

I SIMPOSIO SEOM DE CUIDADOS CONTINUOS EN ONCOLOGIA MEDICA

Mesa Redonda
Calidad de vida y beneficio Clínico



Toledo, 30 Septiembre
1 de Octubre 2004

Tratamiento de las metástasis óseas

Vicente Guillem
Instituto Valenciano de Oncología



Metástasis Óseas

- La afectación ósea es la localización más frecuente de metástasis en los tumores malignos
- Es habitual en los tumores mas frecuentes
- Puede ser la única localización de la enfermedad
 - Afectación de la calidad de vida
 - Causa final de muerte

Afectación ósea en pacientes con cáncer avanzado

Tipo de tumor	Frecuencia de metástasis óseas
Mieloma	95-100 %
Mama	65-75 %
Próstata	65-75 %
Tiroides	60 %
Vejiga	40 %
Pulmón	30-40 %
Riñón	20-25 %
Melanoma	15-45 %

PREVALENCIA DE M+ OSEAS

O
s
t
e
o
l
i
t
i
c
a
s

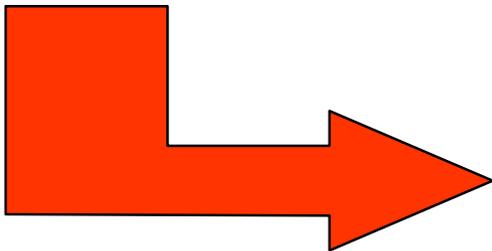


O
s
t
e
o
b
l
a
s
t
i
c
a
s

Metástasis Óseas

- Problema médico relevante
- Forma más frecuente de enfermedad ósea tras la osteoporosis
- Principal causa de morbilidad en pacientes con cáncer

Eventos



Dolor

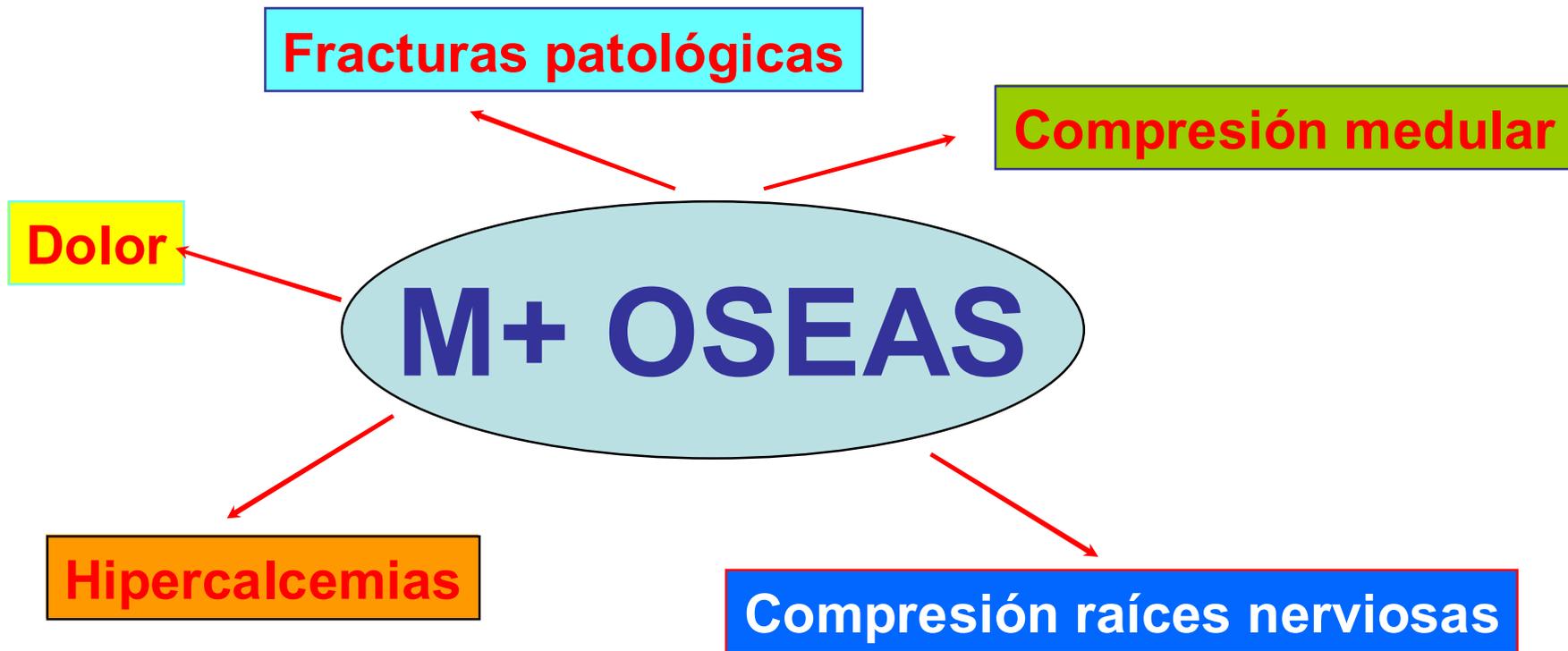
Fracturas patológicas

Compresión medular

Compresión raíces nerviosas

Hipercalcemias

En los pacientes con metástasis óseas se produce un "evento óseo" cada 3-4 meses



Metástasis Óseas

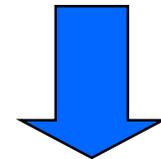
Manejo clínico

Radioterapia
Hormonoterapia
Quimioterapia

Cirugía ortopédica
Analgésicos

} TTO. Tradicional

➔ Nuevas terapias



Bifosfonatos

Inhibición de la Resorción ósea
(Inhibición de osteoclastos)

Bifosfonatos

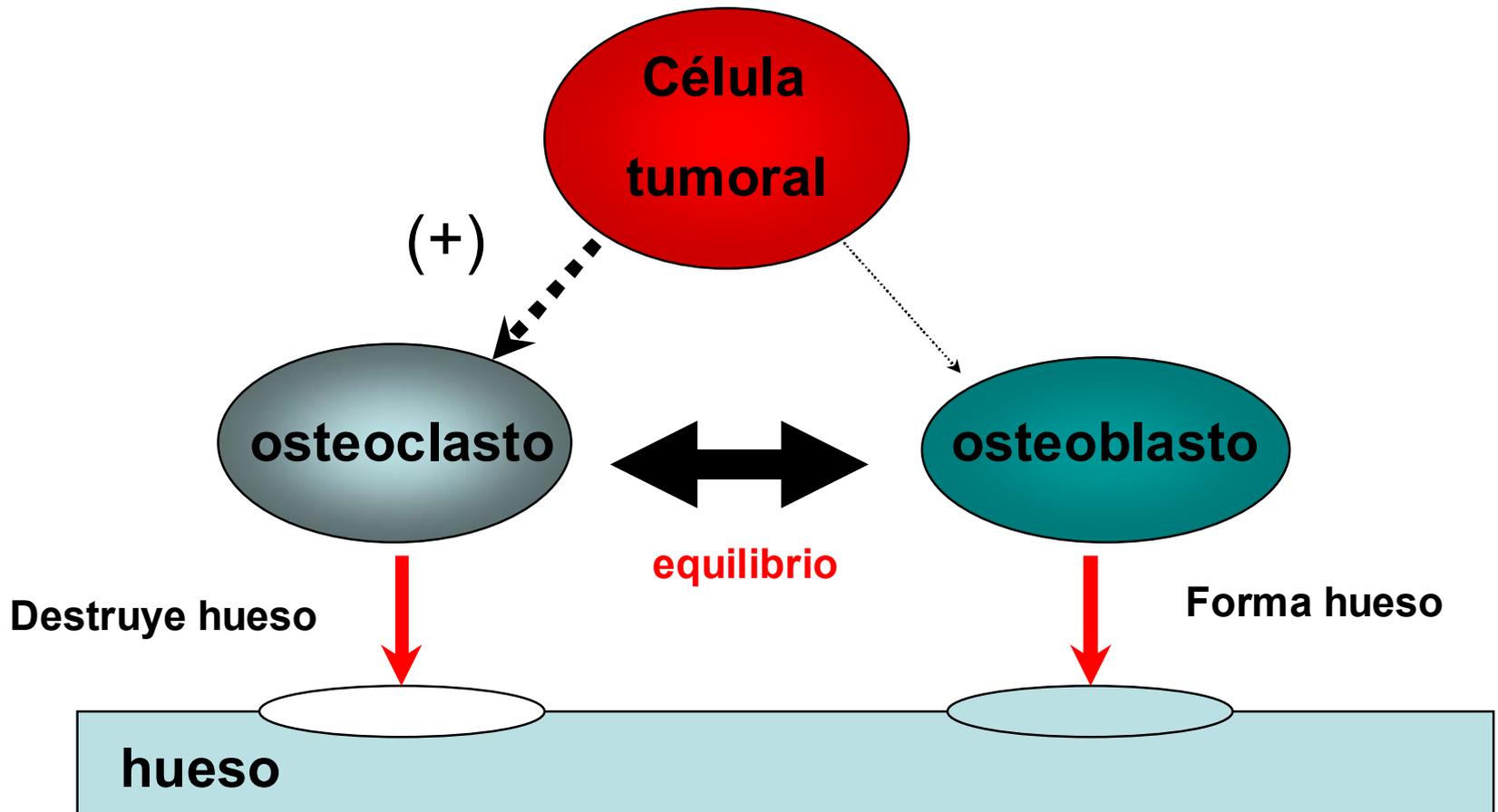


Análogos sintéticos del Pirofosfato



Se unen a la superficie ósea provocando una remodelación activa del hueso

Acción de los Bifosfonatos



- Inhibición de los osteoclastos
- Apoptosis de los osteoclastos

Efecto antitumoral de ZOMETA® en células malignas humanas in Vitro (Mama, Próstata, Mieloma, Pulmón)



Disminuye osteolisis



Proliferación y Viabilidad



Adhesión celular, invasión matriz y Angiogenesis



Apoptosis de Osteoclastos y cel. tumorales



Eficacia de fármacos citostáticos

M+ OSEAS

RAZONES PARA USO DE BIFOSFONATOS

- Provocan remodelación activa del hueso, al unirse a la superficie ósea
- A nivel de los Osteoclastos:
 - Inhiben maduración
 - Suprimen actividad
 - Inducen apoptosis
- Disminuyen citoquinas de reabsorción ósea
- Disminuyen producción de factores de crecimiento

