

## BIFOSFONATOS EN CÁNCER DE MAMA

**Dr. Matti Aapro**

Conferencia pronunciada el 5 de septiembre de 2005  
Transcripción de la videograbación

*Rev Arg Mastol* 2005; 24(85): 282-288

El tema que voy a exponer es el uso de bifosfonatos en el cáncer de mama. Es un campo muy importante que intentamos comprender más y más, no sólo en el contexto de la patología avanzada, donde se han planteado recomendaciones en manos de muchos paneles; los paneles que todos conocen, el panel de la ASCO que han explorado el tema de los bifosfonatos en la patología avanzada. Pero también hay preguntas actualmente en otros contextos y soluciones. Esto lo conocen cuando tratamos a las pacientes en el contexto adyuvante. Ya hemos visto que muchas de estas pacientes cuando reciben inhibidores de aromatasas, tendrán problemas con la salud ósea. Tenemos que saber cómo seguir adelante. Quiero repasar lo que tenemos al alcance de la mano en este campo, para que ustedes después lleguen a las correctas decisiones para sus pacientes.

Hay un hecho contundente y lo conocemos, que existe una asociación con el riesgo de fractura de vértebras con ese cáncer mamario, dato muy antiguo ya. Muy bien explicado en el *British Journal of Cancer* en 1999 (Cuadro 1). Tenían 434 pacientes con cáncer, 352 casos con el primer diagnóstico y otras con patología ya recurrente. Se demostró cuán frecuentemente, comparado con la población en general compatibilizada para todo tipo de características, era esta situación: el tremendo aumento en el riesgo de fracturas vertebrales en estas pacientes.

### CÁNCER DE MAMA ASOCIADO CON ALTO RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL

Entre 434 pacientes con cáncer de mama:  
352 diagnósticos iniciales.  
82 enfermedades recurrentes.

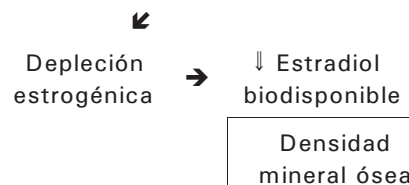
Riesgo de fractura vertebral:  
Incremento del riesgo de 5 veces desde el momento del diagnóstico de cáncer de mama.  
Incremento del riesgo de 20 veces en mujeres con metástasis en tejidos blandos, pero sin evidencia de metástasis ósea.

**Cuadro 1**

### PÉRDIDA ÓSEA INDUCIDA POR TRATAMIENTO (CTIBL) EN CÁNCER DE MAMA

#### Terapia para cáncer de mama

Ablación ovárica  
Disfunción ovárica inducida por quimioterapia  
Terapia hormonal  
[ Inhibidores de aromatasas ]  
[ Agonistas GnRH ]



**Cuadro 2**

<b>EL TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER CAUSA UNA IMPORTANTE PÉRDIDA ÓSEA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS</b>	
Quimioterapia adyuvante	Media de 4% de disminución en BMD de columna lumbar a 6 meses. Posterior pérdida de 3,7% a 12 meses.
Ooforectomía	Hasta 20% de disminución en BMD dentro de los 18 meses.
Goserelín	Causa amenorrea en alrededor del 95% de mujeres premenopáusicas dentro de los 6 meses (reversible).
BMD: Densidad mineral ósea.	

Cuadro 3

¿Por qué ocurren? ¿Cuál es el fundamento de esto? El fundamento es que hay una pérdida ósea inducida por el tratamiento oncológico y por metástasis también (Cuadro 2). Pero también hay pérdida ósea, insisto, por el tratamiento. Esto tiene que ver con el hecho de muchos de los tratamientos, por supuesto con ablación ovárica en las premenopáusicas o disminución ovárica en las posmenopáusicas que reciben quimioterapia o terapia hormonal. Antes hicimos alusión a los inhibidores de aromatasa aparentemente, ya sea

porque no son protectores como el tamoxifeno o quizás porque inducen una tremenda disponibilidad en el estradiol biodisponible, comparado con otros enfoques. Hay depleción de estrógeno, y esta depleción de estrógeno con la expresión del estradiol segregado, genera una disminución de la densidad mineral ósea. Esto no es inmediato, necesita 2 ó 3 años antes de ocurrir, pero cuando ocurre puede ser importante.

