

Calidad de vida en pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata tratados con ácido zoledrónico

Quality of life in patients suffering from bone metastasis due to prostate cancer treated with zoledronic acid

Iván Ramón Concepción^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Jorge L. Soriano García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Dunia Morales Morgado¹ <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Mayté Lima Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Noyde Batista Albuérne¹ <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

Vilma Fleites Calvo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Masiel González Meisozo¹ <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Angela Rosa Gutiérrez Rojas¹ <https://orcid.org/0000-0002-0560-7448>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ivanramonc@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El ácido zoledrónico mejora la calidad de vida en pacientes con metástasis óseas por cáncer prostático.

Objetivo: Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud con el cuestionario EORTC QLQ-BM22 en pacientes con metástasis óseas por cáncer prostático tratados con ácido zoledrónico.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo-descriptivo de 71 pacientes con cáncer prostático metastásico a hueso tratados en el servicio de oncología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” con: edades 18-80 años, ECOG <3, expectativa de vida >6 meses, y seguimiento de al menos doce meses. Se administró ácido zoledrónico cada 21-28 días. Se aplicó la escala visual análoga y el módulo EORTC QLQ-BM22.

Resultados: Los pacientes tenían una mediana de 71 años de edad, Gleason ≥ 8 : en 57,7 % de los pacientes, PSA al diagnóstico ≥ 20 ng/mL: 70,4 %, ECOG 1: 67,6 %, y estadio IV como presentación inicial: 50,7 %. Metástasis óseas sin toma visceral: 84,5 %, en vértebras 36,6 %, <3 sitios 66,2 %, y metástasis óseas blásticas 60,6 %. Eventos esqueléticos relacionados previos al ácido zoledrónico 7,9 % (fractura), y posteriores, 5,6 % (radioterapia anti-álgica). A doce meses, acorde a la escala visual análoga, se alcanzó respuesta completa: 71 %, y parcial: 29 % ($p < 0,05$). Luego de la aplicación del módulo EORTC QLQ-BM22, se comprobó disminución significativa tanto en la escala de síntomas como en la funcional, independientemente de otros factores.

Conclusiones: Los tratamientos específicos para cáncer prostático combinado a zoledrónico mejoran significativamente el dolor y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con metástasis óseas.

Palabras clave: calidad de vida; ácido zoledrónico; metástasis óseas; cáncer de próstata.

ABSTRACT

Introduction: Zoledronic Acid improves the quality of life of patients suffering from prostate cancer.

Objectives: To assess the health-related quality of life using EORTC QLQ-BM22 questioner in patients suffering from prostate cancer, treated with zoledronic acid.

Method: A prospective-descriptive study was carried out in 71 patients suffering from prostate cancer involving bones, with ages ranging between 18 and 80 years, and who were treated in the oncology service at *Hermanos Ameijeiras* Hospital. The ECOG was less than 3, life expectancy > 6 months, and follow-up of at least twelve months. Zoledronic acid was administered every 21-28 days. The visual analog scale and EORTC QLQ-BM22 module were applied.

Results: The patients had median age of 71 years, Gleason \geq 8: in 57.7% of the patients, PSA at diagnosis \geq 20 ng / mL: 70.4%, ECOG 1: 67.6%, and stage IV as initial presentation: 50.7%. Bone metastases without visceral intake: 84.5%, in vertebrae 36.6%, <3 sites 66.2%, and blast bone metastases 60.6%. Skeletal events related to zoledronic acid before 7.9% (fracture), and after 5.6% (anti-allergic radiotherapy). At twelve months, according to the visual analog scale, a complete response was achieved, 71%, and a partial response, 29% ($p < 0.05$). After the application of EORTC QLQ-BM22 module, a significant decrease was found in both the symptom and functional scales, regardless of other factors.

Conclusions: Specific treatments for prostate cancer combined with zoledronic significantly improve pain and health-related quality of life in patients with bone metastases.

Keywords: quality of life; Zoledronic acid; bone metastases; prostate cancer.

Recibido: 07/06/2020

Aprobado: 28/07/2020

Introducción

El cáncer de próstata es el segundo en incidencia en el mundo para los hombres, y la quinta causa de muerte por cáncer con tasas altas en el Caribe.^(1,2) En Cuba constituye la segunda causa de muerte y de incidencia por cáncer.⁽³⁾ La localización en vértebras es la más común, por el rol de osteoblastos y osteoclastos en el microambiente óseo. La interacción de diferentes procesos que repercuten en las células del cáncer prostático y vías específicas RANK/RANKL/OPG facilita la progresión metastásica ósea. Similar a otros tipos de cáncer, este se puede diseminar hacia otros órganos, pero tiene una afinidad muy alta para la afectación ósea.^(4,5,6)

La combinación de diferentes factores tiene un impacto sobre la progresión y, por tanto, en la aparición de metástasis en un subgrupo de pacientes con factores de riesgo clínicos específicos: el corto tiempo para la duplicación del antígeno prostático específico (PSA, siglas en inglés) más el Gleason alto después de prostatectomía radical, así como, el corto intervalo para el fallo bioquímico después de las radiaciones ionizantes asociado al Gleason alto. Por lo propicio del cáncer prostático de diseminarse hacia el esqueleto, las deficiencias del diagnóstico convencional por imágenes, y el costo de tecnologías con más sensibilidad, se hace imprescindible la detección temprana del cáncer de próstata, la recurrencia bioquímica, y las metástasis óseas.^(7,8,9,10)