Metástasis Óseas

Bifosfonatos

1ª Generación

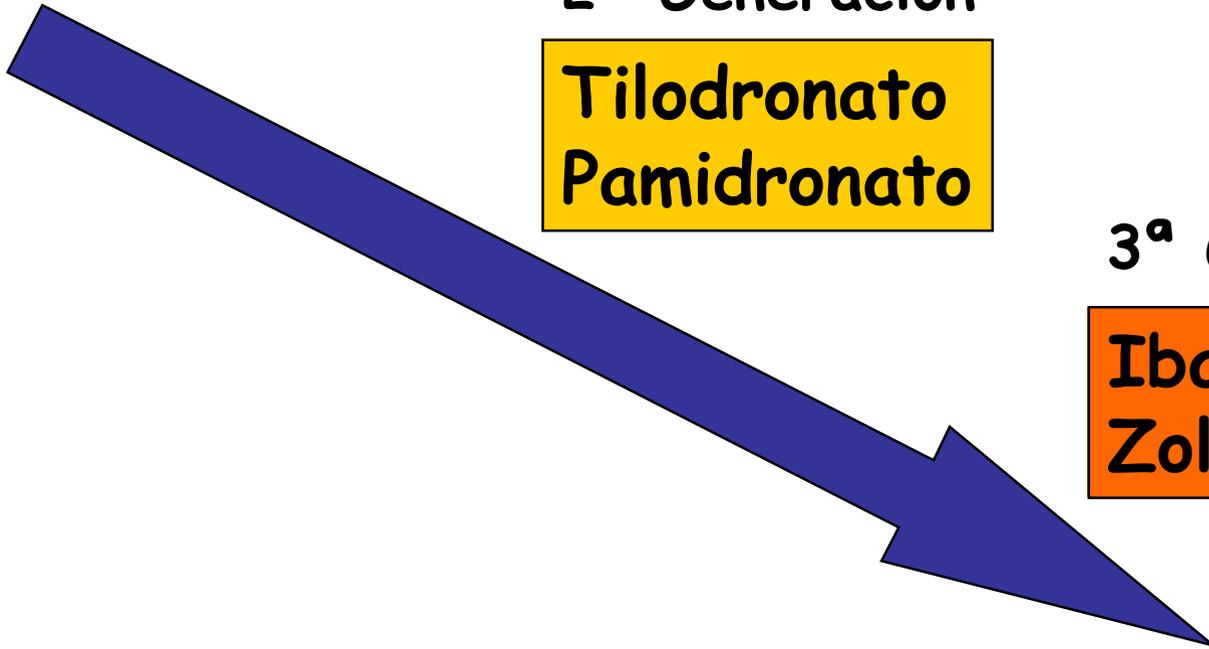
Clodronato
Etidronato

2ª Generación

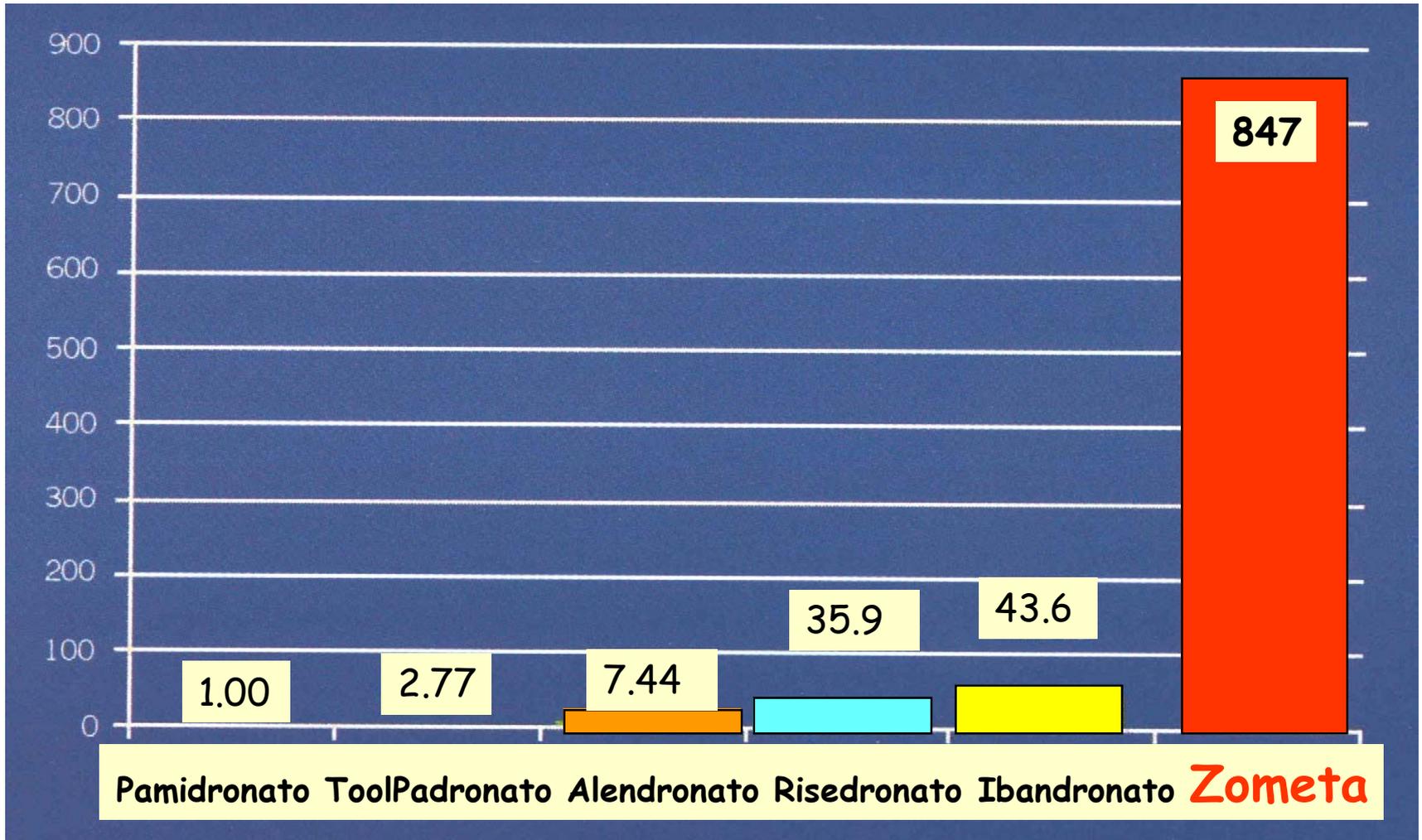
Tilodronato
Pamidronato

3ª Generación

Ibandronato
Zoledronato



Potencia relativa de los bifosfonatos



Metástasis Óseas

Indicaciones de Bifosfonatos

- **Tratamiento de M+ óseas**

- Hipercalcemia tumoral
- Dolor óseo
- Prevención de complicaciones?
 - Fracturas patológicas
 - Compresión medular

- **Osteoporosis**

- Prevención y Tratamiento

- **Prevención de M+ óseas?**

Hipercalcemia

Urgencia Oncologica

- Astenia, apatía, letargia
- Náuseas, vómitos, estreñimiento
- Cefalea, hipotonía, delirio...
- Poliuria, polidipsia...

Metástasis óseas : Hipercalcemia

Ingresos por hipercalcemia y Cáncer de mama IVO

1991 – 1997 : Media de 23 ingresos / año (rango 12 – 38)

1997 – 2000 : Media de 12 ingresos /año (rango 5 – 19)

2000 – 2003 : Media de 3 ingresos / año (rango 2 – 5)

¿Qué explica esta reducción dramática?

- Diagnostico precoz enfermedad ósea ?
- Mejores técnicas de diagnostico ?
- Tratamientos óptimos enfermedad avanzada ?
- Integración de bifosfonatos ?

Metástasis óseas : Hipercalcemia

Hipercalcemia  **Urgencia oncológica**

- **Tratamiento hasta 1990/92**

 - Hidratación, Diuréticos, Corticoides**

 - Tratamiento específico de la enfermedad**

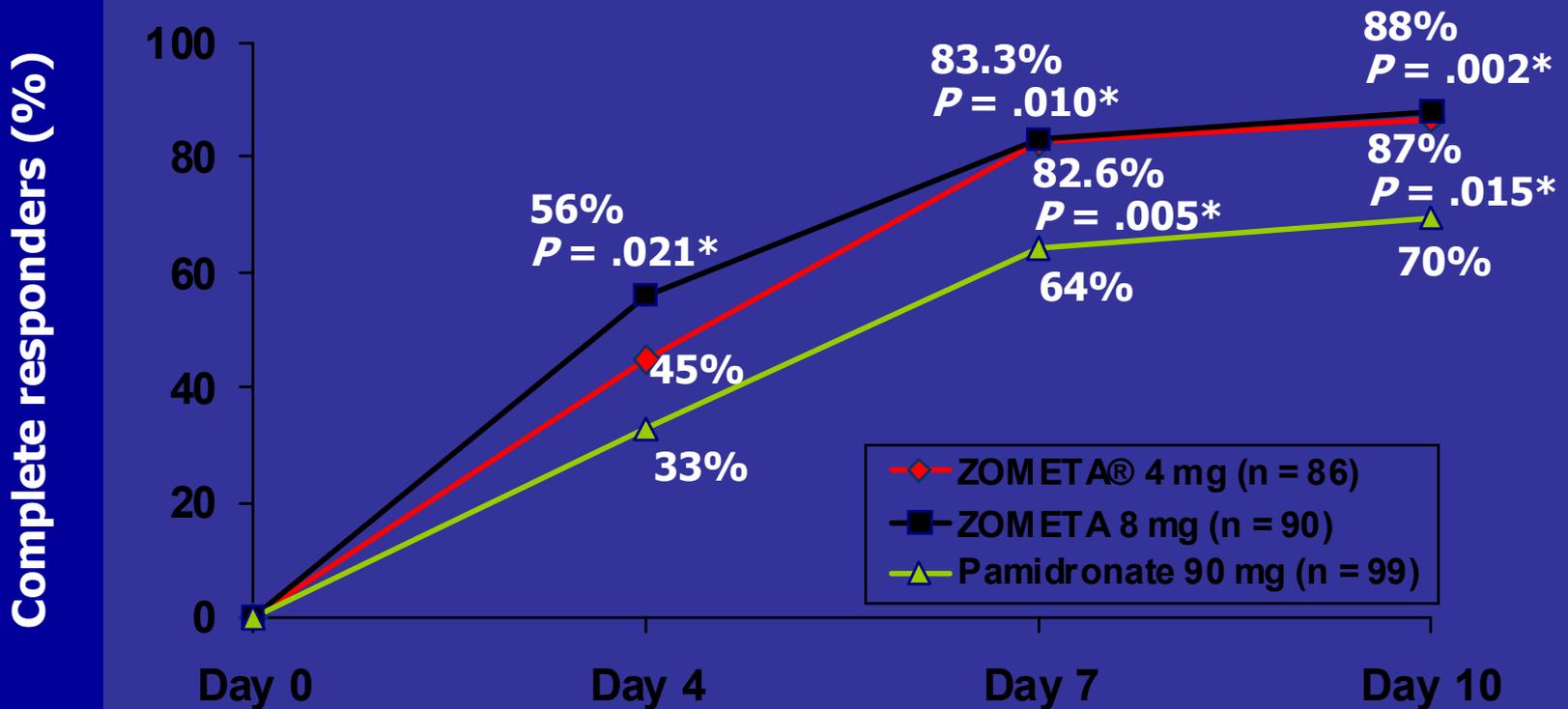
 - Mortalidad 20-30%**

- **Tratamiento desde 1992**

 - Bifosfonatos**

 - Mortalidad >2%**

Eficacia en la Hipercalcemia maligna



Respuesta completa: normalización de los niveles sericos de calcio ≤ 10.8 mg/dL (≤ 2.7 mmol/L)

PREVALENCIA DE M+ OSEAS

O
s
t
e
o
l
i
t
i
c
a
s



O
s
t
e
o
b
l
a
s
t
i
c
a
s

Cáncer de Mama y Próstata

Aspectos esqueléticos comunes

- Las metástasis óseas son frecuentes
- La disminución de esteroides gonadales, debidos a TTO con HT ó QT, provoca disminución de DMO y aumenta riesgo de fracturas óseas.
- El tratamiento hormonal sustitutivo no está indicado
- No se conoce bien el mejor tratamiento preventivo y/o terapéutico de la pérdida ósea

Cáncer de Mama y Próstata

Aspectos esqueléticos comunes

- Aumento de n° de pacientes con largas supervivencias
- Aumento del uso de tratamientos que inhiben el efecto Estrogénico sobre hueso
- Posible efectos directos de la QT sobre hueso
- Existencia de tratamientos simples y eficaces: Bifosfonatos

