

---

## REVISIÓN SISTEMÁTICA

---

# Prevención y tratamiento de la osteoporosis en cáncer de próstata. Recomendaciones

## Prevention and treatment of osteoporosis in prostate cancer. Recommendations

### PARTE III

Drnovsek M.<sup>(1)</sup>, Echín M.<sup>(2)</sup>, Ercolano M.<sup>(1)</sup>, Rubín Z.<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Htal. Ramos Mejía, <sup>(2)</sup>Htal. Rivadavia, <sup>(3)</sup>Htal. de Clínicas

Departamento de Metabolismo Fosforocálcico. Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. CABA. Argentina

---

### RESUMEN

La osteoporosis y las fracturas óseas son observadas con frecuencia como una complicación de la terapia de privación androgénica en hombres con cáncer de próstata.

Varias terapias utilizadas en el tratamiento del cáncer de próstata, en particular la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata, están asociadas con una significativa pérdida de la masa ósea y con aumento en el riesgo de fractura. El uso de bifosfonatos parece atenuar la pérdida ósea, aunque el impacto a largo plazo sigue siendo incierto debido al insuficiente seguimiento. Varios agentes, tales como denosumab y toremifene, han mostrado ser prometedores en la reducción del riesgo de fractura en estos pacientes. El tratamiento adyuvante endocrino con privación androgénica puede considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fractura ósea, pudiendo ser mitigada por el tratamiento apropiado de bifosfonatos. La identificación de factores de riesgo para osteoporosis en cada paciente podría colaborar en la toma de decisión acerca del inicio del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con la terapia de privación androgénica. Los pacientes deben ser instruidos sobre aquellos factores relacionados con este riesgo. Modificaciones en estilo de vida podrían beneficiar su salud general y ósea. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 225-234, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

**Palabras clave:** cáncer de próstata, tratamiento de privación androgénica, osteoporosis

### ABSTRACT

Osteoporosis and bone fractures are frequently overlooked complications of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer.

Several therapies commonly used in the treatment of prostate cancers, particularly in androgen deprivation therapy for prostate cancer, are associated with significant bone loss and with an increase in fracture risk. The use of bisphosphonates seems to attenuate bone loss, although the long-term impact remains unclear because of insufficient follow-up. Several agents, such as denosumab and toremifene, have shown to be promising in reducing fracture risk in these patients. Adjuvant endocrine therapy with androgen deprivation can be considered a risk factor for the development of osteopenia, osteoporosis, and bone fracture, which can be mitigated by appropriate bisphosphonate therapy. Clear identification of risk factors for osteoporosis in individual patients could help in decision-making about whether to initiate treatment with bisphosphonates in patients under androgen deprivation therapy. Patients need to be educated about this risk and other measures to avoid this complication, including lifestyle modifications that may benefit their general and bone health. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 225-234, 2011**

No financial conflicts of interest exist.

**Key words:** prostate cancer, treatment of androgen deprivation, osteoporosis

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata en el hombre es el cáncer más común y es la 2ª causa de muerte<sup>(1)</sup>. Los pacientes con esta patología reciben frecuentemente tratamientos antihormonales con el objetivo de disminuir la progresión de la enfermedad o prevenir su recurrencia. El tratamiento de privación androgénica (TDA) está indicado para la prevención de recurrencia en la enfermedad metastásica y no metastásica. El uso del TDA para el cáncer de próstata localizado ha incrementado de un 3,7 % en 1991 a 30,9 % en 1999.

La supervivencia de los hombres con cáncer de próstata no metastásico tratados con tratamientos antihormonales es prolongada (media de supervivencia mayor a 7 años)<sup>(2)</sup>, por lo cual la pérdida de masa ósea inducida por el TDA es una importante preocupación clínica en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible que reciben este tratamiento por largo tiempo.

El TDA se logró inicialmente a través de la orquidectomía, con o sin antiandrógeno no esteroideo. Más recientemente, la castración médica con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (a-LHRH), con o sin antiandrógenos, es el enfoque preferido. La reducción de la testosterona a niveles de castración tiene un impacto significativo sobre la salud ósea, en parte debido a la reducción de estrógenos provenientes de la aromatización periférica de la testosterona. Los estrógenos son esenciales en el hombre normal para mantener la masa ósea, inhibiendo la resorción y promoviendo su formación<sup>(3,4)</sup>. Asimismo, los niveles bajos se asocian con la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) y riesgo de fracturas<sup>(5-7)</sup>.

Por lo tanto, el TDA en última instancia, acelera la pérdida ósea más allá de los niveles observados con el envejecimiento (1-2 % por año)<sup>(8,9)</sup>. Ésto es especialmente preocupante pues los pacientes con cáncer de próstata generalmente tienen una DMO baja incluso antes de recibir TDA, ya sea por la edad o por la presencia de comorbilidades<sup>(10)</sup>. En un estudio realizado en 174 hombres con cáncer avanzado de próstata se encontró que, previo al inicio del TDA, el 42 % presentaban osteoporosis en comparación con el 27 % de los controles de edad similar (n = 106; p = 0,022)<sup>(11)</sup>.