Lo que sabemos es que nuestras pacientes posmenopáusicas ya están por debajo del umbral de la pérdida ósea. Esto no es así para todas las mujeres. Muchos de ustedes son expertos en este campo y saben que algunas mujeres mantienen la densidad mineral ósea y otras tendrán osteopenia y osteoporosis de rápida evolución. Tiene que haber una historia familiar, a veces sí y a veces no. Es muy importante tratar de detectar qué mujeres tendrán tal o cual evolución y cómo empiezan el tratamiento. Las tratan cuando ya tienen pérdida ósea, porque la producción de estradiol es muy baja, debido a la menopausia y cómo ha afectado los huesos y cómo es la situación cuando pasan de esta cantidad de estradiol disponible a una situación muy negativa con referencia a esa hormona.

Sabemos que la quimioadyuvancia disminu-

<b>EL TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER AUMENTA LA PÉRDIDA ÓSEA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS</b>	
<b>Causa de deficiencia de estrógeno</b>	<b>Pérdida ósea estimada</b>
Menopausia normal (tiempo de vida estimada)	5%-10% cortical 20%-30% trabecular
Inhibidores de aromatasa	1%-3% por año * (pérdida ósea adicional)
Los inhibidores de aromatasa cada vez se usan más como terapia adyuvante.	
* La CTIBL causada por inhibidores de aromatasa es más rápida que la pérdida ósea posmenopáusica normal. Datos del estudio ATAC.	

Cuadro 4

FRACTURAS EN EL ESTUDIO ATAC Howell et al. SABCS 2004		
Porcentaje de pacientes con fractura.		
Anastrozol	11,0%	p < 0,0001
Tamoxifeno	7,7%	
Índice de fracturas por 1.000 mujeres años.		
Anastrozol	22,6	
Tamoxifeno	15,6	

Cuadro 5

ye después de 4 meses la densidad ósea en la columna, 4% y 3,7% después de 12 meses (Cuadro 3). Esto no está llegando a nivel tan importante como la osteoporosis, pero está creando complicaciones. Si la paciente sufre una ooforectomía, en 18 meses hay un 20% de disminución de la densidad mineral ósea. Si la ooforectomía es con goserelín, estas pacientes empiezan a tener rápidas pérdidas de la densidad mineral ósea.

Los inhibidores de aromatasa, además de todo esto, aumentarán la pérdida de 1% a 3% por año (Cuadro 4). Esto implica que no nos sorprenden los datos que han mostrado, que de hecho las pacientes que reciben inhibidores de aromatasa, un agente excelente, lamentablemente tienen efectos colaterales, como el aumento inclu-

PRUEBAS PARA DENSIDAD MINERAL ÓSEA
El diagnóstico y el tratamiento temprano son esenciales para reducir el riesgo de fractura.
Absorciometría con rayos x de energía dual (DEXA). Más sensible. Más segura que los rayos x convencionales. Mide columna, cadera o cuerpo total.
Absorciometría con rayos x de energía dual periférica (pDEXA). Mide muñeca, talón o dedos.

Cuadro 6

CRITERIO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA PÉRDIDA ÓSEA CÁLCULO DEL T score	
Diagnóstico	T score, SD
Límite menor al normal*	-1
Osteopenia	-1 a -2,5
Osteoporosis	-2,5
Osteoporosis severa	-2,5 1 fractura
Para cada 1 SD ↓ desde normal, el riesgo relativo de fractura ↑ 1,5 a 2,5 veces.	
* La referencia estándar para BMD "normal" es una mujer sana de 30 años con BMD óptima.	

Cuadro 7

so de fracturas óseas.