Bifosfonatos

Cáncer de Mama y Próstata

- La pérdida ósea no es una consecuencia inevitable del tto.
- No todos los pacientes necesitan tto.
- Guía:
 - Evaluar el riesgo relativo
 - Medir la DMO basal
 - Añadir suplemento de calcio y Vitamina B
 - Considerar tto. con Bifosfonatos en pacientes de riesgo o con DMO baja

Valor de la Monitorización de la Densidad Mineral Ósea

- Detecta osteoporosis previa a las fracturas
- Predice el riesgo de fracturas
- Determina el índice de pérdida ósea
- Monitorizar los efectos del tratamiento

Cáncer de Mama

Cáncer de Mama

- **Menopausia natural**
 - Incrementa formación y superv. Osteoclastos
 - 5-10% pérdida de cortical ósea
 - 20-30% pérdida de trabeculación ósea
- **Pérdida ósea tras QT Adyuvante**
 - 4% a los 6 meses
 - Aumento osteopenia/osteoporosis
 - Aumento riesgo de fracturas
- **Perdida ósea tras Supresión ovárica**
 - Menopausia quirúrgica
 - Análogos de la LHRH

Cáncer de Mama

Incidencia de fallo ovárico inducido por QT

• CMF	65-85%
• FAC	+/- 50%
• Entre 30-39 años	33%
• Entre 40-49 años	96%
• Más de 50 años	100%

Riesgo de fracturas vertebrales

- 4.7% desde el diagnóstico
- 22.7% desde 1ª M+ en partes blandas

Prevención de los eventos óseos en estudios Fase III en cáncer de Mama

Quimioterapia

- Conte, 1996 (N = 295) : Aumento del tiempo de progresión - 249 frente a 168 días ($P = .02$)
- Hultborn, 1996 (N = 401) : Aumento tiempo a la progresión - 14 frente a 9 meses ($P < .01$)
- Hortobagyi, 1996 (N = 382) : Reducción en el numero de eventos óseos - 43% frente a 56% ($P = .008$)

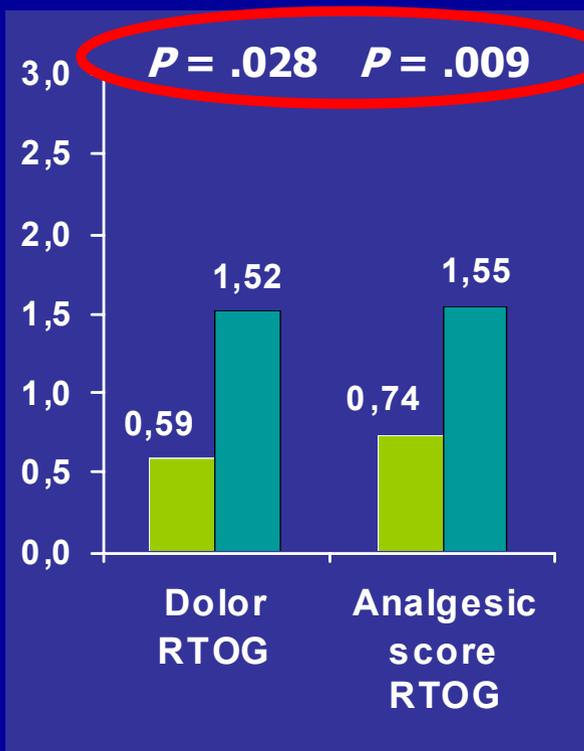
Terapia Hormonal

- Theriault, 1999 (N = 374) : Reducción en el numero de eventos óseos - 47% frente a 57% ($P = .057$)

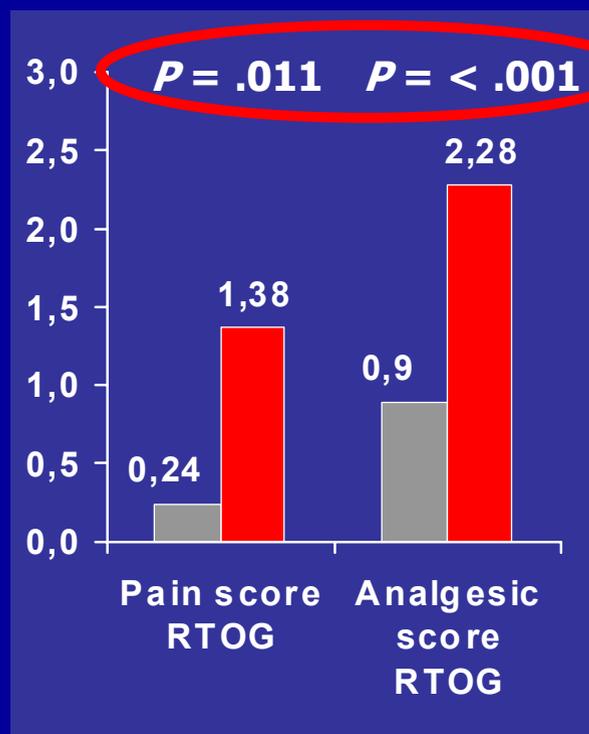
Efecto del Pamidronato en el dolor y consumo de analgesicos

Las escalas de dolor y analgesicos implican cambios desde el inicio

Cancer de mama
Quimioterapia
24 ms



Cancer de mama
Tto endocrino
24 ms



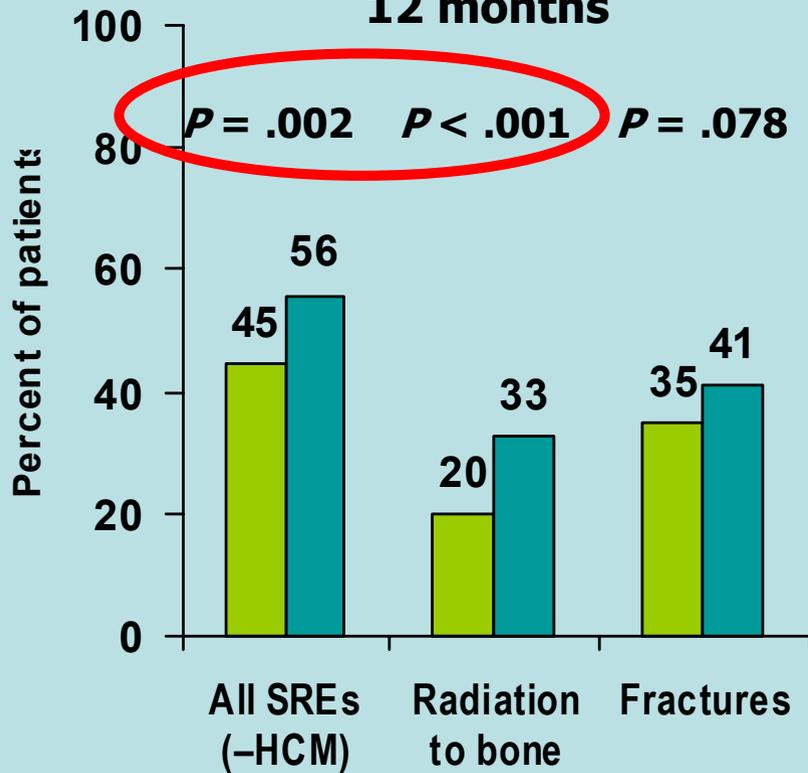
 Pamidronate  Placebo

Numero total de eventos óseos en los estudios clínicos con Pamidronato

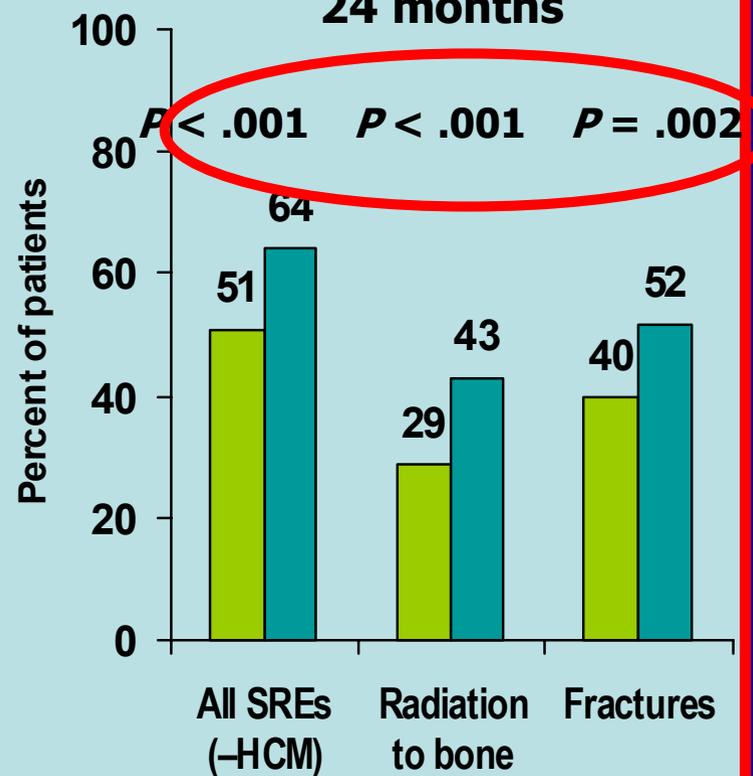
Eventos	Mama 24 meses		Mama 24 meses		Mieloma 21 meses	
	Pam	Placebo	Pam	Placebo	Pam	Placebo
Todos	387	630	475	648	307	376
Fractura patológica	251	349	331	403	170	189
Vertebral	103	148	115	143	96	123
No vertebral	148	201	216	260	74	66
Radioterapia ósea	105	207	114	192	97	129
Cirugía ósea	14	28	15	24	15	25
Compresión medular	4	7	7	8	2	8
Hipercalcemia	13	39	8	21	23	25

Proporción de pacientes con Cáncer de mama presentando eventos óseos en Ensayos clínicos con Pamidronato (N = 756)

12 months



24 months



■ Pam 90 mg ■ Placebo

Lipton A, et al. *Cancer*. 2000

Eventos adversos de los Bisfosfonatos IV

- Agudos (< 24 horas primera dosis)
 - Fiebre, mialgia, artralgias
- Anemia
- Alteraciones Minerales
- Toxicidad Renal
 - Relación con la dosis y velocidad de infusión