La terapia de privación androgénica, base del tratamiento para hombres con cáncer prostático, contribuye a la morbilidad esquelética, causando de 3 al 5 % anual en el decrecimiento de la densidad de mineral en el hueso. Por esta razón, pone a los hombres en alto riesgo para la osteoporosis y las fracturas inducidas por la hormonoterapia. También, los tratamientos dirigidos a las metástasis óseas se establecen para reducir o impedir la aparición de eventos esqueléticos relacionados (EER).^(11,12,13)

Los tratamientos paliativos con agentes que modifican el hueso, como bifosfonatos e inhibidores del activador de receptor de ligando (RANKL) son ampliamente utilizados. La terapia para evitar el riesgo de EER que se recomienda en las guías, con el uso de ácido zoledrónico (bifosfonato) o el denosumab, demostró similar eficacia en el cáncer prostático avanzado, en recaída, o resistente a la castración.^(12,13)

En la mayoría de los pacientes con metástasis óseas se utiliza el bloqueo androgénico total para el control del cáncer prostático, pero una proporción de ellos no reciben tratamiento para prevenir

EER, al mismo tiempo que no se realiza un adecuado manejo del dolor. Por lo que el conocimiento creciente de la prevención de estos para el manejo del dolor óseo, mejora la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Sin embargo, existen otros factores como la edad y la presencia de EER previos al tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), que pudieran incrementar las diferencias en los resultados.^(14,15,16)

La medición de los parámetros en el contexto de la CVRS del paciente con metástasis óseas por cáncer prostático permite obtener mayores ventajas del manejo de la enfermedad ósea y sus complicaciones. De ahí que este equipo de investigación utilizó como herramienta, el formulario EORTC QLQ-BM22, el cual se encuentra validado en idioma español, y es fácilmente reproducible. Por lo antes expuesto, el objetivo de esta investigación fue evaluar la calidad de vida relacionada con la salud con el cuestionario antes mencionado en pacientes con metástasis óseas por cáncer prostático tratados con ácido zoledrónico.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo-descriptivo de 71 pacientes tratados en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital “Hermanos Ameijeiras” (HHA), entre los años 2014 y 2015. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión, la confirmación histológica de cáncer prostático, presencia de metástasis óseas (corroboradas por imágenes), edades entre 18 años y 80 años, buen estado general (ECOG <3)*, expectativa de vida > 6 meses, función normal de órganos y médula ósea y que el paciente tuviera un seguimiento por consulta (de al menos 12 meses). Se identificaron la histología del carcinoma prostático, la clasificación de Gleason, el grado de diferenciación, el PSA, y estadio al diagnóstico, así como, los resultados de ultrasonido abdominal, gammagrafía ósea, tomografía abdominal y/o de tórax, survey óseo y resonancia magnética, según signos y síntomas del paciente.

Plan de tratamiento

Se realizaron los tratamientos para cáncer de próstata acorde a lo establecido en el Manual de Prácticas Médicas del HHA, mientras que para el bifosfonato, el tratamiento consistió en: ácido zoledrónico (4 mg) 1 bulbo diluido en 100 mL de solución salina (al 0,9 %), y administrado en no menos de 15 min en infusión intravenosa intermitente, cada tres a cuatro semanas hasta progresión de la enfermedad o deterioro del estado general del paciente, que impida la administración del producto.⁽¹⁷⁾

Métodos de evaluación

Se evaluó el dolor con la escala visual análoga (EVA) identificada con números del cero al 10 para clasificar la intensidad del dolor al iniciar el tratamiento, a los 3, 6, 9, y 12 meses. Se definió respuesta completa (RC) si el dolor desapareció, parcial (RP) si disminuyó y No Respuesta (NR) si continuó o aumentó.

La cirugía, la radioterapia (RT), la aparición de fractura patológica, compresión medular, e hipercalcemia se consideraron EER.

Se evaluó la CVRS con el cuestionario EORTC QLQ-BM22⁽¹⁸⁾ al iniciar el zoledrónico, y a los doce meses. Este cuestionario consta de 22 preguntas, que representan ocho acápites en escalas de síntomas: cinco, identifican los sitios dolorosos, y tres, describen las características del dolor; 14 acápites representan escalas funcionales: ocho, de las interferencias funcionales, y seis, se refieren a los aspectos psicosociales.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado usando el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva para el análisis de las características demográficas y médicas de los pacientes. Para la comparación de las medias se utilizó el test de comparación (Wilcoxon) para muestras relacionadas. En todas las pruebas se fijó un nivel de significación de 0,05, con un intervalo de confianza (IC) de 95 %.

Aspectos éticos

El presente estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de sus procedimientos. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, forman parte del Protocolo de Actuación Asistencial de atención a esta enfermedad, contenido en el *Manual de Prácticas Médicas*⁽¹⁷⁾ del hospital, con el consentimiento informado asistencial. Para la realización del cuestionario de la EORTC QLQ-BM22 y de la EVA se solicitó consentimiento informado específico. Se utilizó información de historias clínicas y en todo momento, se respetó la confidencialidad de los datos.

