

Tratamiento médico de las metástasis óseas del cáncer de mama

M. RUIZ BORREGO, I. MIRAS RODRÍGUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

La enfermedad metastásica ósea es una entidad muy frecuente en el cáncer de mama. Su etiopatogenia y su fisiopatología son complejas e implican varias moléculas y vías de activación. En los últimos años hemos asistido a la introducción de diferentes tratamientos que implican a distintos especialistas. Desde el punto de vista del tratamiento médico, la introducción de los bifosfonatos, en especial del ácido zoledrónico y de denosumab, han mejorado los resultados terapéuticos en términos de mejora de los eventos óseos relacionados con el esqueleto. Este progreso del tratamiento ha supuesto una mejora en la calidad de vida de las pacientes.

PALABRAS CLAVE: Metástasis óseas. Ácido zoledrónico. Denosumab. Eventos óseos. Calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El esqueleto es uno de los órganos más comúnmente afectados por la enfermedad metastásica en múltiples neoplasias (1), con una alta prevalencia en los casos de cáncer de mama y de próstata (2). Estos dos tumores constituyen más del 80 % de los casos de neoplasias con metástasis óseas.

En la actualidad, las estrategias de diagnóstico y las posibilidades de tratamiento de las metástasis óseas han mejorado de forma significativa: radiofármacos (3), radioterapia paliativa (4,5), avances en cirugía ortopédica (6), tratamiento médico específico de las metástasis óseas, avances en el tratamiento quimioterápico y en la

ABSTRACT

Metastatic bone disease is a highly frequent in breast cancer. The pathogenesis and pathophysiology are complex and involve several molecules and activation pathways. In recent years we have seen the introduction of different treatments involving different specialists. From the point of view of medical treatment, the introduction of bisphosphonates, especially zoledronic acid, denosumab and have improved the therapeutic results in terms of enhancement of bone events associated with the skeleton. This improved treatment has led to an improvement in the quality of life of patients.

KEYWORDS: Bone metastases. Zoledronic acid. Denosumab. Bone events. Quality of life.

hormonoterapia para el cáncer de mama y nuevas aproximaciones de fármacos ya conocidos (7), así como una amplio arsenal terapéutico paliativo para el dolor relacionado con la enfermedad metastásica ósea (8).

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres del mundo occidental (9). Actualmente, además, se describe una tendencia al incremento de la incidencia de cáncer de mama avanzado en mujeres jóvenes (10). Las metástasis óseas pueden ser la primera manifestación de enfermedad avanzada en más

del 50 % de los casos de cáncer de mama metastásico y el carácter lítico es más frecuente que el blástico o el mixto (11). Las complicaciones asociadas, como el dolor, la impotencia funcional, el compromiso neurológico, las fracturas patológicas, la hipercalcemia o la necesidad de radioterapia paliativa, tienen un impacto directo en la calidad de vida de las pacientes (12).

FACTORES DE RIESGO Y FISIOPATOLOGÍA

El riesgo de aparición de la enfermedad metastásica ósea está relacionado con los factores pronósticos del cáncer de mama, incluido el número de ganglios axilares afectados (13). Existen marcadores relacionados con la resorción ósea que pueden asociarse a la recaída exclusiva en hueso del cáncer de mama, con un intervalo de recurrencia más corto (14).

Se han descrito múltiples mecanismos que intervienen en el desarrollo de la enfermedad ósea del cáncer de mama, como la producción de factores de crecimiento y citoquinas, que conllevan el incremento en la actividad de los osteoclastos.

A nivel óseo, se generan el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF1), que promueve la proliferación e inhibe la apoptosis celular tumoral, el P04 fosfato y su receptor en la diferenciación de las células tumorales, el factor de crecimiento tumoral beta (TGF β), receptores de calcio y el receptor activador del factor KB (BANK). Todos ellos intervienen en la promoción de la reabsorción ósea, en la proliferación y en la diferenciación de células.

Por otra parte, la interleucina-6 (IL6), producida en el microambiente tumoral, tiene una alta capacidad oncogénica mediada a través de vías de señalización como STAT3, Erk1/2 y Pkb/AKT. Esta promueve la expresión de numerosos oncogenes relacionados con la supervivencia, la proliferación, la angiogénesis, la inmunomodulación y la osteogénesis/osteólisis sobre diferentes tipos celulares a nivel óseo, relacionándose no solo con la fisiopatología de las metástasis óseas, sino también con el desarrollo de las pulmonares, cerebrales y hepáticas.