Cáncer de Mama y Mieloma

ZOMETA 010
1643 pacientes

Zometa® 4 mg

VS

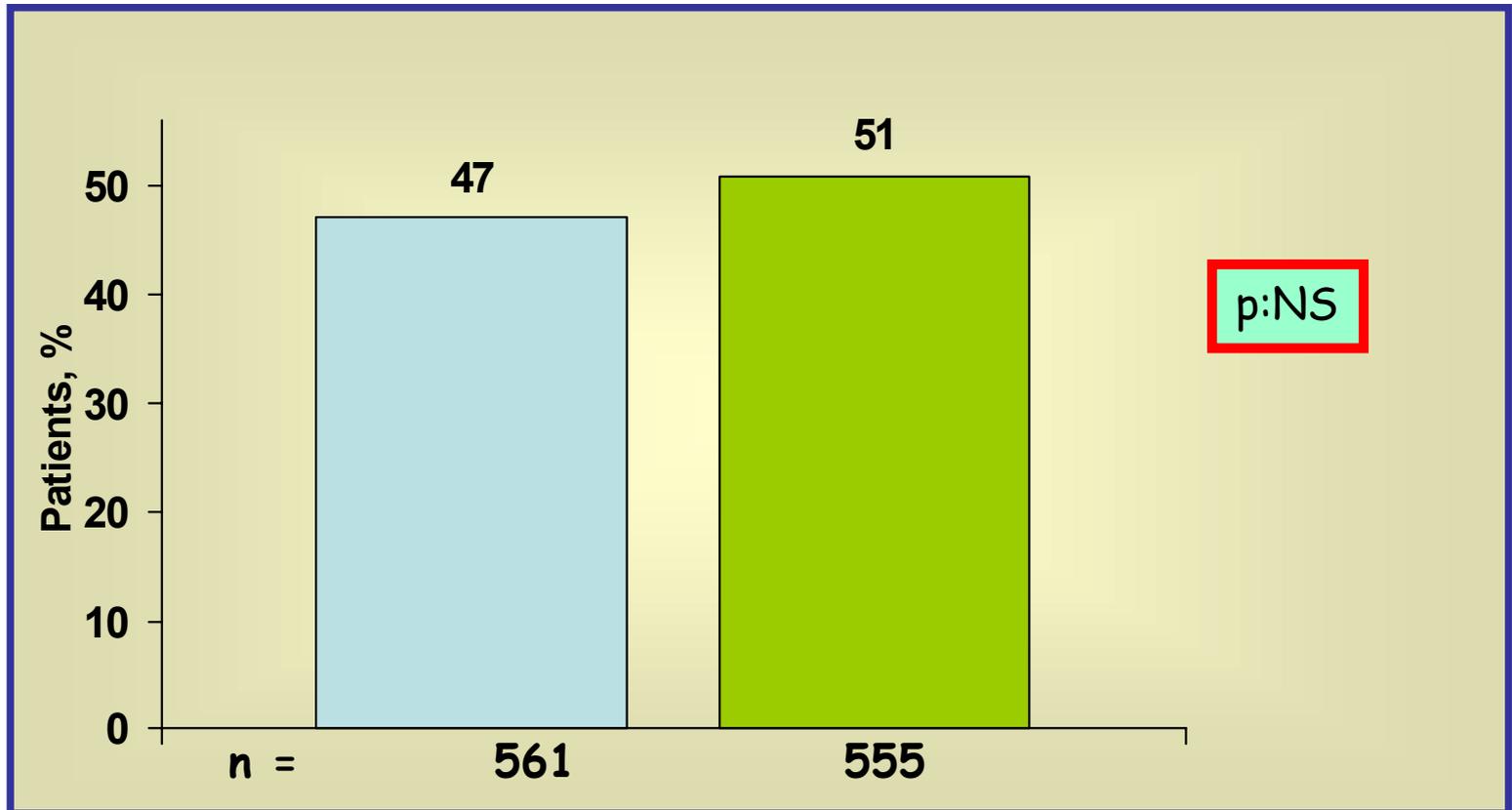
Zometa® 8 mg

VS

Pamidronato 90 mg

Cancer de Mama y Mieloma Multiple

% de pacientes con un evento óseo



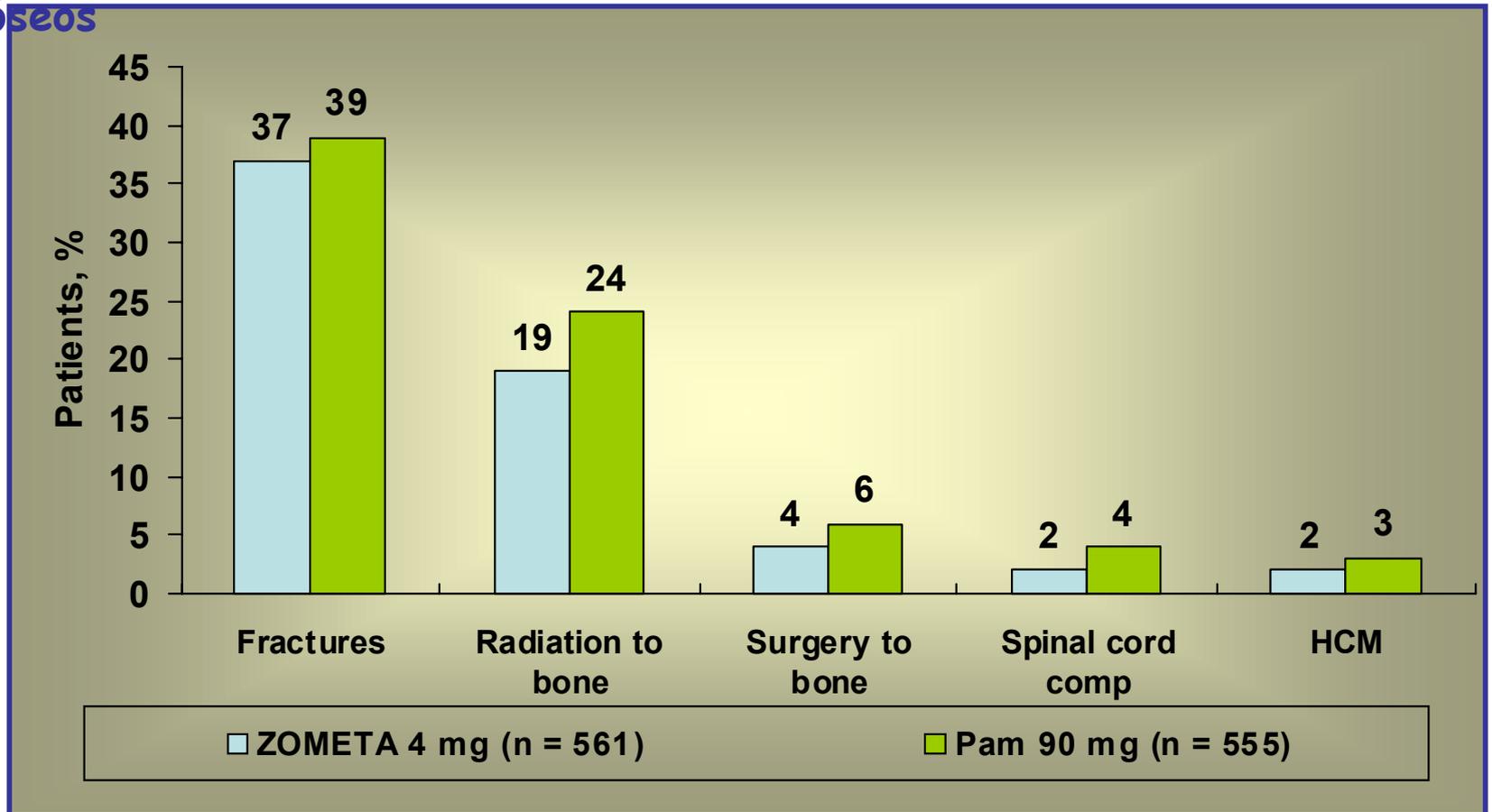
- ZOMETA® 4 mg versus pamidronate 90 mg: 95% CI (-9.3%, 2.5%).

Cancer de Mama y Mieloma Multiple

Pacientes con cada evento óseo

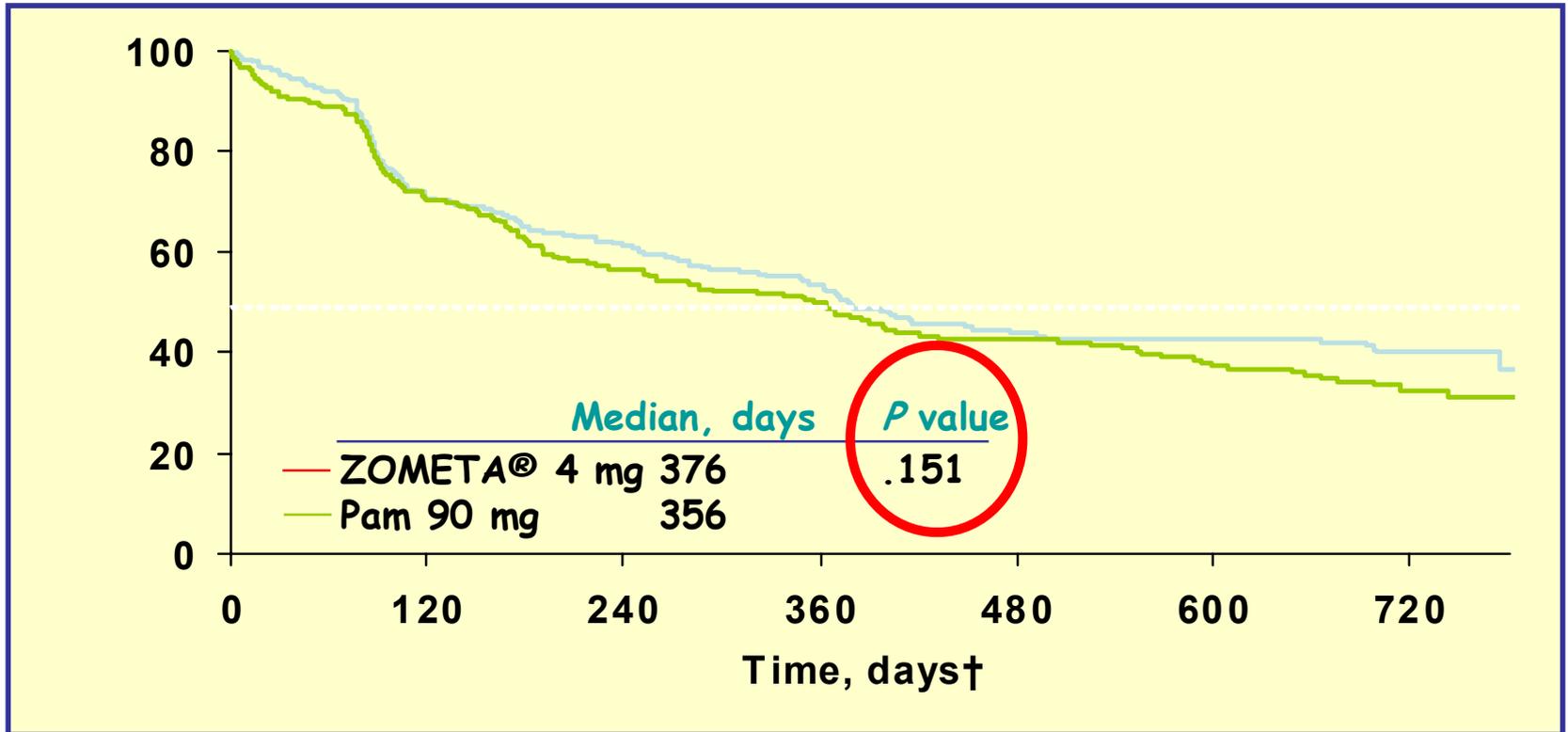
- ZOMETA® reduce la incidencia de todos los tipos de eventos