## PÉRDIDA ÓSEA ASOCIADOS CON EL TDA EN CÁNCER DE PRÓSTATA TEMPRANO

### Densidad mineral ósea

Varios estudios observacionales han investigado la pérdida de masa ósea y la tasa de fractura relacionada con el TDA en el cáncer de próstata precoz (tabla 1)<sup>(12-24)</sup> y (Tabla 2)<sup>(26-42)</sup>.

Los estudios transversales muestran que el TDA en los pacientes con cáncer de próstata se asocia a un descenso significativo de la DMO. Un estudio retrospectivo realizado en 390 pacientes con cáncer de próstata no metastásico encontró que el porcentaje de pacientes con DMO normal disminuyó progresivamente con el aumento de la duración del TDA, de un 20 % aproximadamente en los pacientes vírgenes de TDA a un 0 % después de 10 años de TDA<sup>(45)</sup>.

Del mismo modo, en un estudio prospectivo en el cual se compararon pacientes que recibieron TDA durante 12 meses (n: 53) con un grupo control de edades similares y vírgenes de TDA, se encontró en los primeros un porcentaje significativamente menor de pacientes con DMO normal versus los que no lo recibían (13 % vs. 28 %, respectivamente, p 0,035)<sup>(46)</sup>. Otros estudios de cohorte confirman asimismo la progresiva reducción de la DMO con la mayor duración de TDA<sup>(44,47-49)</sup>.

Los trabajos prospectivos longitudinales han reportado después del primer año de tratamiento desde cambios no significativos a descenso del 4,8 % y 3,8 % en la DMO de columna vertebral y cadera total respectivamente (Tabla 1)<sup>(12-24)</sup>. La pérdida de la DMO con TDA fue en general significativamente mayor en comparación con los pacientes con cáncer de próstata vírgenes de TDA o controles sanos<sup>(13,15,16,21)</sup>. La mayoría de los estudios longitudinales informan pérdida progresiva y en grado variable de la DMO<sup>(14,18,19,22,23)</sup>, y pocos estudios sugieren estabilización de la pérdida ósea después del primer año de tratamiento<sup>(12,13)</sup>. Un estudio reciente con a-LHRH mostró una pérdida significativa y progresiva de la DMO<sup>(25)</sup>.

Entre los estudios de cohorte prospectivos que han evaluado la pérdida ósea relacionada con la TDA, solo unos pocos han seguido a pacientes durante al menos 2 años después del inicio de la misma<sup>(18,19,22)</sup>.

La bicalutamida, un agente autorizado para el tratamiento del cáncer de próstata, es un antiinflamatorio no esteroide antiandrogénico. Se une a los receptores de andrógenos en los tejidos diana,

**TABLA 1.** Cambios de la DMO durante el TDA en cáncer de próstata temprano.

Estudio	Tipo	Tratamiento (n)	Cambio DMO	
			Columna	Cadera
Morote 2006 <sup>(12)</sup>	TCP	LHRH (20) vs. no TDA (NR)	-6,2 % vs. NR; P=NR.&	-7,1 % (TW) vs. NR; P=NR&
Greenspan 2005 <sup>(13)</sup>	TCP	TDA aguda(26) vs. TDA crónica(32) vs. no TDA (60) vs. CS.(35)	-4,0 % vs. NS vs. pequeño incremento vs. NS; P<0,05*	-2,5 % vs. NS vs. pequeño incremento vs NS; P<0,05*
Sieber 2004 <sup>(14)</sup>	TRC	LHRH (6) vs. bicalutamide (24)	-5,4 % vs. +2,4 %; P<0,001&	-4,4 % vs. +1,1 %; P < 0,001 <sup>8</sup>
Smith 2004 <sup>(15)</sup>	TRC	LHRH (26) vs. bicalutamide (25)	-2,5 % vs. +2,5 %; P<0,001*	-1,4 % vs. +1,1%; P=0,003*
Bergström 2004 <sup>(16)</sup>	TCP	OQ (n=12) vs. LHRH (9) vs. CS (10)	NR	-4,5% (CF) P< 0,007 vs. (CS) vs. NS (CF) vs. NS (CF)*
Higano 2004 <sup>(17)</sup>	TCP	BAC-intermitente (17)	-4,5 %*	-2,5 %*
Miyaji 2004 <sup>(18)</sup>	TCP	LHRH (27)	-3,0 %&	NR
Preston 2002 <sup>(19)</sup>	TCP	TDA (23) vs. CS (30)	NS vs. NS&	-1,9 % vs. +0,6 %; P<0,002&
Berruti 2002 <sup>(20)</sup>	TCP	LHRH (35)	-2,3 %*	-0,6 %*
Mittan 2002 <sup>(21)</sup>	TCP	BAC (15) vs. CS (13)	-2,8 vs. NS*	-2,3 % vs. NS; P<0,001*
Daniell 2000 <sup>(22)</sup>	TCP	OQ (10) vs. LHRH/BAC (16) vs. CS (12)	NR&	-7,6 % vs. -6,5 % vs. NS; P=NR&
Maillefert 1999 <sup>(23)</sup>	TCP	LHRH (9)	NS&	-6,6 % (CF) P=0,028&
Eriksson 1995 <sup>(24)</sup>	TCP	OQ (11) vs. E (16)	NR	NS. (CF) vs. NS. (CF)*

