited by Kirby R and Kirby M. Isis medical media; ch. 18:211-219, 2000.

218. Schellhammer PF, el-Mahdi AM, Wright GL Jr, Kolm P, Ragle R. Prostate-specific antigen to determine progression-free survival after radiation therapy for localized carcinoma of prostate. *Urology* 1993; 42:13-20.
219. Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995; 46:142-148.
220. Scherr D, Pitts W, Vaughan E. Diethylstilbestrol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:535-542.
221. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71:2031-2040.
222. Schneider DL, Barret-Connor EL. Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 1997; 157:1241-1245.
223. Schroder FH, Collette L, de Reijke TM, Whelan P. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 2000; 82:283-290.
224. Seeman E, Melton LK. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977-983.
225. Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, Dershaw DD, Curley T. Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostatic cancer. *J Urol* 1992; 147:931-934.
226. Seltzer MA, Barbaric Z, Belldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, Gambhir SS, Hoh CK. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 162:1322-1328.
227. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci* 1978; 23:106-115.
228. Serrano S, Mariñoso ML. Bases histológicas de la histomorfometría ósea. En: Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML (eds). Patología ósea metabólica. Barcelona: Doyma, 1990: 55-70.
229. Shahinian V, Kuo Y, Freeman JL, Goodwin J. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:154-164.
230. Shimon I, Eshed V, Doolman R, Sela B, Karasik A, Vered I. Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted hypogonadism. *Osteoporos Int* 2005; 16:1591-1596.
231. Siddiqui NA, Shetty KR. Osteoporosis in older men: Discovering when and how to treat it. *Geriatrics* 1994; 54:20-37.

232. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 1997; 100:1755-1759.
233. Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; 157(4):1204-1207.
234. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331:1056-1061.
235. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:948-955.
236. Smith MR, McGovern F, Fallon M, Schoenfeld D, Kantoff P, Finkelstein J. Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2238-2243.
237. Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2002; 60(Suppl 1):79-85.
238. Smith MR. Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 97(Suppl):789-795.
239. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-2012.
240. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajsman Z, McLeod D, Wood DP, Puras-Baez A; the Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002; 167(1):112-116.
241. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136:1228-1230.
242. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909-916.
243. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141:1076-1083.
244. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urol* 1995; 45:2-12.
245. Stein BS and Ashok S. Osteoporosis and the aging male. *Med Health R I* 2002; 85:160- 165.

246. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17:337-347.
247. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH 3rd, Ensrud KE, Genant HK, Harris ST, McClung MR, Singer FR, Yood RA, Pryor-Tillotson S, Wei L, Santora AC 2nd. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103:291-298.
248. Stock H, Schneider A, Strauss E. Osteoporosis: a disease in men. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 425:143-151.
249. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995; 154:1392-1396.
250. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-1512.
251. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:1393-1398.
252. Taxel P, Fall PM, Albertsen PC, Dowsett RD, Trahiotis M, Zimmerman J, Ohannessian C, Raisz LG. The effect of micronized estradiol on bone turnover and calcitropic hormones in older men receiving hormonal supresión therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4907-4912.
253. Todd JA, Robinson RJ. Osteoporosis and exercise. *Postgrad Med J* 2003; 79:320-323.
254. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB; Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuproide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:1670-1674.
255. Turner R, Riggs B, Spelsberg T. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994; 15:275-300.
256. Vander Kooy MJ, Pisansky TM, Cha SS, Blute ML. Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy. *Urology* 1997; 49:65-70.
257. Van Poppel H, Elgamal AA, Goethuys H, de Ridder D, Van de Voorde WM, Oyen RH, Baert L. Patterns of failure in surgically treated patients. In: *Carcinoma of the prostate: innovations in management*. Petrovich Z, Baert L And Brady LW, editors. Springer Verlag: Berlin; 1996, 125-137.
258. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 1998; 159:920-924.

259. Verhelst J, Denis L, Van Vliet P, Van Poppel H, Braeckman J, Van Caugh P, Mattelaer J, D'Hulster D, Mahler C. Endocrine profiles during administration of the new non-steroidal anti-androgen Casodex in prostate cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:525-530.
260. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Caplan RJ, Kennealey GT. Goserelin versus orchietomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 1995; 46:220-226.
261. Walker-Bone K, Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin of North Am* 2001; 27:1-18.
262. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; 152:1831-1836.
263. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55:58-61.
264. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:259-265.
265. Warde P. Phase III randomized trial comparing total androgen blockade versus total androgen blockade plus pelvic irradiation in clinical stage T3-4, N0, M0 adenocarcinoma of the prostate. Intergroup (NCIC CTG, CUOG, ECOG, CALGB, SWOG). Clinical trials group, National Cancer Institute of Canada; 1995.
266. Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, Emtage LA, Arkell DG, Wallace DM, Blackledge GR. Phase III randomised study of zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1992; 69:614-620.
267. Widmark A. Randomized trial of locally advanced aggressive prostatic cancer T3 diff grade 1-3, T1b-T2 diff grad 2-3 (optional), N0, M0 anti-androgen treatment with or without radiotherapy. Scandinavian Prostatic Cancer Group/Swedish Society for Urological Oncology; 1996.
268. Wren K, Orwoll E. Androgens and bone: basic aspects. In: *osteoporosis in men*. Edited by Orwoll E. San Diego. Academic Press, pp 211-274, 1999.
269. Young CY, Montgomery BT, Andrews PE, Qui SD, Bilhartz DL, Tindall DJ. Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Cancer Res* 1991; 31:3748-3752.
270. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987; 59:493-502.
271. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstrahl EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1850-1857.

272. Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:649–657.
273. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997; 157:1315-1321.