óseos



Cancer de Mama y Mieloma Multiple

Tiempo hasta el primer evento óseo

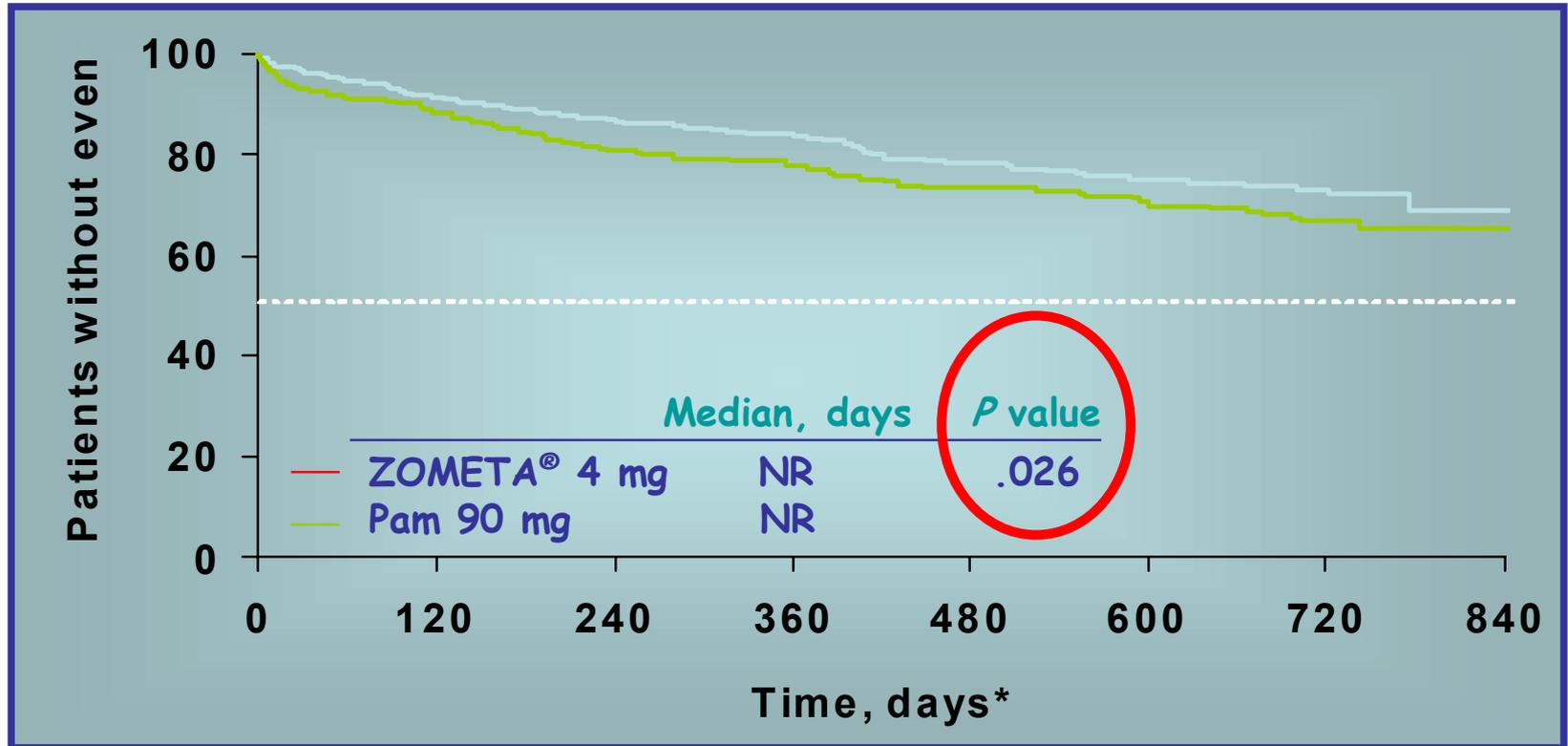


ZOMETA 4 mg	561	354	279	205	95	82	46
Pam 90 mg	555	361	238	174	85	64	33

*Hypercalcemia incluida como evento óseo

Cancer de Mama y Mieloma Multiple

Tiempo hasta 1ª RT sobre hueso

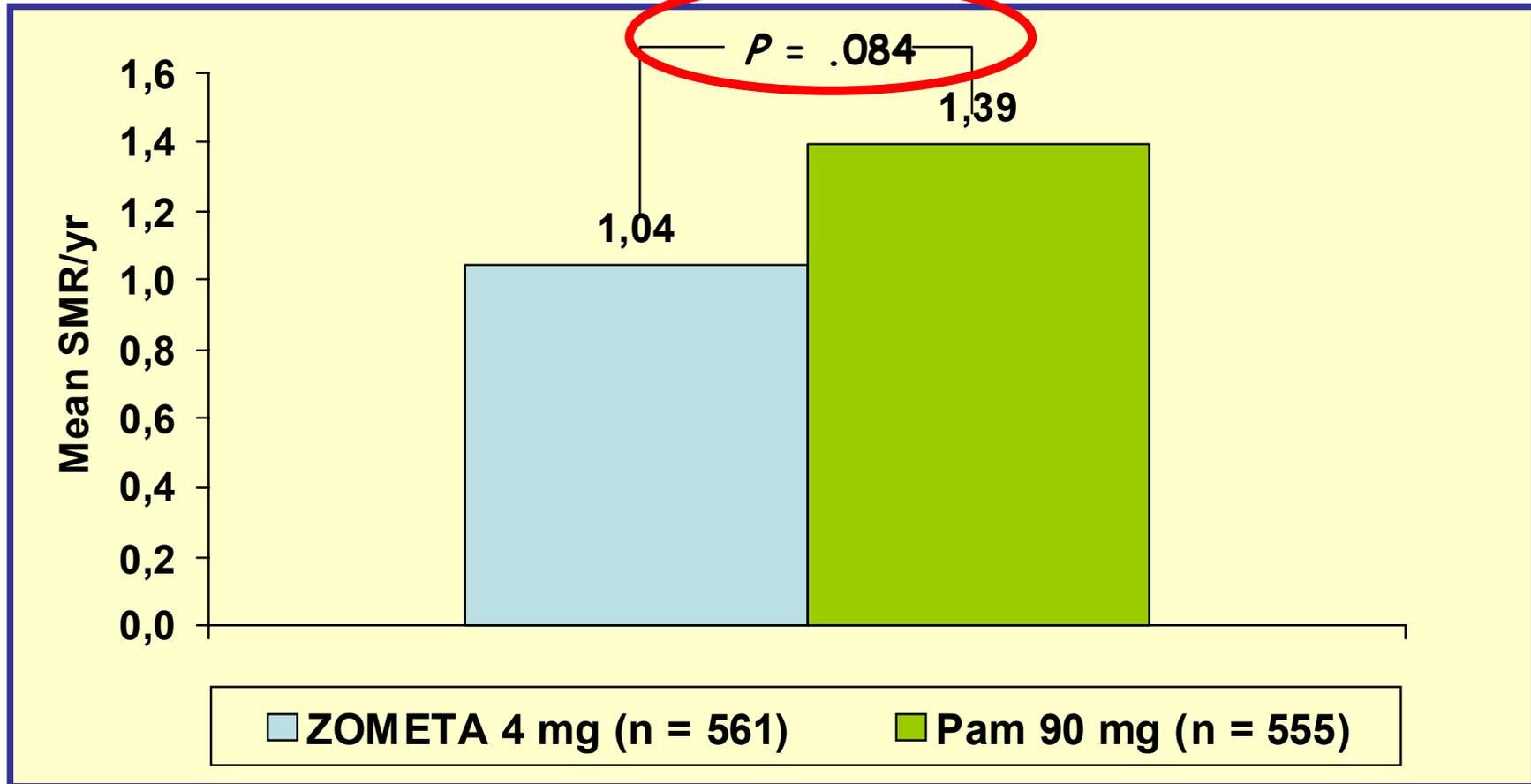


ZOMETA 4 mg	561	455	392	313	158	130	75	6
Pam 90 mg	555	448	347	276	150	124	67	6

Cancer de Mama y Mieloma Multiple

Morbilidad esquelética

- ZOMETA® reduce la incidencia anual de complicaciones óseas

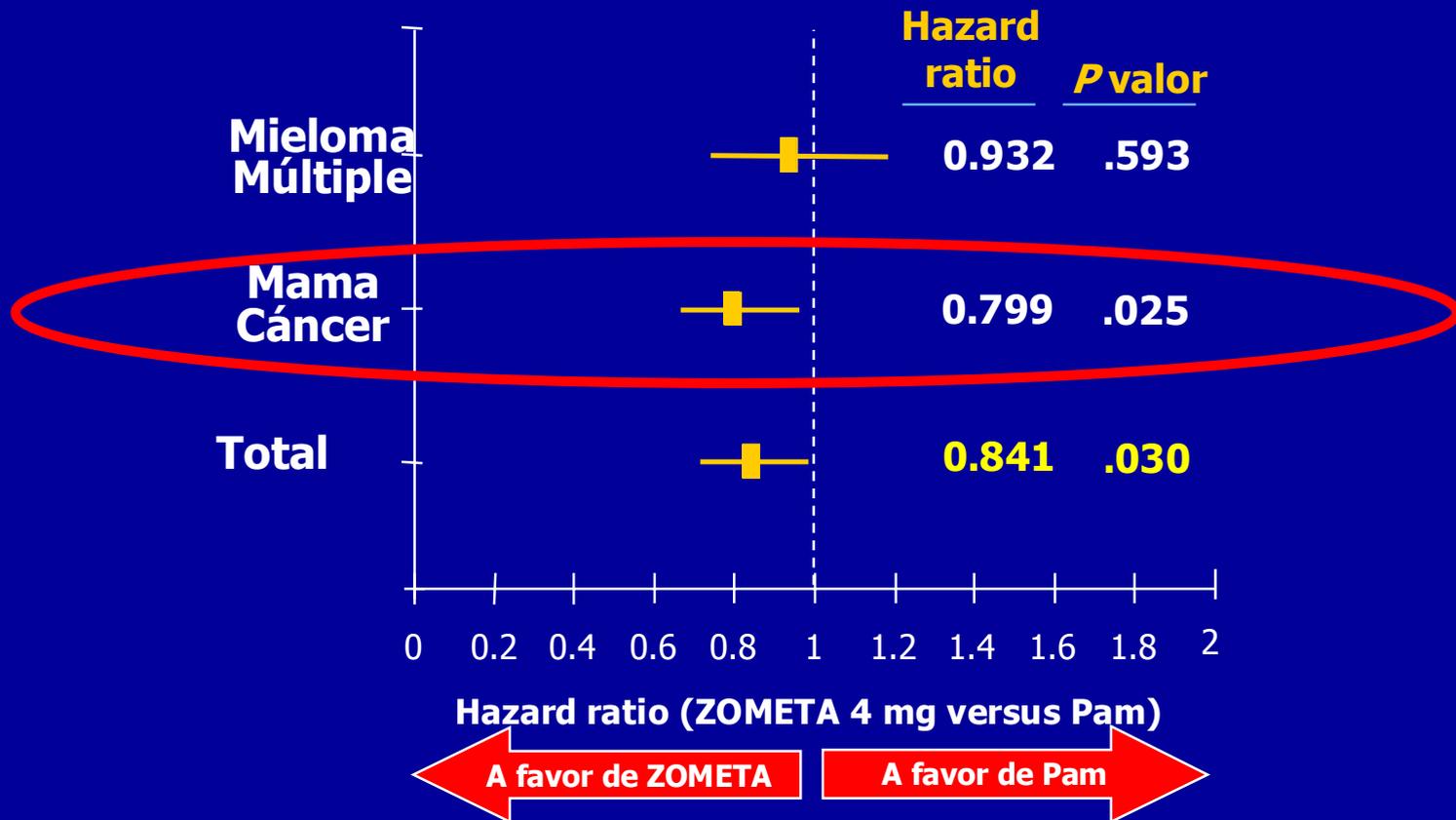


*Hypercalcemia esta incluida como evento óseo

Cáncer de Mama

Zometa vs Pamidronato

Reducción significativa de eventos óseos (16% reducción)



Cáncer de Mama y Mieloma Múltiple

Resultados

- Zoledronato fue mas eficaz en reducir el riesgo (16%) de desarrollar complicaciones esqueléticas (p=0.03)
- No diferencias significativas entre Zoledronato y Pamidronato en:
 - TTP de la enfermedad
 - TTP de M+ óseas
 - Calidad de Vida
 - ECOG performance status
 - Dolor y uso de analgesia
 - Supervivencia