***Clasificación, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, por sus siglas en inglés)**

0. Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.
1. Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de naturaleza ligera o sedentaria.
2. Ambulatorio y capaz de realizar todos los cuidados personales, pero es incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Más de 50 % de las horas de vigilia.
3. Capacidad limitada solo al autocuidado, confinado a la cama o silla, más de 50 % de las horas de vigilia.
4. Completamente incapacitado. No puede llevar a cabo ninguna tarea de autocuidado. Totalmente confinado a la cama o silla.
5. Muerte.

Resultados

En el estudio se analizó la muestra de 71 pacientes con metástasis óseas por cáncer prostático que recibieron tratamiento con zoledrónico cada 21 o 28 días. 48 de ellos (67,6 %), habían realizado tratamiento previo con zoledrónico cada seis meses, o anual como profilaxis de los EER, después del inicio del bloqueo androgénico total.

En la muestra estudiada se observó una mediana de edad de 71 años, la diferenciación del adenocarcinoma dada por el Gleason ≥ 8 : en 57,7 % de los pacientes, PSA al debut ≥ 20 ng/mL: 70,4 %, ECOG-1 en 67,6 %, y estadio IV al debut, 50,7 %. En 36,6 % de los pacientes hubo afectación de vértebras, y con menos de 3 sitios comprometidos en 66,2 %. Se reportaron lesiones blásticas en 60,6 % de los pacientes del estudio (tabla 1).

Tabla 1 - Características de los pacientes y de la enfermedad al diagnóstico

Variables	Característica	Nº	%
Estrato de Edades	<70 años	31	43,7
	≥70 años	40	56,3
ECOG	0	20	28,2
	1	48	67,6
	2	3	4,2
Gleason	<8	30	42,3
	≥8	41	57,7
PSA	<20	21	29,6
	≥20	50	70,4
Clasificación del estadio*	IIB	9	12,7
	III	26	36,6
	IV	36	50,7
Respuesta a la hormonoterapia	CPRC	54	76,1
	CPHS	17	23,9

*Al diagnóstico de la enfermedad neoplásica.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group* (Clasificación ECOG, por sus siglas en inglés).

CPHS (Cáncer de próstata hormonosensible)

CPRC (Cáncer de próstata resistente a la castración).

Las metástasis óseas sin compromiso visceral representaron 84,5 %, mientras que 15,5 % restante tenían metástasis óseas más compromiso de alguna otra estructura u órgano. El 5,6 % de los pacientes tuvieron metástasis óseas y pulmonares (Fig. 1).

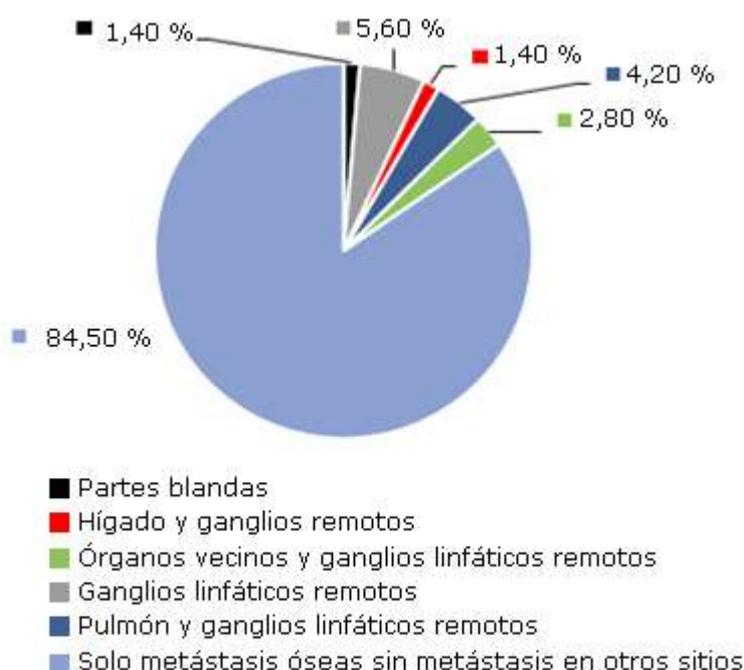


Fig. 1 - Sitios metastásicos en pacientes con lesiones óseas secundarias a cáncer de próstata.

Los EER previos al uso de zoledrónico fueron diagnosticados en 7,9 % (la fractura patológica fue el evento más frecuente), y los EER posteriores a la intervención en 5,6 %, con el uso de radiaciones ionizantes. Con respecto a los EER en los dos grupos de pacientes con metástasis óseas,

clasificados como hormono-sensibles y refractarios a castración según la respuesta a los tratamientos hormonales, se evidenció mayor beneficio clínico para la enfermedad hormonosensible con 54 pacientes (76,1 %), en la que solo 5 pacientes presentaron EER posteriores al uso del zoledrónico (solamente el uso de radiaciones ionizantes), al contrario del sub-grupo de pacientes hormonorefractarios que se observó en 17 pacientes (23,9 %), de los cuales 8 presentaron EER posteriores (uno de ellos con radiaciones ionizantes, y siete pacientes presentaron fractura patológica) (Fig. 2).