Abreviaturas: DMO, Densidad mineral ósea; TDA, tratamiento de privación androgénica; LHRH, análogos de hormona liberadora de gonadotropinas; E, estrógenos NS, cambio no significativo del basal; NR, no reportado; TRC, trial randomizado controlado; TCP, Trial Cohorte Prospectivo; CF, cuello femoral; TW, Triángulo de Ward; BAC, bloqueo androgénico combinado; OQ, Orquidectomía; CS, Controles sanos. Cambio: \*al año, & 2 años

**TABLA 2.** Fracturas durante el TDA en cáncer de próstata temprano

Estudio	Tratamiento (N° pacientes)	Seguimiento	Tasa de Fracturas	Riesgo de Fracturas
Alibhai 2009 <sup>(26)</sup>	>66 años, TDA u OQ (19079) vs. no TDA (19079)	78 m.	9,0 % vs. 5,9 % P<0,0001	RR 1,65; P<0,0001
Abrahamsen 2007 <sup>(27)</sup>	>50 años con fracturas (15716 vs. CS (47149)	NA	NR	1,7 (OR); P<0,01
Krupskil 2007 <sup>(28)</sup>	TDA (3055) vs. no TDA (5522)	36 m.	18,7 % vs. 14,6 %; P<0,001	1,26 (OR); P= 0,01
Malcolm 2007 <sup>(29)</sup>	TD (395)	66,1 m.	7 %	NR
Smith 2006 <sup>(30)</sup>	LHRH (3779) vs. no TDA (8341)	22,1 vs. 20,5 m.	7,91 vs. 6,55 por 100 personas-año; P<0,001	1,21 (RR); P<0,001
Wilcox 2006 <sup>(31)</sup>	LHRH/BAC (174)	21 m.	14 %	NR
Shahinian 2005 <sup>(32)</sup>	LHRH/OQ vs. no TDA (50613)	5,1 a.	19,4 % vs. 12,6 %; P<0,001	NR
Smith 2005 <sup>(33)</sup>	LHRH (3887) vs. no TDA (7774)	4,7 vs. 5,4 a.	7,88 vs. 6,51 por 100 personas-año; hp<0,001	1,21 (RR); P<0,001
López 2005 <sup>(34)</sup>	LHRH/BAC (288) vs. no TDA (300)	48 vs. 68 m.	1,9 vs. 0,5 por 100 personas-año; P<0,001	3,6 (RR); P=0,001
Krupski 2004 <sup>(35)</sup>	TDA-prolongada (716) vs. TDA-corta (410)	7 a.	46 % vs. 41 %; P=NR	NR
Dickman 2004 <sup>(36)</sup>	OQ (17731) vs. no OQ (43230) vs. C (362354)	10 a. *	12 % (CF) vs. NR (CF) vs. 5 % (CF); P=NR	2,11 (RR) (CF) vs. 1,35 (RR) (CF) vs. 1,0; P= NR
Diamond 2004 <sup>(37)</sup>	LHRH /BAC (n= 87)	39,6 m. &	13 %	NR
Melton 2003 <sup>(38)</sup>	OQ (n=429)	3,5 a.	NR	3,50 (TIE)
Oefelein 2001 <sup>(39)</sup>	LHRH/BAC (n=181)	47 m.	5 %	NR
Hatano 2000 <sup>(40)</sup>	LHRH (n= 218)	28 m.	6 %	NR
Townsend 1997 <sup>(41)</sup>	LHRH (n=224)	22,2 m.	5 %	NR
Daniell 1997 <sup>(42)</sup>	OQ (n=17) vs. C (n= 23)	65,2 vs. 60,3 m.	13,6 % vs. 1,1 %; P< 0,001	NR

Abreviaturas: TDA, Tratamiento de privación androgénica; NR, no reportado; OR, odds ratio; LHRH, análogos de hormona liberadora de gonadotropinas; BAC, Bloqueo androgénico combinado; OQ, Orquidectomía; RR, riesgo relativo; CF, cuello de fémur; TIE, tasa de incidencia estandarizada; C, Controles; CS, Controles sanos; m, meses, a, años.\* después del diagnóstico, & después del tratamiento.

inhibiendo competitivamente el efecto de los andrógenos y producen aumento de la concentración sérica de estradiol. En un estudio realizado a 12 meses en el cual se comparó el efecto del leuprolide versus bicalutamida (150 mg diarios) en 52 hombres con cáncer de próstata sin metástasis mostró que la bicalutamida aumentó la densidad ósea en raquis (bicalutamida +2,5 %, leuprolide -2,5 %;  $p < 0,001$ ). Con bicalutamida también observaron disminución de la masa grasa, fatiga, pérdida de la libido y sofocos en comparación con leuprolide y mayor frecuencia de mastalgia y ginecomastia<sup>(15)</sup>. Finalmente, un estudio reciente prospectivo cuya población incluye a 253 pacientes con cáncer de próstata con osteoporosis mostró que el tratamiento con bicalutamida mantiene DMO durante 6 años<sup>(25)</sup>.