Cáncer de Próstata

Cáncer de Próstata

- En hombres con Osteoporosis Ideopática el Alendronato vo (10 mg/día):
 - Aumenta la DMO 7.1% en c.lumbar y 2.5 % en cuello de fémur
 - Disminuye incidencia de fracturas vertebrales vs placebo (0.8% vs 7.1%, $p=0.02$)

Relación de DMO y riesgo de fractura



Cáncer de Próstata Metastásico

Bifosfonatos

- Eficacia limitada en el tto de M+ óseas de CP
- Ensayos controlados con placebo:
 - **Clodronato oral** (Dearnaley): No diferencia significativas en % de sup. Libre de eventos.
 - **Clodronato IV** (Ernst): no diferencia en disminución de dolor y necesidad de analgesicos.
 - **Pamidronato** (Lipton): No diferencias en sup. Libre de eventos

Sup. Libre de eventos: RT para M+ óseas, Fractura patológica, Compresión medular, Cirugía ortopédica, hipercalcemia y cambios en el TTO antineoplásico

Cáncer de Próstata

Zometa 034

Randomizados: 643 pacientes

Zometa 4 mg

VS

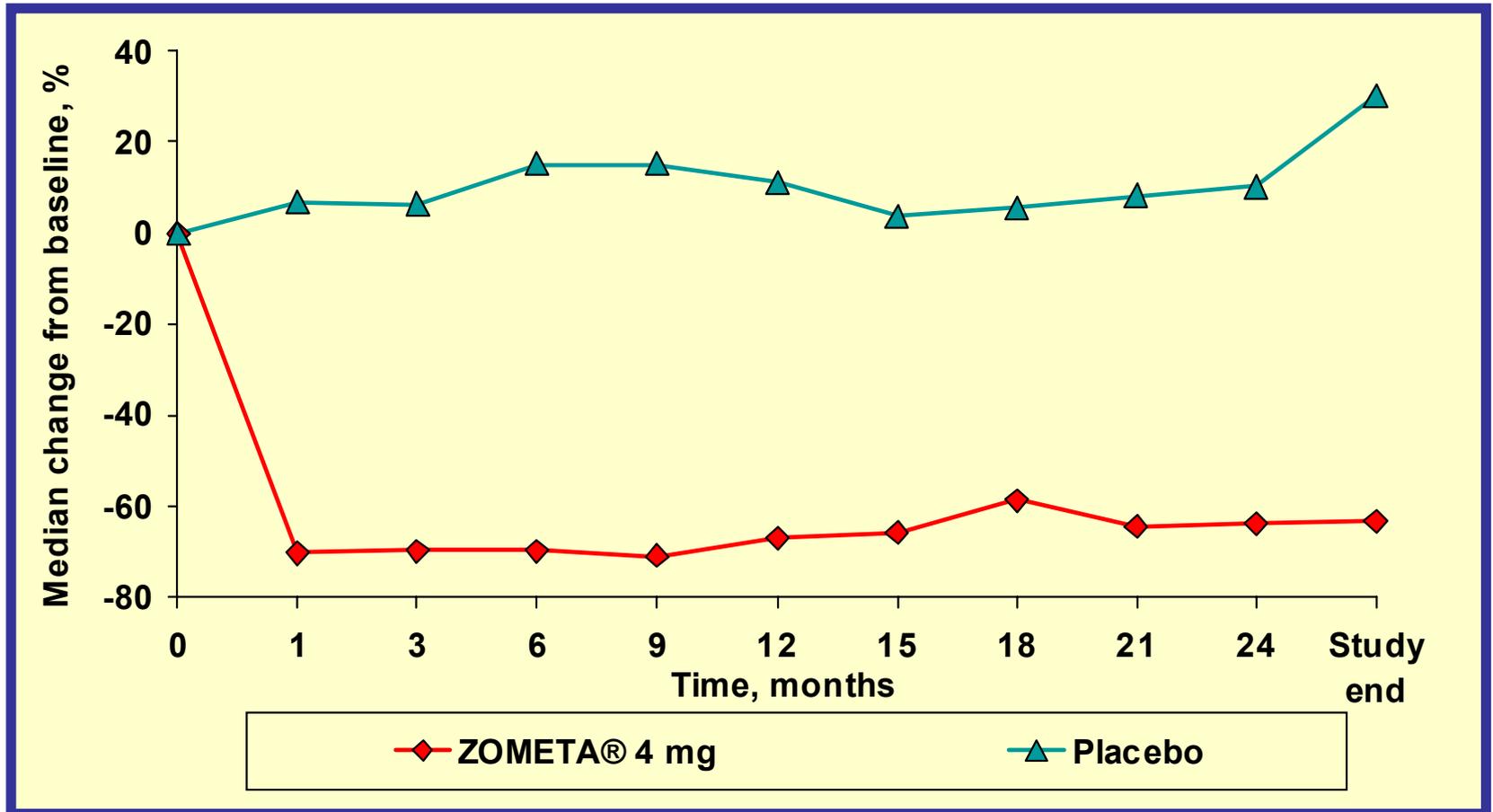
Zometa 8 mg

VS

Placebo

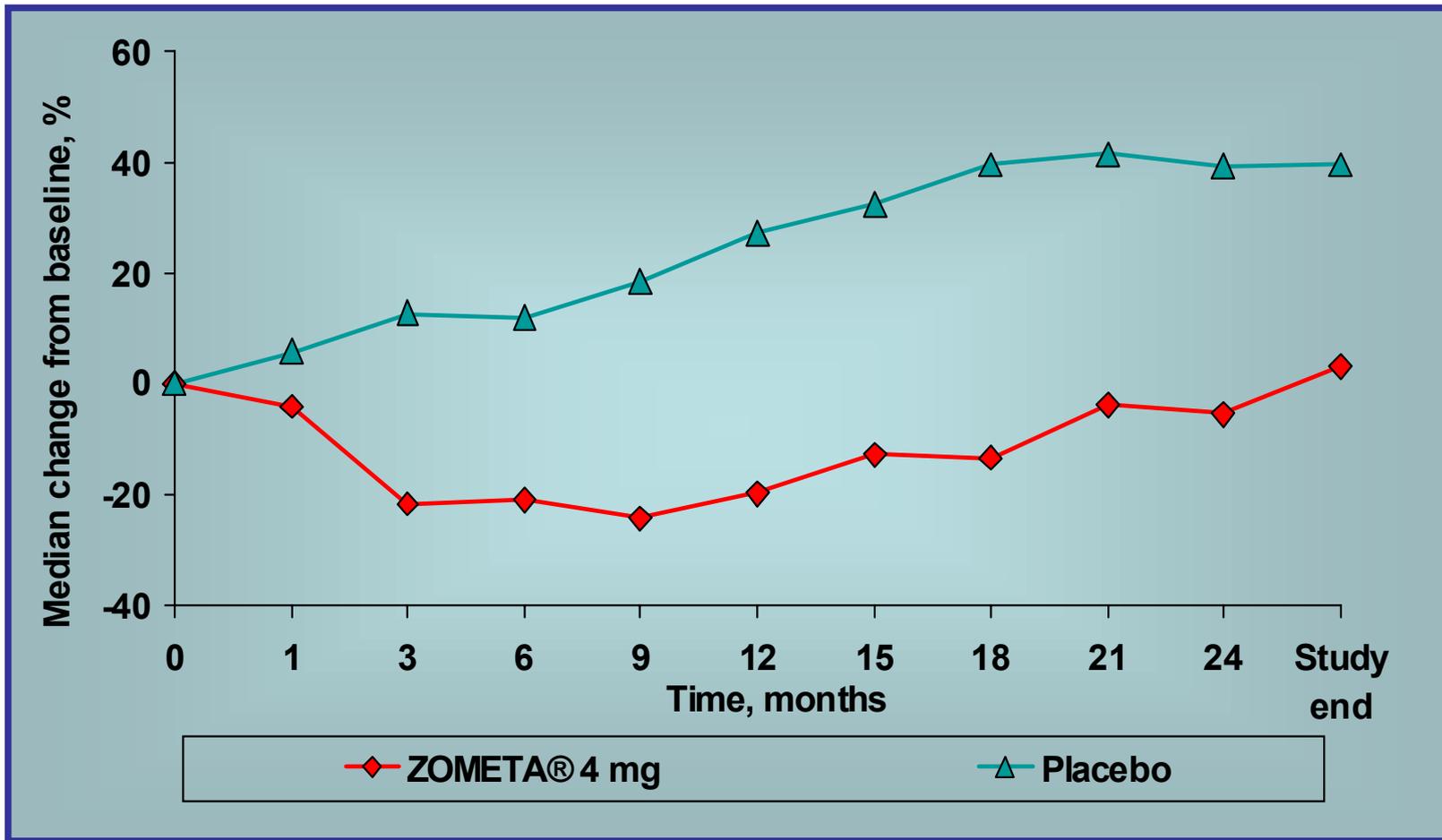
Prostate Cancer

Percent Change From Baseline N-Telopeptide



Prostate Cancer

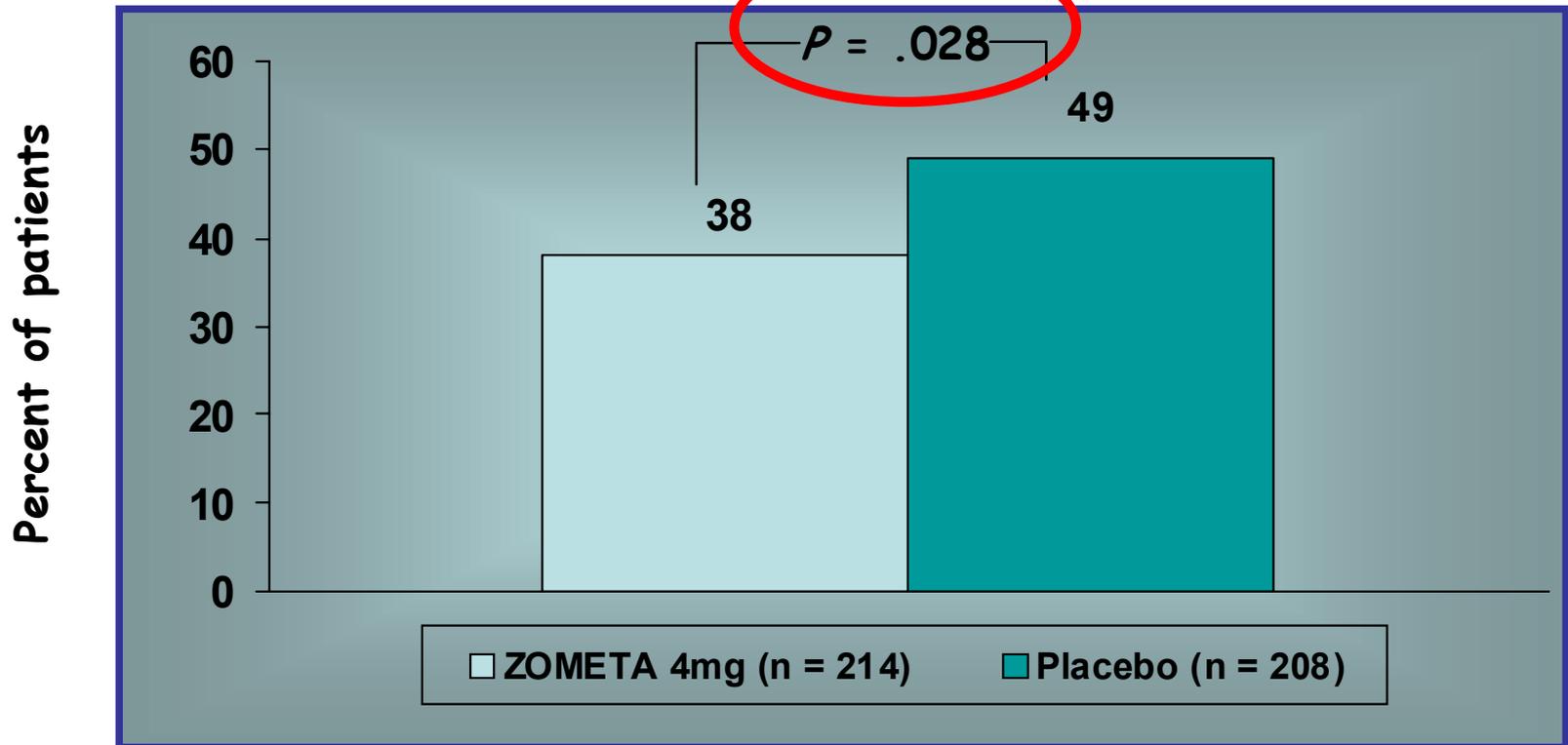
Percent Change From Baseline Bone Alkaline Phosphatase