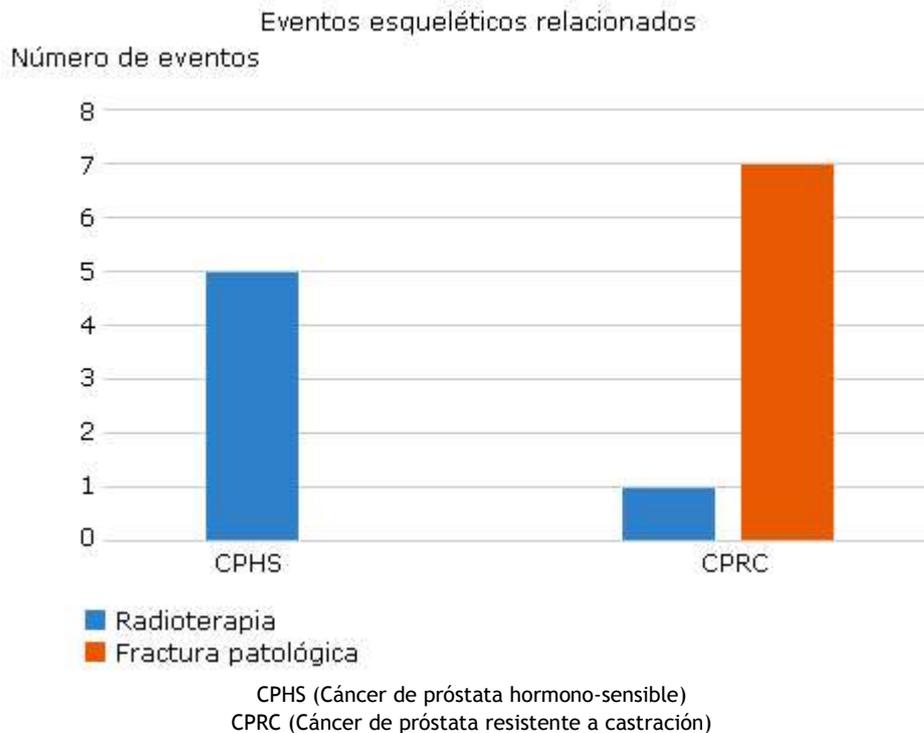


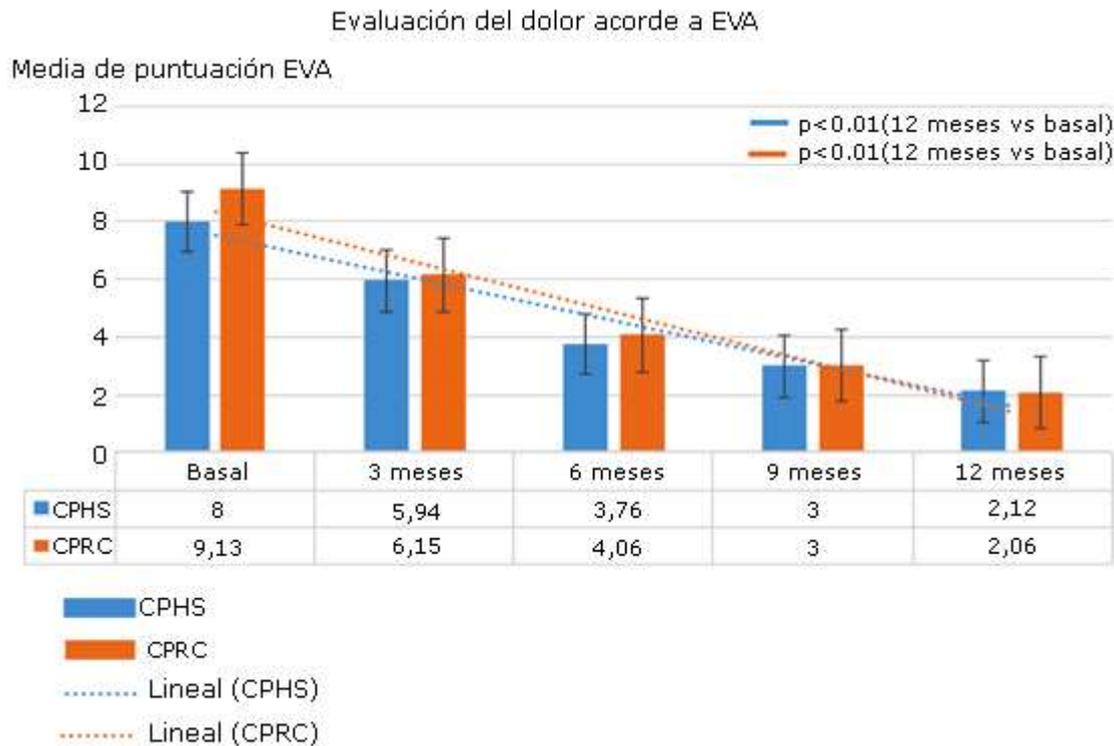
Fig. 2 - Relación entre la respuesta a los tratamientos hormonales y los eventos esqueléticos relacionados posteriores al uso de zoledrónico.

Cuando se analizó el efecto del zoledrónico sobre el dolor acorde a la escala visual analgésica, se obtuvo una media basal antes de la intervención con el bifosfonato de 8,86 (7,82; 9,89), y a los 12 meses el resultado de la media fue de 2,07 (0,49; 2,65), ($p < 0,01$). A los doce meses de tratamiento se clasificó con respuesta completa analgésica al 72,0 %, lo que representa una variación de 58 %, en relación al tercer mes (14,1 %), (tabla 2).