En la osteoclastogénesis se describe también el desarrollo de la enfermedad micrometastásica, en la que las células tumorales inducen la maduración del pro-osteoclasto maduro por el eje OPG-RANKL-RANK (vía del receptor activador y ligando del factor Kappa beta nuclear), lo que produce mayor reabsorción ósea y liberación de factores con progresión tumoral (15).

Las metástasis óseas líticas se caracterizan por la producción de factores como TPH/TPHrP, IL1, IL6, IL8, IL11 y TNF, que actúan sobre los osteoclastos incrementando la síntesis y la liberación de RANKL, que se uniría a RANK presente en las células osteoprogenitoras con mayor producción de osteoclastos y el consecuente aumento de la reabsorción ósea.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las metástasis óseas del cáncer de mama se manifiestan en la práctica clínica habitual con una morbilidad y un deterioro de la calidad de vida de las pacientes debidos a la aparición de los llamados *eventos relacionados con el esqueleto*. Estos eventos incluyen dolor, fracturas patológicas, compromiso neurológico (compresión medular), hipercalcemia y necesidad de radioterapia paliativa o de cirugía (16).

Se estima que la supervivencia mediana de las pacientes tras el diagnóstico de metástasis óseas está en torno a los 18-26 meses, por lo que prevenir el desarrollo de estas complicaciones es de primordial importancia para ellas (2).

TRATAMIENTO MÉDICO

Existen distintas estrategias terapéuticas para el tratamiento médico de la enfermedad metastásica ósea en el cáncer de mama. Por una parte, encontramos los tratamientos médicos de las complicaciones de las metástasis óseas, que incluyen la analgesia, desde el primer escalón hasta técnicas de anestesia mayor (catéter intradural con perfusión de cloruro mórfico), o el tratamiento de la hipercalcemia, y, por otra, el tratamiento de la enfermedad tumoral de base (con quimioterapia paliativa, hormonoterapia o cualquier tratamiento dirigido). El tratamiento médico "específico" de las metástasis óseas tiene como intención esencial la prevención de la aparición de los eventos óseos relacionados con la enfermedad. En la actualidad en este grupo terapéutico incluiríamos los bifosfonatos y el denosumab (17).

Los bifosfonatos (ibandronato, pamidronato y ácido zoledrónico) son un grupo de fármacos que actúan directamente contra el osteoclasto (18). El denosumab, en cambio (19), inhibe la resorción ósea a través de un mecanismo más complejo que implica a la vía RANK.

Aunque no existen datos concluyentes de estudios aleatorizados sobre si los pacientes con metástasis óseas deben iniciar tratamiento específico (bifosfonatos y denosumab) desde su diagnóstico, habitualmente el primer evento esquelético asociado ocurre al inicio del desarrollo de dichas metástasis óseas. En un estudio aleatorizado en el que se comparaba el uso de denosumab frente a ácido zoledrónico en el tratamiento y en la prevención de los eventos esqueléticos en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas (20), el 37 % de los pacientes había sufrido tal evento a la inclusión en el estudio, con un tiempo medio desde el diagnóstico de las metástasis óseas de dos meses. Por ello, recomiendan el inicio del tratamiento específico al diagnóstico de metástasis óseas, sean sintomáticas o no.

Ambos fármacos (bifosfonatos y denosumab) deben usarse de forma indefinida, incluso en fases avanzadas

de la enfermedad. Sin embargo, su interrupción debe considerarse en pacientes con buen pronóstico, enfermedad oligometastásica, bajo riesgo de complicaciones óseas y respuesta duradera al tratamiento sistémico.

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

El ácido zoledrónico es un bisfosfonato que presenta una alta afinidad por el hueso mineralizado, actuando como inhibidor de la resorción ósea osteoclástica (21). En estudios preclínicos, se evidenció una cierta actividad antitumoral *in vivo* a través de la alteración del microentorno de la médula ósea, lo que lo hacía menos favorable al crecimiento de la célula tumoral a través de metabolitos citotóxicos o mediante actuación sobre mecanismos de función y de supervivencia celular, aunque estas consideraciones son controvertidas (22). De esta forma, el ácido zoledrónico previene y retrasa los eventos esqueléticos relacionados con las metástasis óseas con mejor control del dolor y aumento de la calidad de vida de las pacientes en comparación con otros bifosfonatos (23).