Prostate Cancer

Proportion (%) of Patients With an SRE

Significantly fewer patients experienced an SRE with ZOMETA® (22% relative reduction)

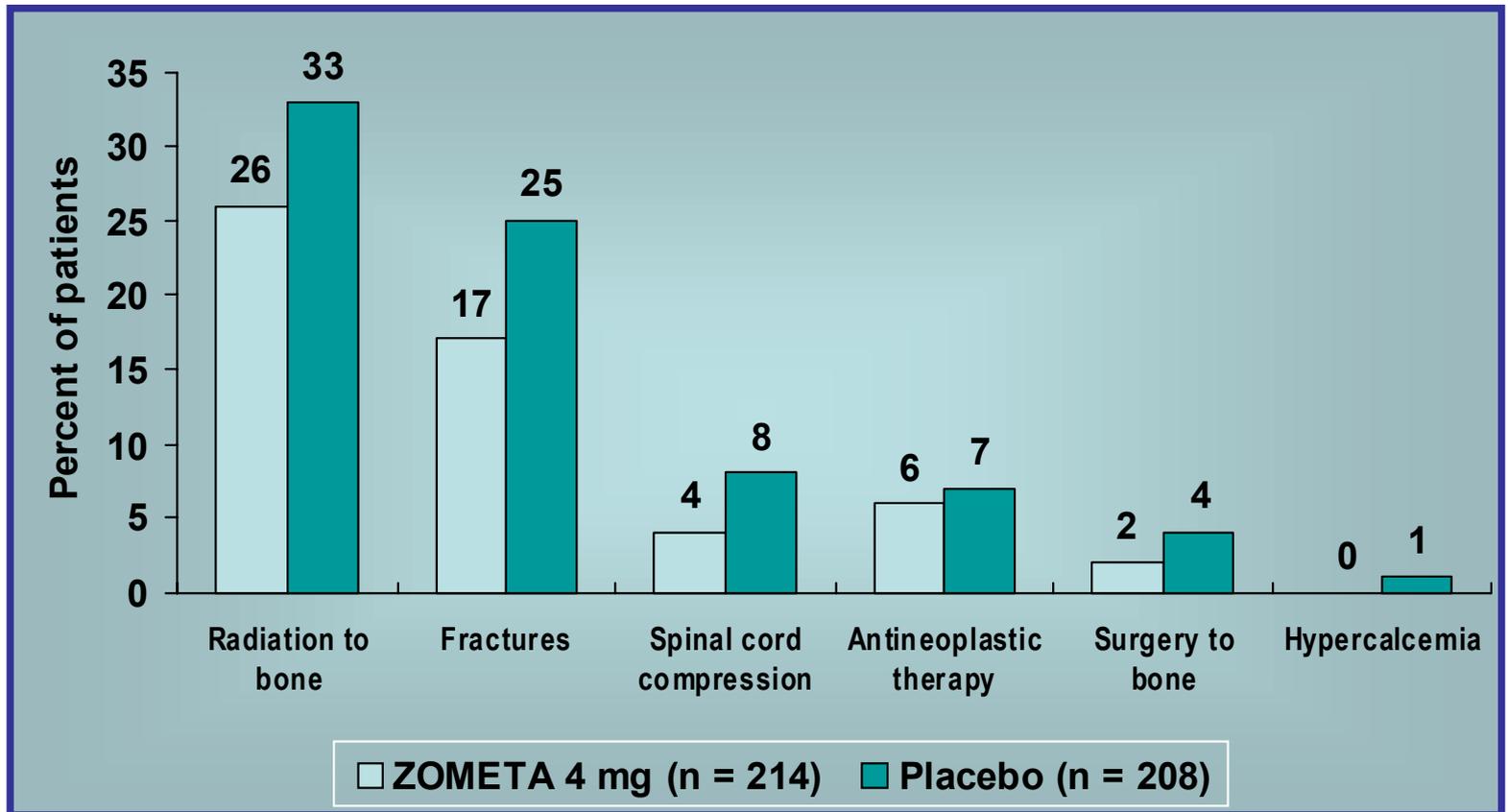


- ZOMETA 4 mg versus placebo remained significant when asymptomatic fractures were excluded

Prostate Cancer

Proportion (%) of Patients With Each SRE

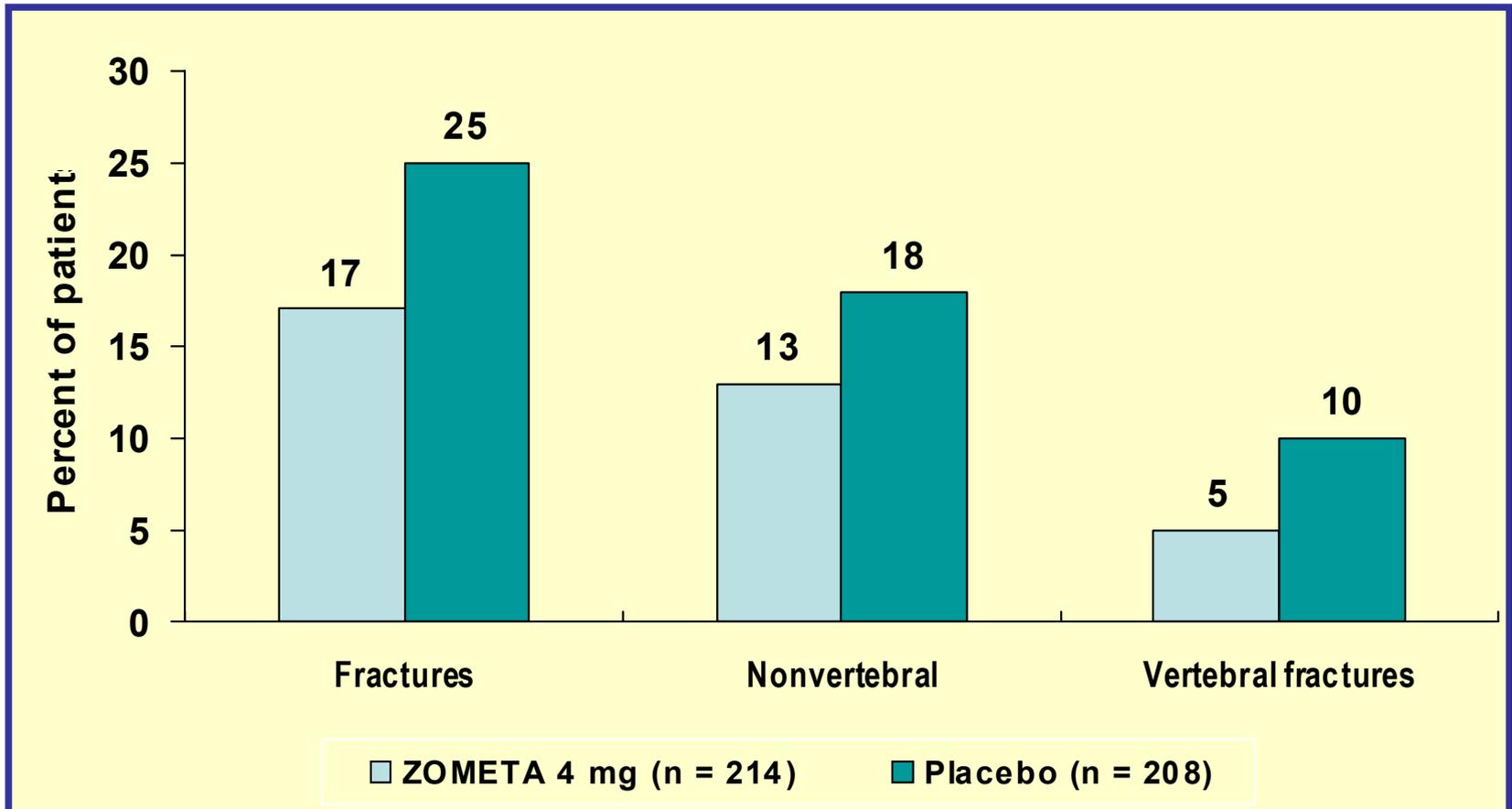
ZOMETA® consistently reduces all types of SREs



Prostate Cancer

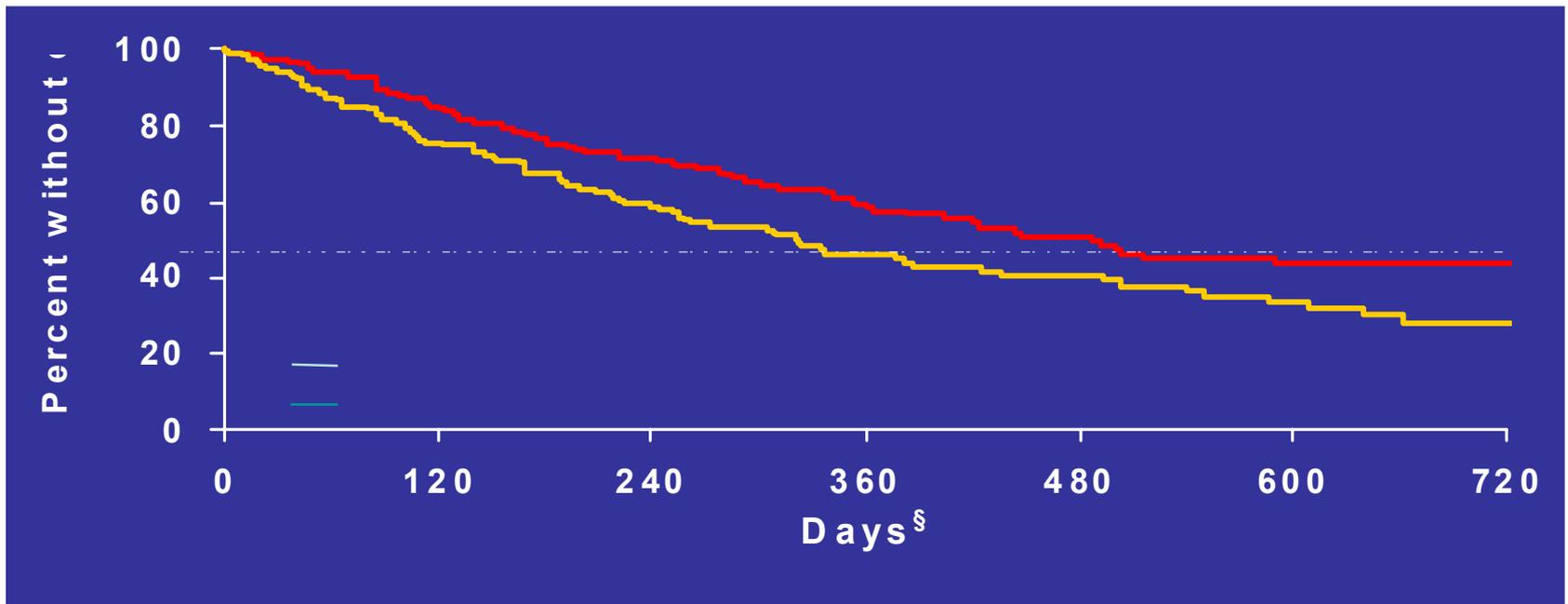
Proportion (%) of Patients With Fractures