## RIESGO DE FRACTURA

La prevención de las fracturas sigue siendo el objetivo clínico más importante relacionado con la pérdida de masa ósea asociada al TDA. Por otra parte, la fractura es un predictor negativo independiente de sobrevida en pacientes con carcinoma de próstata<sup>(39)</sup>. Aún no hay datos prospectivos sobre el impacto de TDA en la tasa de fracturas, sin embargo, varios análisis retrospectivos proporcionan evidencia de incremento del riesgo de fractura.

En un estudio de cohorte con una media de seguimiento de 6,47 años, la TDA se asoció a un mayor riesgo de fractura por fragilidad (RR, 1,65; 95 % CI, 1,53 a 1,77), observándose ya a partir de los 6 meses de TDA<sup>(26)</sup>.

Otro importante estudio (15716 hombres con fracturas y 47.149 controles del mismo país), el cáncer de próstata se asoció con mayor riesgo de fractura (odds ratio [OR] 1,8; 95 % IC: 1,6 a 2,1), siendo el riesgo mayor para la fractura de cadera (OR=3,7, IC 95 %: 3,1 a 4,4)<sup>(27)</sup>. Sin embargo, no se asoció a un aumento del riesgo de fracturas vertebrales, probablemente debido a la falta de evaluación radiológica sistemática de la columna vertebral. Cuando se ajustó para el antecedente de cáncer de próstata, edad, y antecedente de fractura, el aumento del riesgo se observó tanto para los usuarios de a-LHRH, con o sin antiandrógenos no esteroideos (OR=1,7, IC 95 %: 1,2 a 2,5;  $p = 0,01$ ), como para la orquidectomía (OR=1,7, IC 95 %: 1,2 a 2,4;  $p = 0,01$ ). Varios estudios de cohorte han observado un aumento del riesgo de fractura entre los hombres tratados con TDA.

En una revisión retrospectiva de los 50.613 hombres con diagnóstico de cáncer de próstata, el 19,4 % de los que recibieron TDA presentaron al menos una fractura, en comparación con el 12,6 % de los que no recibieron dicho tratamiento ( $p < 0,001$ ) luego de cinco años de iniciado el tratamiento. La duración del tratamiento fue un predictor independiente para el riesgo de fractura. Los hombres que recibieron 9 o más dosis de a-LHRH en el año posterior al diagnóstico y los hombres que habían sido sometidos a orquidectomía tenían un riesgo relativo de fractura de 1,45 (IC 95%: 1,36 a 1,56)<sup>(32)</sup>.

En una pequeña revisión de 8.577 hombres con cáncer de próstata también se encontró que los pacientes tratados con TDA tuvieron una tasa significativamente mayor de fractura después de 3 años de seguimiento versus aquellos que no habían sido tratados con TDA (18,7 % vs. 14,6 %, respectivamente,  $p < 0,001$ )<sup>(28)</sup>.

Dos análisis adicionales de bases de datos han reportado aumento del riesgo de fracturas asociadas con la terapia con a-LHRH. El análisis de 12.120 hombres con cáncer de próstata reportó una tasa de fractura para los pacientes tratados con a-LHRH versus los controles que nunca recibieron TDA de 7,91 y 6,55 por 100 personas-año, respectivamente ( $P < 0,001$ )<sup>(30)</sup>. Un análisis de los datos del Medicare sobre 10.617 hombres, informaron resultados similares, los hombres que recibieron a-LHRH, en comparación con los controles presentaron un riesgo mayor de fracturas (7,88 y 6,51 por 100 personas-año, respectivamente;  $p < 0,001$ ), con una relación significativa entre la duración del tratamiento y el riesgo de fracturas<sup>(33)</sup>. Dickman y col. estudiaron 18.000 personas tratadas por cáncer de próstata con orquidectomía bilateral en comparación con 360.000 controles sanos; la tasa de fractura en cuello de fémur a los 10 años fue de 12 % y 5 % respectivamente<sup>(36)</sup>.

Estudios de cohortes más pequeños confirman el aumento del riesgo de fractura con el uso de a-LHRH con o sin antiandrógenos<sup>(29,31,34,38,40)</sup> por orquidectomía<sup>(36,38,42)</sup> y con la mayor duración del tratamiento<sup>(35,37,39)</sup>.

En un reciente metaanálisis que incluyó treinta y dos artículos (116911 participantes) concluyó que los pacientes con cáncer de próstata y TDA tenían mayor riesgo de osteoporosis (RR, 1,30;  $p < 0,00001$ ) y mayor riesgo de fracturas (RR, 1,17;  $p < 0,00001$ ) en comparación con los pacientes sin TDA<sup>(43)</sup>.

Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones pues las fracturas no fueron catalogadas en todos los casos como fracturas por fragilidad o patológicas, y no se realizó el análisis en función de la DMO.

## TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS ASOCIADA AL TDA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

### Bifosfonatos

Varios estudios randomizados controlados han evaluado la eficacia de los bifosfonatos para evitar la pérdida de la masa ósea inducida por el TDA en hombres con cáncer de próstata (Tabla 3)<sup>(50-61)</sup>. Todos muestran de manera consistente su efecto protector sobre la pérdida de la masa ósea luego de un año de tratamiento. Los más frecuentemente evaluados en el cáncer de próstata son los bifosfonatos por vía intravenosa.