Este mayor riesgo de fracturas es extremadamente importante para estas pacientes tratadas en el contexto adyuvante, porque esto se traduce en un riesgo que dura toda la vida, caída en la calidad de vida y aumento en los costos terapéuticos si tienen que soportar una fractura.

¿Qué sabemos del estudio ATAC? Del estudio ATAC sabemos que el riesgo con anastrozol es de 22,6 de fracturas para 1.000 mujeres por año, comparado con tamoxifeno 15,6 para 1.000 mujeres por año (Cuadro 5). Así que hay un aumento, no es una duplicación o una triplicación, pero claramente hay un aumento exacerbado. Hay que hacer algo al respecto y sabemos qué hacer.

Lo primero, como dije, es tener un buen fundamento de recomendación. Actualmente es una absorciometría DEXA SCAN o densitometría, es el procedimiento recomendado en todo el mundo por paneles internacionales, incluso es recomendado por la OMS (Cuadro 6).

La pérdida ósea ha sido estudiada por expertos durante los últimos 30 años (Cuadro 7).

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	
	Aumento estimado de BMD
Suplemento de Calcio (1.000 a 1.200 mg/día) Vitamina D (400 a 800 UI/día)	0% -4%
Terapia de reemplazo hormonal	3% -5%
SERM (tamoxifeno o raloxifeno)	1% -2%
Calcitonina (intranasal)	1% -2%
Bifosfonatos	10%

Cuadro 8

Recomendaciones bien establecidas, y la mayoría de ustedes ciertamente conocen esto perfectamente bien. Cuando una paciente tiene el T score de  $-1,0$  a  $-2,5$  tendrá osteopenia. Ésta es la paciente que debemos observar minuciosamente o donde hay que intervenir rápidamente, antes que entre en la categoría de osteoporosis, porque con la caída de un desvío estándar desde normal, el riesgo de fractura aumenta de 1,5 a 2,5. En estos tipos de score T hay un aumento de más de 5 veces el riesgo de fracturas.

¿Cuáles son las recomendaciones internacionales para esta población? (Cuadro 8). ACRTU, calcio, vitamina D. Ésta es una recomendación para esta población de mujeres. Esto aumenta un poco la densidad mineral ósea durante 1 año o después de 1 año en cáncer de mama. Sobre todo para las RE positivo no podemos utilizar terapia de reemplazo hormonal; ahí podemos usar tamoxifeno o raloxifeno y podemos también usar bifosfonatos.

¿Qué bifosfonatos? Hay muchos disponibles; en el contexto del cáncer hay unos pocos que se han estudiado bien. El clodronato se ha estudiado y muestra que en muchas pacientes se puede disminuir el riesgo de pérdidas de densidad ósea con clodronato en la columna lumbar y cuello de fémur, comparado con placebo. También el risendronato se puede utilizar.

Estos agentes orales son menos potentes que los endovenosos. Muchas pacientes también no quieren tener los efectos colaterales que dan los agentes orales, así que se les sugiere utilizar la inyección de bifosfonato endovenoso de las nuevas generaciones, que sería la respuesta para estas pacientes. Actualmente, la pregunta es si estas pacientes tendrían que utilizar esta inyección una vez por año, una vez cada 6 meses.

Ahora vamos a pasar a los datos disponibles al respecto. Veamos un estudio muy importante, es el de los colegas austríacos, que se presentó y actualizó en ASCO y antes en la reunión de San Antonio, en manos de Michel Kanache. Los colegas austríacos siguen estudiando a estas pacientes, por una pregunta secundaria, que es la influencia en la sobrevida en pacientes con tamoxifeno, anastrozol y ácido zoledrónico. Potencialmente por lo que ya nos han mostrado, es con la introducción de ácido zoledrónico dado cada 6 meses por vía endovenosa, repito una infusión cada 6 meses, podemos abolir el desarrollo de osteopenia u osteoporosis en estas pacientes.