Tabla 2 - Evolución de la Escala Visual Analgésica y tasas de respuesta analgésica según tiempo de tratamiento con ácido zoledrónico

Tiempo al tratamiento	Mediana de puntuación Escala EVA (min; máx)	Media de Puntuación Escala EVA (IC 95 %)	Tasa de respuesta	
			Completa	Parcial
Basal	9 (8;10)	8,86 (7,82; 9,89)		
3 meses	6 (5;8)	6,10 (3,27; 8,92)	14,1	98,9
6 meses	4 (3;7)	3,99 (1,0;6,97)	27,6	72,4
9 meses	3 (2;5)	3,00 (0,03; 5,96)	48,3	51,7
12 meses	2 (0;3)	2,07 (0,85; 3,28)	72,0	28,0
		$p=0,01$		

Debe tenerse en cuenta en la comparación por subgrupos, que tanto los pacientes hormonossensibles como refractarios, presentaron una franca tendencia lineal al descenso de las medias de puntuación en la escala visual analgésica, y fueron estadísticamente significativas en comparación a la etapa basal, en todos los cortes realizados (a los 3, 6, 9 y 12 meses), según el test de wilcoxon ($p < 0,01$) (Fig. 3).



EVA: Escala Visual Analgésica
 CPHS: cáncer de próstata hormonossensible
 CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración

Fig. 3 - Evaluación del dolor según la Escala Visual Analgésica con el uso de ácido zoledrónico.

En cuanto a los resultados (fig. 4) después de aplicar la encuesta de calidad de vida EORTC QLQ-BM22, se observó dentro de la escala de síntomas que la subescala correspondiente encargada de medir los sitios dolorosos y las características del dolor, presentó una media basal de 3,56 (DS: 3,0; 4,0) y 3,73 (DS: 3,28; 4,0), respectivamente, antes del uso del AZ. A los doce meses la percepción en cuanto al número de sitios dolorosos y las características del dolor, disminuyeron la media de puntuación a 1,48 (DS: 0,37; 2,58), y 1,99 (DS: 1,04; 2,93), respectivamente ($p < 0,01$). Al analizar la repercusión de la enfermedad en los aspectos psicosociales dentro de los parámetros de la calidad de vida, hubo una reducción de poco más de 55 % de la media de puntuación en este ítem. Otro tanto se observa en la interferencia funcional, que mejoró en 1,5 veces, con respecto a la evaluación basal. En todos los dominios de la CVRS, a los doce meses, fueron estadísticamente significativos con respecto a las evaluaciones basales ($p < 0,01$).

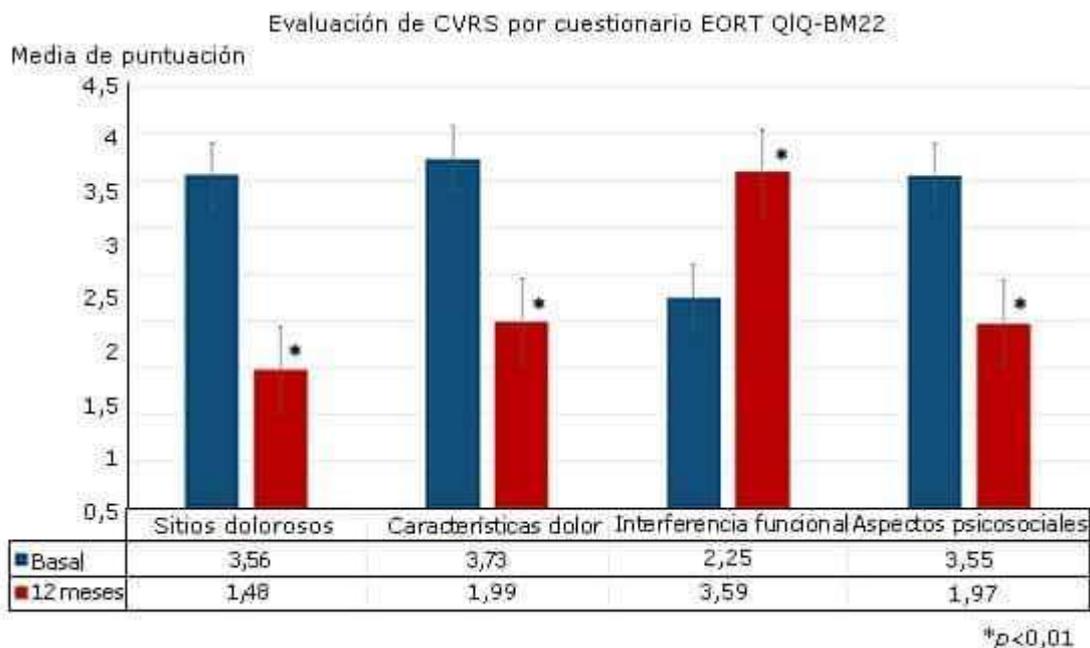


Fig. 4 - Evaluación de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante cuestionario EORTC QLQ-BM22 (Doce meses versus Basal).

Discusión

En la evolución del cáncer prostático temprano hasta su progresión pueden aparecer metástasis hacia otros órganos como el hígado, los pulmones y el cerebro, pero existe una alta incidencia para las metástasis óseas por encima del resto de los sitios de diseminación a distancia. El riesgo de enfermedad avanzada a pesar de los tratamientos, es un problema por el desarrollo del CPRC, con una alta prevalencia para las metástasis óseas.