Con el ácido zoledrónico (administrado en una dosis de 4 mg cada 3 meses durante 1 año), en varios estudios randomizados y controlados se observó un aumento significativo de la DMO del 3,3 % al 5,6 % en la columna lumbar y del 0,7 % al 1,6 % en cadera total en los pacientes que recibieron el bifosfonato, independientemente de si al inicio de la investigación ya estaban con TDA<sup>(51,54-55)</sup> o lo iniciaban al mismo tiempo<sup>(52,59)</sup>.

En ensayos más pequeños también se observó que el pamidronato en dosis de 60 mg cada 3 meses, incrementó la DMO en relación al grupo control<sup>(60-61)</sup>.

Otro bifosfonato como el alendronato en dosis de 70 mg. semanales por vía oral, mostró luego de un año de tratamiento un incremento significativo de la masa ósea en columna y cuello de fémur de 3,7 % y 1,7 % respectivamente, en relación a la pérdida observada en el grupo placebo<sup>(53)</sup>. En el trabajo de Planas y col. en el que fueron seleccionados 61 pacientes con cáncer de próstata tratados con TDA, 31 fueron tratados con alendronato 70 mg. una vez por semana y 30 pacientes formaron el grupo control. El grupo con alendronato en relación al grupo control tuvo un aumento significativo de la densidad ósea al año de tratamiento, en columna lumbar [ $0,05 \pm 0,07$  versus  $0,01 + 0,10$  ( $P = 0,001$ )], en cuello femoral [ $0,01 \pm 0,04$  versus  $-0,002 \pm 0,03$  ( $P = 0,04$ )] y en cadera total [ $0,01 \pm 0,04$  versus  $-0,01 \pm 0,02$  g/cm<sup>2</sup> ( $P = 0,001$ )]<sup>(50)</sup>.

El neridronato intramuscular 25 mg mensual previno asimismo la pérdida de masa ósea al año de tratamiento en relación al grupo control<sup>(57,58)</sup>.

El risedronato también fue valorado en dos pequeños estudios, sesenta y un pacientes con cáncer de próstata con una edad media  $79 \pm 6$  años que había recibido TDA fueron tratados con 2,5 mg de risedronato diario durante seis meses. La DMO permaneció estable en el cuello femoral y radio

**TABLA 3.** Bifosfonatos en la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata con TDA

Estudio	Tratamiento (n)	Duración TDA (meses)	Cambio DMO al 1° año	
			Columna	Cadera
Planas 2009 <sup>(50)</sup>	Alendronato (61) vs. placebo (30)	> 12	+4,7 % vs. +1,0 %; P<0,001	+2,7 vs. %; CNSB; P:<0,03
Israeli 2007 <sup>(51)</sup>	Zoledronato (76) vs. placebo (91)	> 12	+4,7 % vs. -2,0 %; P<0,001	+1,6 % vs. -2,1 %; P:<0,001
Casey 2007 <sup>(52)</sup>	Zoledronato vs. nada (140)	0	+3,3 % vs. -1,5 %; P<0,001	+1,8 vs. -1,7; P:<0,0001
Greenspan 2007 <sup>(53)</sup>	Alendronato (56) vs. placebo (56)	13 vs. 15	+3,7 % vs. -1,4 %; P<0,001	+0,7 % vs. -0,7; P:<0,002
Michaelson 2007 <sup>(54)</sup>	Zoledronato (22) vs. placebo (22)	21 vs. 12	+4,0 % vs. -3,1 %; P<0,001	-0,7 % vs. -1,9 %; P:0,004
Ryan 2007 <sup>(55)</sup>	Zoledronato (14) vs. placebo (14)	> 12	+4,9 % vs. CNSB; P<0,001	CNSC vs. -3,2 %; P:0,001*
Ryan 2006 <sup>(56)</sup>	Zoledronato (41) Vs. placebo (43)	> 12	+4,6 % vs. -2,1 %; P<0,001	+1,4 % vs. -2,4 %; P<0,001
Magno 2005 <sup>(57)</sup>	BAC + Neridronato (30) vs. bicalutamide + neridronate vs. bicalutamide (30)	0	CNSB vs. -4,9 %, P<0,05;+ 2,5 % vs. CNSB, P<0,05	CNSB vs. -1,9 %, P<0,05; + 1,6 vs. CNSB, P<0,05
Morabito 2004 <sup>(57)</sup>	Neridronato (24) vs. nada (24)	0	CNSB vs. -4,9 %; P<0,05	CNSB vs. -1,9 %; P< 0,05
Smith 2003 <sup>(58)</sup>	Zoledronato (35) vs. placebo (34)	0	+5,6 % vs. -2,2 %; P<0,001	+1,1 % vs. -2,8 %; P< 0,001
Smith 2001 <sup>(60)</sup>	Pamidronato vs. nada (41)	0	CNSB vs. -3,3 %; P<0,001	CNSB vs. -1,8 %; P:0,005
Diamond 2001 <sup>(61)</sup>	Pamidronato vs. placebo (18)	> 6	+7,8 % vs. -5,7 %; P<0,001	+2,0 % vs. -2,3 %; P<0,001*