En otras palabras, si vemos esto desde otra perspectiva, lo que obtenemos en los T score; recuerden si vamos a  $-1,5$  el T score en osteopenia, si empezó con osteopenia la paciente, ya tendrá osteoporosis y si es esto lo que ocurre cuando se da ácido zoledrónico, básicamente esta paciente tiene muy poca pérdida de la densidad mineral ósea.

En cuanto a la columna lumbar, tenemos los datos y comparamos el tamoxifeno y anastrozol. Por supuesto a las pacientes con tamoxifeno les va mejor que cuando no tienen nada, pero si tienen ácido zoledrónico, a ambas (con tamoxifeno y anastrozol) les va muy bien.

Algunas dudas en cuanto a la seguridad fueron estudiadas por los austríacos. Un tema muy importante es la seguridad renal (Cuadro 9). Los

RESULTADOS ADICIONALES
Interacción con edad/BMD basal. No se vio interacción particular de los efectos con la edad o la BMD basal.
Seguridad renal 2.904 mediciones de creatinina sérica. Mediana $0,8 \pm 0,17$ mg/dl (= $71 \pm 14,75$ mmol/l). Ningún valor fuera de 1,5 x sobre lo normal.
Fracturas No se observaron en el estudio.

Cuadro 9

austríacos mostraron que no había preocupación en más de 2.900 evaluaciones de creatinina hechas en un estudio para seguridad. Hasta hoy no han visto fracturas en cualquiera de los brazos en este estudio; así que no podemos decir hoy que existe una disminución en la tasa de fracturas, hay simplemente una estabilización de la densidad mineral ósea. El tema de la osteonecrosis maxilar que se debate mucho con el uso de estos agentes, no fue informado por el momento en el estudio austríaco.

Las recomendaciones que siempre hace en ASCO la Sociedad Americana de Osteoporosis se ven en el Cuadro 10. Para todas las pacien-

RECOMENDACIONES
<b>ASCO, American Osteoporosis Society</b>
Para todas las pacientes con "alto riesgo": Esto incluye a todas las pacientes tratadas con inhibidores de aromatasa (IA). Mediciones anuales de BMD.
Tratamiento: T score > -1,5: estilo de vida. T score -1,5 a -2,5: Calcio, vitamina D. T score < -2,5: bifosfonatos.

Cuadro 10

ESO Bisphosphonates Task Force COMPOSICIÓN	
M. Aapro (moderador)	
J. J. Body	R. Jakesz
R. Coleman	E. McCloskey
I. DieI	A. Paterson (Canada)
M. Gnant	K. Albain (EE.UU.)
T. Howell	J. Gralow (EE.UU.)

Cuadro 11

tes de alto riesgo, esto incluye a las pacientes en tratamiento con inhibidores de aromatasa, hay que hacer mediciones anuales de la densidad mineral ósea. Con las que tienen un T score mejor que -1,5 cambios en el estilo de vida; hay que reasegurar a las pacientes y hay dietas que potencialmente les darían más calcio que otras. Hay que darles calcio y vitamina D, si tienen osteopenia; y la recomendación de utilizar bifosfonatos si el T score está en el campo de la osteoporosis, además de calcio y vitamina D.

La Escuela Europea de Oncología estudió esto en un panel que fue organizado el año pasado (Cuadro 11). Estamos redactando el manuscrito en estos momentos, y como pueden ver de los nombres en esta figura, los miembros del panel son los investigadores que han participado activamente en todos los estudios que se han realizado con todos los bifosfonatos en el campo del cáncer, en este último par de años.

Por lo menos, nuestras recomendaciones son las que se muestran en el Cuadro 12, pero éstas son provisionarias, pueden cambiar en el ámbito final. Como dice ASCO, hay que tener la medición de densidad mineral ósea de las pacientes antes de empezar la quimioterapia adyuvante y ¿después de 1 ó 2 años? En cualquier paciente antes de empezar con los inhibidores de aromatasa y ¿después de 1 ó 2 años? Decir 1 año es muy temprano y 2 años quizás sería el momento mejor. Después, hacer un tratamiento a medida según la pérdida ósea que habremos observado.