La población de adultos mayores ha aumentado con una incidencia creciente del diagnóstico de cáncer prostático en los hombres, los cuales son más vulnerables al dolor y a los efectos secundarios bajo el tratamiento con opioides. La comparación de estudios aleatorizados sobre la eficacia de varias clases de bifosfonatos e inhibidores de RANKL, así como del tratamiento con Radio 223 en CPRC con metástasis óseas, permite valorar el efecto y jerarquizar las opciones con mayor beneficio en aliviar dolor, disminuir los EER, y mejorar la CVRS.^(18,19,20,21,22)

En el estudio se observaron más pacientes con edades por encima de los 70 años, con alguna afectación de su estado funcional, el dolor, y el diagnóstico en etapas avanzadas del cáncer prostático. Se apreció un mayor número con niveles elevados de PSA al momento del diagnóstico del cáncer prostático y el nivel de PSA disminuyó después del bloqueo hormonal, lo que aumentó la proporción de pacientes con CPHS.

Otros investigadores han reportado similares resultados a los encontrados en el presente estudio. Los efectos secundarios del tratamiento hormonal, la quimioterapia, y las radiaciones ionizantes, así como el uso de esteroides y opiáceos, se combinan y potencian la afectación de la CVRS del paciente con cáncer prostático. Además, se añade el diagnóstico en poblaciones de adultos mayores, con la asociación de enfermedades crónicas, entre ellas la obesidad, y trastornos metabólicos que empeoran la salud ósea.^(11,18,20)

La población estudiada presentó un incremento en el número de pacientes con metástasis óseas por cáncer prostático en tratamiento con bloqueo hormonal en el momento del corte evaluativo. Una parte de los pacientes recibió tratamiento con zoledrónico cada seis meses, o anual para prevenir los EER desde antes del diagnóstico de las metástasis óseas. Varios estudios han

demostrado que no existe un beneficio en términos de prevención de metástasis óseas por carcinomas prostático, aunque los pacientes puedan obtener una mejoría de los síntomas atribuibles a la deprivación hormonal.⁽²³⁾ Sin embargo, después del diagnóstico de estas metástasis, todos los pacientes presentaron alguna afectación de la CVRS, y más de 50 % de los pacientes experimentaron dolor óseo, como síntoma predominante. Un meta-análisis conducido por Vale y otros⁽²⁴⁾ demostró un incremento en la supervivencia de pacientes con cáncer prostático hormono-sensibles metastásico a hueso con la adición de bifosfonatos, aunque otro estudio Fase III (estudio ZAPCA), falló en demostrar un beneficio en términos de supervivencia, aunque generó nuevas hipótesis en las que el tratamiento combinado de bloqueo androgénico y zoledrónico podría retardar el desarrollo de resistencia a castración en el subgrupo de pacientes con niveles de PSA por debajo de 200 ng/mL.⁽²⁵⁾

Se reportó la coincidencia con las edades más avanzadas, y la clasificación de Gleason ≥ 8 en los pacientes en etapa IV al diagnóstico del cáncer prostático. Los pacientes con un cáncer prostático hormono-refractarios, tuvieron una repercusión clínica mayor, con una incidencia discretamente superior de más dolor, y puntuación en la escala visual analgésica, y mayor incidencia de EER antes del uso de AZ. Similar situación es encontrada por otros autores.^(9,16,18)

Se utilizó el cuestionario EORTC QLQ-BM22, con diferentes ítems que facilitan la evaluación bien definida de la afectación de la CVRS del paciente con metástasis óseas, atendiendo al dolor, la interferencia funcional, los aspectos psicosociales y su modificación después del tratamiento de las metástasis óseas.^(26,27)

Dentro de los antecedentes del tratamiento de las MO por CP y fundamentalmente en la enfermedad resistente a la terapia hormonal, se conoce el beneficio clínico de intervenciones como el uso del Samario 153 y el Estroncio 89 para aliviar el dolor. En este escenario se dieron evidencias sólidas del uso del AZ y el denosumab como terapias que también pueden disminuir la incidencia de EER, el dolor, y la mejoría de la CVRS por su acción sobre la actividad osteoclástica. Más recientemente, se utilizó el Radio-223 como un calcimimético, su diana es el osteoblasto, y tiene efecto sobre el dolor, y el aumento en la supervivencia de pacientes con MO por CPRC en combinación con otros fármacos como el AZ.^(26,28,29)

Un estudio incluyó a pacientes con metástasis óseas por cáncer prostático tratados con Sr89 y evaluó prospectivamente el dolor mediante la EVA. Los pacientes recibieron Sr89 y llevaron un seguimiento de doce meses. En todos los casos se sometieron a una evaluación del dolor y la CVRS antes del tratamiento con Sr89. La intensidad del dolor óseo se midió con una EVA, con la cual se constató la disminución significativa del dolor después de 3 meses de intervención.⁽²⁶⁾

El ensayo clínico con Sr89 evaluó la CVRS con el módulo EORTC QLQ-BM22 y reportó una mejoría en la escala de síntomas a partir de las características del dolor, y la afectación en la escala funcional disminuyó significativamente en sus dos subescalas (interferencia funcional y aspectos psicosociales) después de la terapia con el radionúclido, lo cual indicó una respuesta significativa en la evaluación posterior a la intervención mediante el cuestionario QLQ-BM22. Esta terapia con Sr89 aportó no solamente la reducción del dolor, sino que también cambió sus características a favor de la CVRS del paciente. En el mismo sentido, disminuyó la afectación en la esfera psicológica, social y funcional de esta población de pacientes según el reporte de los resultados publicados del ensayo clínico.⁽²⁶⁾