Abreviaturas: TDA, tratamiento de deprivación androgénica; DMO, densidad mineral ósea; NR, no reportado; CNSB, cambio no significativo del basal; CF, cuello femoral; BAC, bloqueo androgénico combinado. \* Cuello de fémur.

durante el tratamiento, mientras que en columna lumbar mostró un aumento significativo de  $1069 \pm 488 \text{ mg/cm}^2$  a  $1112 \pm 497 \text{ mg/cm}^2$  ( $P < 0,001$ ), que representa una ganancia de  $4,9 \pm 8,9 \%$ <sup>(62)</sup>. En otro estudio en pacientes japoneses tratados con TDA por más de 6 meses el porcentaje de cambios de la DMO de los grupos risedronato y control fue  $+2,6 \pm 4,5 \%$  y  $-2,8 \pm 2,6 \%$  después de un año, respectivamente ( $P = ,0001$ )<sup>(63)</sup>.

Estos estudios proporcionan evidencias claras sobre el efecto protector de los bifosfonatos deteniendo la pérdida ósea asociada con TDA, aunque datos a largo plazo sobre el efecto antifractura no están aún disponibles.

### Nuevos agentes

Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (SERM).

El raloxifeno, un agente aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas, ha demostrado ser útil para evitar la pérdida de hueso asociada a TDA en hombres con cáncer de próstata. Smith y col. estudiaron 48 hombres con cáncer de próstata no metastático que estaban recibiendo TDA. Los sujetos tenían una media de edad de 70 años y fueron asignados al azar para recibir raloxifeno o TDA sola. El raloxifeno se asoció con DMO significativamente mayor en cadera total y trocánter ( $p < 001$  en ambos sitios) en comparación con el grupo de TDA sola<sup>(64)</sup>.

El Citrato de toremifene, un SERM de segunda generación, también puede ser un agente relevante en la prevención de la pérdida ósea en hombres mayores bajo TDA por cáncer de próstata. Toremifene parece imitar los efectos del tamoxifeno en el hueso. El efecto sobre la densidad ósea del citrato de toremifene, fue probado en un estudio placebo control, de prevención de fractura en fase III que incluyó 1.389 sujetos de 50 años o mayores, recibiendo TDA y con riesgo alto de fracturas (edad de 70 años o densidad ósea baja). Se les asignó al azar 80 mg diarios de toremifene por vía oral o placebo durante dos años. Los hombres tratados con toremifene experimentaron significativamente menor número de fracturas vertebrales nuevas que los asignados al placebo (2,5 versus 4,9 %; RR 0,50,  $p < 0,05$ ). En comparación con el grupo placebo, el grupo con toremifene presentó significativamente mayor densidad ósea en columna lumbar y cadera (2 y 1,6 % respectivamente)<sup>(65)</sup>. En un estudio más reciente doble ciego, place-

bo control en fase III, 646 hombres bajo TDA fueron asignados a toremifene (80 mg por vía oral diariamente) y 638 fueron asignados a placebo, durante 2 años. La incidencia a 2 años de nuevas fracturas vertebrales fue del 4,9 % en el grupo placebo versus 2,5 % en el grupo toremifene, con una reducción significativa de riesgo relativo del 50 % (IC 95 %: -1,5 a 75,0;  $p = 0,05$ ). El toremifene aumentó significativamente la densidad mineral ósea en la columna lumbar, cuello de fémur y cadera versus placebo ( $p < 0,0001$  para todas las comparaciones)<sup>(66)</sup>.

Toremifene también disminuyó significativamente las lipoproteínas de baja densidad, los triglicéridos, aumentó las lipoproteínas de alta densidad y redujo la mastalgia. Además, redujo la frecuencia de las oleadas de calor<sup>(67,68)</sup>.

**Denosumab:** un anticuerpo monoclonal completamente humano cuyo blanco específico es el RANKL (receptor activator of nuclear factor k-B ligand).

El protocolo de Amgen 138 reclutó 1468 hombres con cáncer de próstata con TDA y riesgo elevado de fractura (edad 70 años, historia de fracturas osteoporóticas o densidad ósea baja). Éstos fueron asignados al azar a 3 años de denosumab (60 mg por vía subcutánea cada 6 meses) o placebo. La DMO a los 24 meses aumentó significativamente en la columna lumbar (6,7 %; IC 95 %, 6,2-7.1), cadera total (4,8 %; IC 95 %, 4,4-5,1) y en radio 33 % (5,5 %; IC 95 % 4,5-6,6). El denosumab a los 3 años redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en un 62 % ( $p = 0,006$ ), fracturas en algún sitio en un 28 % ( $p = 0,10$ ) y de fracturas múltiples en un 72 % ( $p = 0,006$ ). Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos<sup>(69)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Jemal A, Siegel R, Ward E, y col.:** Cancer statistics. CA Cancer J Clin 57: 43-66,2007.
2. **Antonarakis ES, Blackford AL, Garrett-Mayer E, y col.:** Survival in men with nonmetastatic prostate cancer treated with hormone therapy: A quantitative systematic review. J Clin Oncol 25:4998-5008, 2007.
3. **Pfeilschifter J, Diel IJ.** Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management J Clin Oncol 18:1570-1593,2000.
4. **Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA y col.:** Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. J Clin Endocrinol Metab 88:204-210,2003.
5. **Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, y col.:** Sex steroids and bone mass in older men: Positive associa-