<b>Bisphosphonates Task Force RECOMENDACIONES PROVISORIAS</b>
Medición de la BMD en todas las pacientes: ¿Antes de iniciar quimioterapia adyuvante, y luego de 1 ó 2 años? ¿Antes de iniciar inhibidores de aromatasa, y luego de 1 ó 2 años?
Tratamiento de pérdida ósea adecuado a la BMD basal.

Cuadro 12

A esta altura, antes de datos que sean definitivos, de los que estén en estudios en evolución, consideramos que un tratamiento con bifosfonatos favorece a las premenopáusicas que sufren amenorrea después de quimioterapia; y que debería administrarse como tratamiento preventivo, según los datos austríacos, a todas las mujeres que empiezan con terapia de inhibidores de aromatasa no esteroidea (Cuadro 13).

Hay un estudio que hace esta pregunta, y tenemos ya algunos datos de este estudio. Son dos estudios, en realidad, el Z-FAST y el ZO-FAST; son estudios con un diseño muy parecido. Lo que se pregunta aquí es: en pacientes con tratamiento con letrozol, recibirán inmediatamente cada 6 meses el ácido zoledrónico o empiezan en la fase tardía únicamente cuando vean que existen indicaciones para empezar con el bifos-

<b>Bisphosphonates Task Force RECOMENDACIONES PROVISORIAS</b>
Mientras se esperan los resultados de los estudios en curso:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe considerar el tratamiento con bifosfonatos para todas las mujeres premenopáusicas que tienen amenorrea posquimioterapia.</li> <li>• Tratamiento preventivo para todas las mujeres que inician terapia con inhibidores de aromatasa.</li> </ul>

Cuadro 13

<b>CONCLUSIONES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hay estrategias para proteger el hueso en evaluación.</li> <li>• Los bifosfonatos orales reducen la CTIBL y proveen medios para prevenir la pérdida ósea.</li> <li>• Sin embargo, su baja tolerancia y adhesión pueden disminuir el beneficio clínico.</li> <li>• Los potentes bifosfonatos IV, como el ácido zoledrónico, brindan excelente protección contra la pérdida ósea, y han mostrado aumentar la BMD.</li> </ul>

Cuadro 14

fonato.

Hay distintos puntos finales que se estudian en estos protocolos. El punto final primario es la densidad mineral ósea lumbar a 12 meses en L1-L4.

Tenemos estudios preliminares que muestran que si empezamos desde el principio, mejoramos la densidad mineral ósea de estas pacientes, como sería de anticipar. Si empiezan más tarde, el problema es que estas pacientes empezarán a desarrollar aumento en la pérdida ósea, y no saben cuándo estas pacientes pasarán de la simple pérdida ósea a la fractura, relacionada con esa pérdida ósea. Necesitamos más seguimiento del estudio para ver si la intervención a esta altura, alcanzará para evitar la ulterior fractura y, en consecuencia, disminuir los costos médicos, porque no todas las pacientes van a necesitar intervención; pero aquí están dando tratamiento a todas las pacientes.

Conclusiones sobre bifosfonatos en el contexto de cáncer de mama (Cuadro 14). Que puede afectar la densidad mineral ósea, y esto ya sea con quimioterapia o con supresión estrogénica de cualquier otra causa, y esto puede traducirse en el tema de fracturas en estas pacientes. Sabemos que podemos utilizar bifosfonatos orales, y

muchos de ustedes los están usando; sin embargo, no se han estudiado a fondo en este contexto y frecuentemente no se toleran bien, comparado con una infusión cada 6 meses de un agente con ácido zoledrónico. Pero les recuerdo que tam-

bién se están estudiando otros agentes en este contexto y dentro de poco tendremos datos sobre ellos. Así que tenemos otros agentes potenciales que se pueden obtener para estas pacientes cada 6 a 12 meses. Gracias por su atención.

**PÁGINA PARA PUBLICIDAD**