En otro estudio retrospectivo con pacientes que recibieron tratamiento para las metástasis óseas, se aplicó también la EVA para evaluar el dolor y el cuestionario EORTC QLQ-BM22 para evaluar la CVRS. En el mismo se encontró un puntaje de la EVA que disminuyó casi a la mitad desde el primer mes de tratamiento. Asimismo, la EVA, un año después, demostró un incremento del efecto sobre la reducción del dolor.⁽³⁰⁾

En cuanto a la evaluación de la CVRS, la subescala de sitio doloroso del QLQ- BM22 no presentó cambios importantes. La reducción significativa en las subescalas funcionales se observaron después del tratamiento. La interferencia funcional o llamada también repercusión funcional, se reduce significativamente durante los primeros seis a doce meses. En investigaciones con el empleo del Radio 223 en CPRC con metástasis óseas, la paliación del dolor de origen óseo no se

relacionó con un mejor estado psicológico en pacientes con cáncer prostático avanzado. La observación enfatiza el papel del aspecto psicológico en la evaluación de la CVRS.⁽²⁸⁾

La EVA en el estudio mostró la eficacia analgésica del zoledrónico, pues se observó reducción significativa del dolor desde los tres primeros meses de la administración del fármaco, con predominio de respuestas completas a partir de los nueve meses del tratamiento con el bifosfonato. En ese momento, ya se logró respuesta completa en la mitad de los pacientes. Este comportamiento ha sido demostrado en otros estudios previamente comentados en la presente discusión.^(9,12,13,14,21,22)

En la evaluación por medio de la encuesta EORTC QLQ-BM22, antes de la administración del zoledrónico, se observaron altos índices en las características del dolor y los sitios dolorosos, y en las afectaciones sobre la escala funcional fueron mayores, previo a la terapia con el bifosfonato. Sin embargo, al aplicar la encuesta a los doce meses de tratamiento, se comprobó disminución significativa tanto en la escala de síntomas como en la funcional de forma global, independientemente de la edad, el estadio, y los niveles de PSA al diagnóstico, así como del estado de la respuesta al tratamiento hormonal del carcinoma prostático.

La mayoría de los artículos que se refieren a la repercusión del uso de los bifosfonatos sobre la calidad de vida, incluyendo el ácido zoledrónico, la evalúan mediante marcadores surrogados, y pocos utilizan herramientas específicas como la usada en el presente estudio, que es ampliamente utilizada y validada, a nivel mundial en cáncer. En nuestro país, cuando revisamos las bases de datos bibliográficas nacionales, solo encontramos un estudio previo realizado por nuestro grupo de trabajo que avala los beneficios del zoledrónico en metástasis óseas, pero en cáncer de mama. Al igual que en este trabajo, se demostró la utilidad de la EVA y el cuestionario de la EORTC QLQ BM-22 en la evaluación de la CVRS del paciente con metástasis óseas, fundamentalmente en aquellas áreas, que pueden ser subestimadas en la práctica clínica, pero que son tan importantes en el manejo integral del paciente con cáncer, como son la percepción de los tratamientos sobre el dolor, y los aspectos funcionales y psicosociales.⁽³¹⁾

Se puede concluir que en los pacientes que logran realizar un tratamiento con ácido zoledrónico asociado a la terapia del cáncer prostático con un seguimiento prolongado, se produce mayor beneficio clínico en obtener control de dolor y mejoría de la CVRS. Y por otra parte, el hecho de contar con un fármaco como el ácido zoledrónico de producción nacional con un costo aceptable para las instituciones de salud, hacen que este tipo de estrategia terapéutica pueda ser sostenible en el tiempo, con los beneficios que se han descrito anteriormente.

A pesar de las limitaciones inherentes de cualquier estudio monocéntrico, y con un número pequeño de casos, no creemos que afecten las conclusiones enunciadas anteriormente, y abren nuevas perspectivas para la realización de estudios futuros de combinación del zoledrónico a las terapias existentes, en esta y otras localizaciones de cáncer, así como estudios económicos que avalen la utilización de este bifosfonato como parte de la estrategia terapéutica en la atención de pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer.

Referencias bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA: Cancer J Clin. 2019;69:7-34. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: Cancer J Clin. 2018;68:394-24. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>
3. Anuario Estadístico de Cuba 2018. Edición 2019. MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, 2019[acceso: 30/04/2020]. Disponible en: <http://temas.sld.cu>
4. Esposito M, Guise T, Kang Y. The biology of bone metastasis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(6): a031252. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a031252>