- tions with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 100: 1755-1759,1997.
6. **Greendale GA, 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* 12:1833-1843,1997.
  7. **Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, y col.:** 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* 83:2266-2274,1998.
  8. **Maxwell C, Viale PH.** Cancer treatment-induced bone loss in patients with breast or prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 32:589-603,2005.
  9. **Hofbauer LC, Khosla S.** Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur J Endocrinol* 140:271-286,1999.
  10. **Diamond TH, Higano CS, Smith MR, y col.:** Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 100:892-899,2004.
  11. **Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, y col.:** 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.
  12. **Morote J, Orsola A, Abascal JM, y col.:** Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol* 175:1679-1683,2006.
  13. **Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, y col.:** Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6410-6417,2005.
  14. **Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, y col.:** Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 171:2272-2276,2004.
  15. **Smith MR, Goode M, Zietman AL, y col.:** Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: Effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 22:2546-2553,2004.
  16. **Bergström I, Gustafsson H, Sjöberg K, y col.:** Changes in bone mineral density differ between gonadotrophin-releasing hormone analogue and surgically castrated men with prostate cancer: A prospective, controlled, parallel-group study. *Scand J Urol Nephrol* 38:148-152,2004.
  17. **Higano C, Shields A, Wood N, y col.:** Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 64:1182-1186,2004.
  18. **Miyaji Y, Saika T, Yamamoto Y, y col.:** Effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism markers and bone mineral density in patients with prostate cancer. *Urology* 64:128-131,2004.
  19. **Preston DM, Torrens JI, Harding P, y col.:** Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 5:304-310,2002.
  20. **Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, y col.:** 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.
  21. **Mittan D, Lee S, Miller E, y col.:** Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3656-3661,2002.
  22. **Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, y col.:** Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 163:181-186,2000.
  23. **Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, y col.:** Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 161:1219-1222,1999.
  24. **Eriksson S, Eriksson A, Stege R, y col.:** Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 57:97-99,1995.
  25. **Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, y col.:** Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 104:800-5,2009.
  26. **Alibhai SMH, Duong-Hua M, Sutradhar R, y col.:** Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 27:3452-8,2009.
  27. **Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, y col.:** Fracture risk in Danish men with prostate cancer: A nationwide register study. *BJU Int* 100:749-754,2007.
  28. **Krupski TL, Foley KA, Baser O, y col.:** Health care cost associated with prostate cancer, androgen deprivation therapy and bone complications. *J Urol* 178:1423-1428,2007.
  29. **Malcolm JB, Derweesh IH, Kincaid MC, y col.:** Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 14:3551-3559,2007.
  30. **Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, y col.:** Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 175:136-139,2006.
  31. **Wilcox A, Carnes ML, Moon TD, y col.:** Androgen deprivation in veterans with prostate cancer: Implications for skeletal health. *Ann Pharmacother* 40:2107-2114,2006.
  32. **Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, y col.:** Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 352:154-164,2005.
  33. **Smith MR, Lee WC, Brandman J, y col.:** Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: A claims-based cohort study of men with non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 23:7897-7903,2005.
  34. **Lopez AM, Pena MA, Hernandez R, y col.:** Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int* 16:707-711,2005.

35. **Krupski TL, Smith MR, Lee WC, y col.:** Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 101:541-549,2004.
36. **Dickman PW, Adolfsson J, Astrom K, y col.:** Hip fractures in men with prostate cancer treated with orchiectomy. *J Urol* 172:2208-2212,2004.
37. **Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, y col.:** Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: Risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol* 172:529-532,2004.
38. **Melton LJ 3rd, Alothman KI, Khosla S, y col.:** Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 169:1747-1750,2003.
39. **Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, y col.:** Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: The clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 166:1724-1728,2001.
40. **Hatano T, Oishi Y, Furuta A, y col.:** Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 86:449-452,2000.
41. **Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, y col.:** Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer* 79:545-550,1997.
42. **Daniell HW:** Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 157:439-444,1997.
43. **Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, dos Reis RB, Pompeo AC, Del Giglio A.** A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol.* 19;10:9,2010.
44. **Morote J, Morin JP, Orsola A, y col.:** Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 69:500-504,2007.
45. **Morote J, Martinez E, Trilla E, y col.:** Osteoporosis during continuous androgen deprivation: Influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol* 44:661-665,2003.
46. **Stoch SA, Parker RA, Chen L, y col.:** Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2787-2791,2001.
47. **Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, y col.:** Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 57:127-132,2001.
48. **Ryan CW, Huo D, Stallings JW, y col.:** Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy. *Urology* 70:122-126,2007.
49. **Wei JT, Gross M, Jaffe CA, y col.:** Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology* 54:607-611,1999.
50. **Planas J, Trilla E, Raventos C, y col.:** Alendronate decreases the fracture risk in patients with prostate cancer on androgen-deprivation therapy and with severe osteopenia or osteoporosis. *BJU Int* 104:1637-1640,2009.
51. **Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, y col.:** The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 5:271-277,2007.
52. **Casey R:** Zoledronic acid reduces bone loss in men with prostate cancer receiving goserelin: 12-month results. Presented at the American Society of Clinical Oncology Prostate Cancer Symposium, Orlando, FL 22-24,2007.
53. **Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, y col.:** Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 146:416-424,2007.
54. **Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, y col.:** Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 25:1038-1042,2007.
55. **Ryan CW, Huo D, Bylow K, y col.:** Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int* 100:70-75,2007.
56. **Ryan CW, Huo D, Demers LM, y col.:** Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 176:972-978,2006.
57. **Magno C, Anastasi G, Morabito N, y col.:** Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: Early experience with neridronate. *Eur Urol* 47:575-580,2005.
58. **Morabito N, Gaudio A, Lasco A, y col.:** Neridronate prevents bone loss in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Bone Miner Res* 19:1766-1770,2004.
59. **Smith MR, Eastham J, Gleason DM, y col.:** 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.
60. **Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, y col.:** Pamidronate to prevent bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345:948-955,2001.
61. **Diamond TH, Winters J, Smith A, y col.:** 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.
62. **Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S, Kanbe N, Kitahara S, Yoshida K.** Preventive effect of risedronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol.* 14(12):1071-5,2007.
63. **Izumi K, Mizokami A, Sugimoto K, Narimoto K, Miwa S, Maeda Y, Kadono Y, Takashima M, Koh E, Namiki M.** Risedronate recovers bone loss in patients with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *Urology.* 73(6):1342-6,2009.