ZOMETA[®] consistently reduces the incidence of fractures



Prostate Cancer Time to First SRE

ZOMETA® significantly extends the time to the first SRE by > 5 months

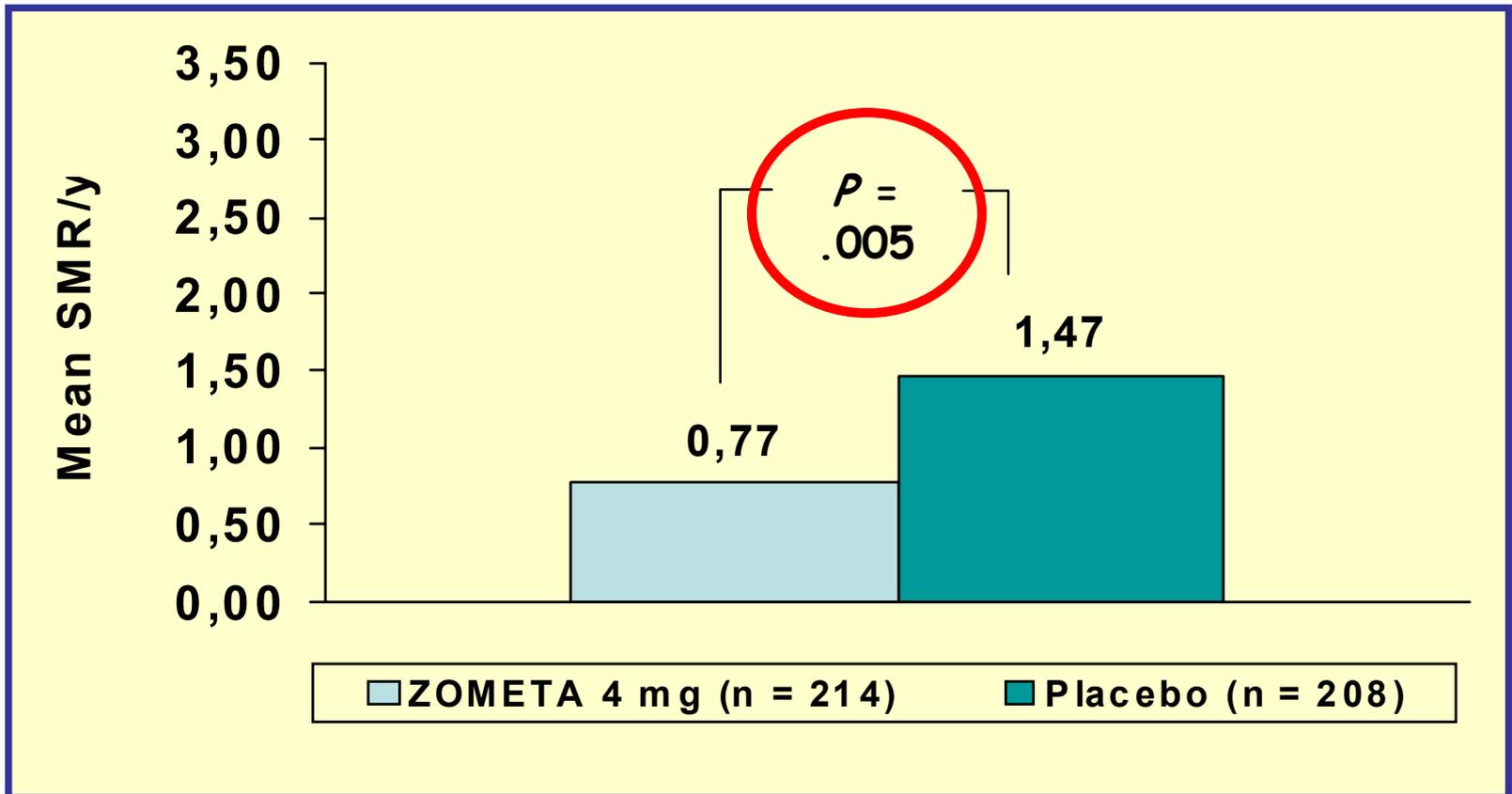


Zol 4 mg	214	149	97	70	47	35	3
Placebo	208	128	78	44	32	20	3

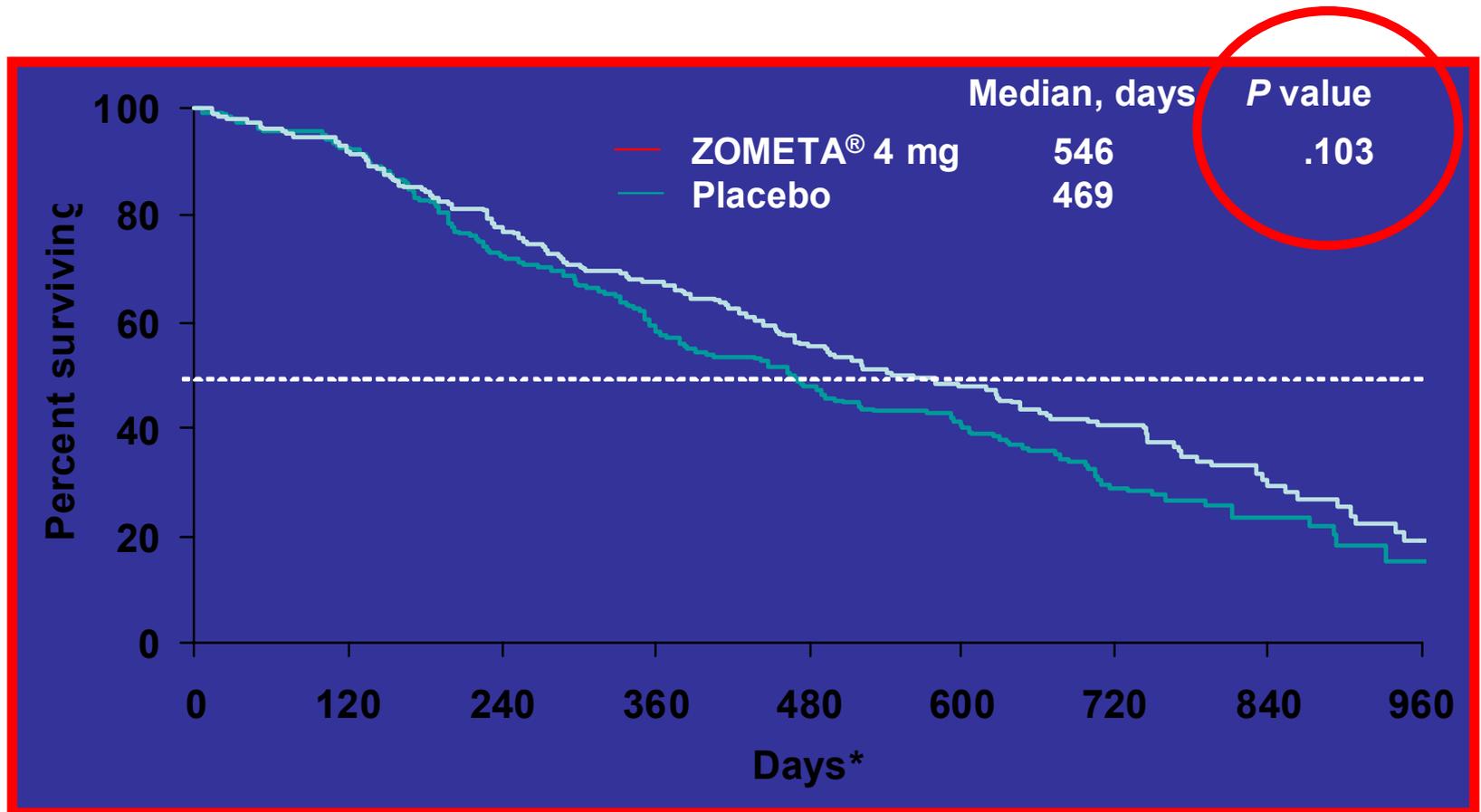
*After start of study drug.

Prostate Cancer Skeletal Morbidity Rate

ZOMETA[®] significantly reduces the annual incidence of skeletal complications



Prostate Cancer Survival



Zol 4 mg	214	162	113	56	10
Placebo	208	148	94	40	5

*Time after start of study drug.

Cáncer de Próstata

Resultados

- Disminución marcadores biológicos: N- Telo peptide y F. Alcalinas
- Aumento de Sup. libre eventos ($p=0.009$)
- Disminución de nº de eventos (0.02)
- Aumento tiempo a Primer evento ($p=0.008$)
- Disminución intensidad dolor ($p=0.05$)
- No cambios en TTP de Lesiones óseas ni de la enfermedad, ni en SG.
- No diferencias entre 4 y 8 mg

ZOMETA es el único bifosfonato que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de M+ óseas de CP

Cáncer de Próstata

Incidencia de Efectos Adversos ($\geq 15\%$)*

	ZOMETETA 4 mg n = 214; n (%)	Placebo n = 208; n (%)
Dolor óseo	114 (53.3)	134 (64.4)
Nausea	82 (38.3)	81 (38.9)
Estreñimiento	79 (36.9)	80 (38.5)
Fatiga	75 (35.0)	56 (26.9)
Anemia	66 (30.8)	42 (20.2)
Mialgia	56 (26.2)	42 (20.2)
Debilidad	51 (23.8)	44 (21.2)
Vomitos	50 (23.4)	47 (22.6)
Anorexia	49 (22.9)	39 (18.8)
Pirosis	46 (21.5)	31 (14.9)
Mareos (excepto vértigo)	44 (20.6)	27 (13.0)
Edema en MMII	44 (20.6)	32 (15.4)
Diarrea	42 (19.6)	36 (17.3)
Pérdida peso	41 (19.2)	28 (13.5)
Disnea	34 (15.9)	33 (15.9)
Artralgia	31 (14.5)	31 (14.9)
Insomnio	25 (11.7)	39 (18.8)



Conclusiones

- La enfermedad metastásica ósea es un problema de salud pública
- La activación osteoclástica es precisa en toda enfermedad metastásica
- Los bisfosfonatos disponibles presentan una actividad limitada, pero reducen significativamente todos los eventos óseos
- El Zometa aparece como el bisfosfonato más activo
- El tratamiento de las M+ óseas debe ser tema de investigación básica y clínica

Bifosfonatos

Inicio y duración del Tto.

- **Cuando iniciar el tratamiento?**
 - Iniciar al diagnóstico de M+ óseas sintomáticas
- **Cuando finalizar?**
 - Continuar mientras la enfermedad ósea sea un problema clínico
- **Como monitorizar la respuesta?**
 - Papel de la monitorización bioquímica?

Turnover óseo

Marcadores bioquímicos

- Marcadores de resorción ósea:
 - Marcadores urinarios
 - Índice calcio/creatinina
 - Índice hidroxiprolina/creatinina
 - Índice N-Telopeptide/creatinina
 - Índice C-Telopeptide/creatinina
 - Índice pirinilodine/creatinina
 - Índice deoxipirinilodine
 - Marcadores séricos
 - N-Telopeptide, C-Telopeptide y Sialoprotina
- Marcadores de formación ósea:
 - Fosfatasas alcalinas y Osteocalcina