5. Atkinson EG, Delgado-Calle J. The Emerging Role of Osteocytes in Cancer in Bone. *JBMR Plus*. 2019;3(3):e10186. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm4.10186>
6. Xiangyu Z. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39:76. <http://dx.doi.org/10.1186/s40880-019-0425-1>
7. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, *et al*. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2019;75:967-87. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.011>
8. Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, Duan F, Mahmood U, Mankoff DA, *et al*. The impact of positron emission tomography with 18F-fluciclovine on the treatment of biochemical recurrence of prostate cancer: results from the LOCATE Trial. *J Urol*. 2019;201:322-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2018.08.050>
9. Santini D, Berruti A, Di Maio M, Procopio G, Bracarda S, Ibrahim T, *et al*. Bone health management in the continuum of prostate cancer disease: a review of the evidence with an expert panel opinion. *ESMO Open*. 2020;5(2):e000652. <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000652>
10. El Badri SAM, Salawu A, Brown JE. Bone health in men with prostate cancer. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(6):527-37. <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-019-00536-8>
11. Taxel P, Faircloth E, Idrees E, Van Poznak C. Cancer treatment-induced bone loss in women with breast cancer and men with prostate cancer. *J Endocr Soc*. 2018;2(7):574-88. <http://dx.doi.org/10.1210/js.2018-00052>
12. Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Becker I, Monsef I, Jakob T, *et al*. Bisphosphonates or RANK ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a Cochrane Review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013020>
13. Kuźnik A, Październiok-Holewa A, Jewula P, Kuźnik N. Bisphosphonates, much more than only drugs for bone diseases. *Eur J Pharmacol*. 2020;866:172773. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172773>
14. Body JJ, von Moos R, Rider A, Hallworth P, Bhowmik D, Gatta F, *et al*. A real-world study assessing the use of bone-targeted agents and their impact on bone metastases in patients with prostate cancer treated in clinical practice in Europe. *J Bone Oncol*. 2019;14:100212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2018.100212>
15. Walz S, Maas M, Stenzl A, Todenhöfer T. Bone Health Issues in Patients with Prostate Cancer: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health*. 2020;38(2):151-63. <http://dx.doi.org/10.5534/wjmh.190044>
16. Kawai AT, Martinez D, Saltus CW, Vassilev ZP, Soriano-Gabarró M, Kaye JA. Incidence of skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer: an observational retrospective cohort study in the US. *Prostate Cancer*. 2019;5971615. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5971615>
17. García A, González J, Matos E, Cuendías B, Caballero I, Ruíz E, *et al*. Cáncer de Próstata. En: *Unidad Funcional de Tumores*. Tomo 1. La Habana. Editorial de Ciencias Médicas. 2012. p. 142-64.
18. Saad F, Gillessen S, Heinrich D, Keizman D, O'Sullivan JM, Nilsson S, *et al*. Disease characteristics and completion of treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 in an International Early Access Program. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(5):348-55.e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2019.05.012>
19. Smith M, Parker Ch, Saad F, Miller K, Tombal B, Sing Ng Q, *et al*. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):408-19. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30860-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X)
20. El Hachem G, Oliveira Rocha F, Pepersack Th, Jounblat Y, Drowart A, Dal Lago L, *et al*. Advances in pain management for older patients with cancer. *Ecancermedicallscience*. 2019;13:980. <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2019.980>

21. Cheng Y, Lin Zhuo L, Pan Y, Wang Sh, Zong J, Sun W, *et al.* Treatment patterns of prostate cancer with bone metastasis in Beijing: A real-world study using data from an administrative claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(11):1501-09. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.4874>
22. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, *et al.* Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006250.pub2>
23. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, Gomez Veiga F, Delaere K, Miller K, *et al.* Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol.* 2015;67(3):482-91. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.014>
24. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17:243-56. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00489-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00489-1)
25. Kamba T, Kamoto T, Maruo S, Kikuchi T, Shimizu Y, Namiki S, *et al.* A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(1):166-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-016-1037-2>
26. Kurosaka S, Satoh T. EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 quality of life scores in patients with painful bone metastases of prostate cancer treated with strontium-89 radionuclide therapy. *Ann Nucl Med.* 2012;26(6):485-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0598-z>
27. Chen Zh, Wang Ch, Ma X, Sun W, Shen J, Sun M, *et al.* Evaluation of quality of life using EORTC QLQ-BM22 in patients with bone metastases after treatment with magnetic resonance guided focused ultrasound. *Orthop Surg.* 2018;10(3):264-71. <http://dx.doi.org/10.1111/os.12383>
28. De Vincentis G, Frantellizzi V, Follacchio GA, Alessio Farcomeni A, Pani A, Samaritani R, *et al.* No evidence of association between psychological distress and pain relief in patients with bone metastases from castration resistant prostate cancer treated with Radium. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(5):13112. <http://dx.doi.org/10.1111/ecc.13112>
29. Wang J, Serafini AN. Palliation of metastatic bone pain with radiolabeled phosphonates. En: Ahmadzadehfar H, Biersack HJ, Freeman L, Zuckier L. (eds) *Clinical Nuclear Medicine.* Springer, Cham. 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39457-8_30
30. Chow E, Nguyen J, Zhang L, Tseng LM, Hou MF, Fairchild A, *et al.* On behalf of the European Organization for Research Treatment of Cancer Quality of Life Group. International field-testing of the reliability and validity of the EORTC QLQ-BM22 module to assess health-related quality of life in patients with bone metastases. *Cancer.* 2012;118:1457-65. <https://doi.org/10.1002/cncr.26410>
31. Ramón I, Soriano JL, Batista N, Lima M, Morales D, Fleites V. Calidad de vida en pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama tratadas con ácido zoledrónico. *Acta Médica.* 2018[acceso: 20/06/2020];18(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol19_2_18/actsu218.htm

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Iván Ramón Concepción y Jorge L. Soriano García. Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Dunia Morales Morgado, Mayté Lima Pérez, Noyde Batista Albuerne y Vilma Fleites Calvo: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Masiel González Meisozo: Revisión de la bibliografía.

Angela Rosa Gutiérrez Rojas. Análisis estadístico e interpretación de los datos. Preparación y aprobación del artículo final.