64. **Smith MR, Fallon MA, Lee H, y col.:** Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3841-6,2004.
65. **Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, y col.:** Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urol*. 179:152-155,2008.
66. **Smith MR, Morton RA, Barnette KG, y col.:** Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 184(4):1316-21,2010.
67. **Steiner MS, Patterson A, Israeli R, y col.:** Toremifene citrate versus placebo for treatment of bone loss and other complications of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 22(Suppl):4597,2004.
68. **Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, y col.:** Toremifene improves lipid profiles in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 26:1824-9,2008.
69. **Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, y col.:** Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 361:745-55,2009.

## APÉNDICE

### RECOMENDACIONES

En virtud de la prolongación de la supervivencia de los pacientes con estadio temprano de carcinoma de mama y de próstata es de suma importancia tomar en consideración la salud esquelética que puede verse afectada debido al tratamiento oncológico específico.

En este sentido han sido desarrolladas varias guías con recomendaciones para la detección y tratamiento de la pérdida de la masa ósea y fractura ósea relacionada con el cáncer, aunque no se llegó a consenso entre grupos<sup>(1-7)</sup>. La mayoría de éstas sugiere realizar medición de la densidad mineral ósea (DMO) basal y valoración de los factores de riesgo para fractura en toda mujer sometida a castración farmacológica o tratamiento con inhibidores de la aromatasa, así como en todos los hombres con carcinoma de próstata que comiencen terapia de deprivación androgénica.

En los casos de osteoporosis u osteopenia la DMO se repetirá a los 12-24 meses y en aquellos casos cuya DMO basal es normal algunos autores proponen repetirla cada 2-5 años según la presencia de otros factores de riesgo de fractura. En todos

los casos dicho estudio debe ser precedido de una radiografía simple de columna dorsal y lumbar.

Todas las normativas publicadas proponen, modificar factores dependientes del estilo de vida (actividad física, evitar el consumo de alcohol y tabaco), y asegurar una ingesta de calcio adecuada y vitamina D a fin de mantener niveles séricos de 25(OH) VD > 30 ng/ml.

El uso de bifosfonatos se recomienda en aquellos pacientes con que presenten valores de DMO T-score < -2,0 y/o antecedentes de fractura por fragilidad ósea. En los pacientes con osteopenia se recomienda considerar este tratamiento en el caso de existir algún factor de riesgo de fractura, si la tasa de pérdida ósea anual es mayor a 4-5 %, o bien si la DMO cae por debajo de T-score < 2.0.

Aunque los bifosfonatos son recomendados para la prevención primaria de fractura con un T-score < -1,5 en osteoporosis inducida por glucocorticoides, la evidencia actual es insuficiente para recomendar dicho corte para la osteoporosis inducida por tumores<sup>(8)</sup>.

Al momento no hay estudios suficientes que avalen esquemas de tratamiento con otras drogas en este grupo de pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Reginster JY, Rozenberg S, Kaufman JM.** Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club Osteoporosis Int.; 8(11): 1 439-50, 2007.
2. **Reid DM, Doughty J, Eastell R, y col.:** Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.*; 34(suppl 1): S3-S18, 2008.
3. **Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, Lipton A, Tubiana-Hulin M.** Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. 19(8): 1407-16, 2008.
4. **Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S; American Society of Clinical Oncology.** American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 21: 4042-57, 2003.
5. **Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, Lipton A, Tubiana-Hulin M.** Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. 19(8): 1407-16, 2008.

6. **Julie R. Gralow, J. Sybil Biermann, Azeez Farooki, Monica N. Fornier, Robert F. Gagel, Rashmi N. Kumar, Charles L. Shapiro, Andrew Shields, Matthew R. Smith, Sandy Srinivas and Catherine H. Van Poznak.** NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 7(suppl 3): S1-S32; 2009.
7. **Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD.** Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer whom are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust.* 21;194(6):301-6. 2011.
8. **Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV,** y col. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11, iii-iv, ix-xi: 1-231.