EVIDENCIA CIENTÍFICA

En un ensayo clínico de fase III en el que se comparaba el uso de ácido zoledrónico frente a pamidronato en pacientes con cáncer de mama y mieloma múltiple, con un seguimiento de 25 meses (24), el ácido zoledrónico fue más eficaz en la reducción del riesgo de complicaciones esqueléticas. En el grupo de pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia, aumentó de manera

estadísticamente significativa el tiempo hasta el primer evento (415 días frente 370 días, $p: 0,047$) así como la reducción de la tasa de morbilidad esquelética (eventos por año). En la población general, el porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento radioterápico fue menor en los tratados con ácido zoledrónico (19 % frente a 24 % $p: 0,037$). En la figura 1 están recogidos de manera esquemática los elementos de evaluación de la eficacia del ácido zoledrónico en los ensayos clínicos, incluidos tumores sólidos diferentes del cáncer de próstata y de mama (25).

En cuanto a la hipercalcemia tumoral, el ácido zoledrónico ha demostrado ser un tratamiento más eficaz que el pamidronato (26). En relación al dolor asociado a las metástasis óseas, el ácido zoledrónico mejora la escala de dolor de las pacientes con cáncer de mama y su calidad de vida (27).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del ácido zoledrónico es independiente a la dosis administrada. Su concentración plasmática se mantiene estable a la variación del tiempo de perfusión (de 5 a 15 minutos).

Su eliminación tiene un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con dos horas de vida media, seguida de una fase de eliminación prolongada con una semivida de 146 horas (28).

El ácido zoledrónico presenta una baja unión a proteínas plasmáticas. Se excreta inalterado por vía renal, con un aclaramiento total independiente a la dosis administrada a parámetros asociados al paciente, incluyendo el aclaramiento de creatinina. Es un fármaco seguro en

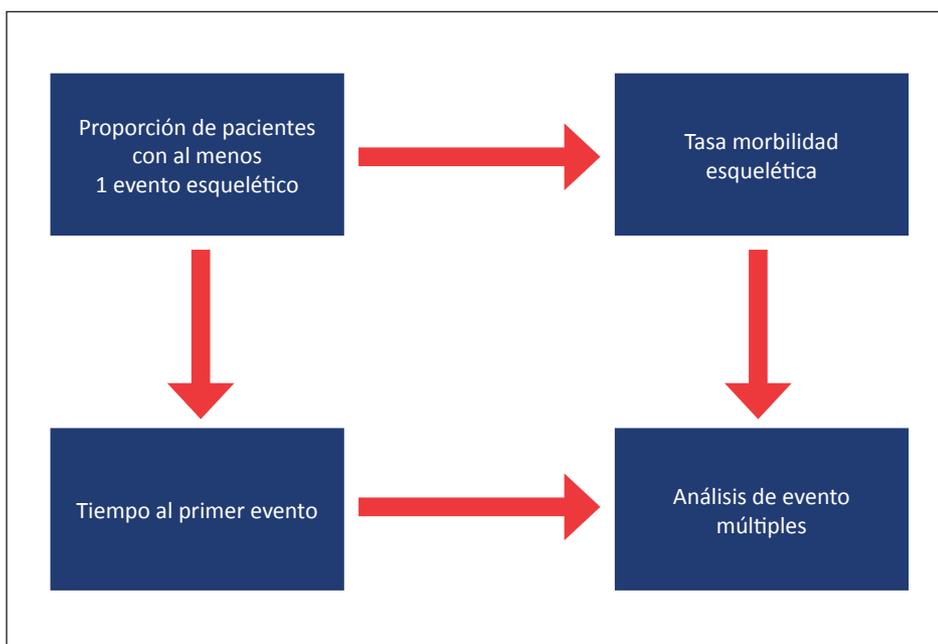


Fig. 1.

insuficiencia renal moderada. En insuficiencia renal grave no se disponen de datos concluyentes, así como en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA

En cuanto a la dosificación más adecuada, podemos encontrar varios ensayos realizados a este respecto. El estudio CALGB 70604 es un estudio abierto de no inferioridad que incluía pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y mieloma múltiple con afectación ósea que no habían recibido bifosfonatos. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ácido zoledrónico cada cuatro o cada doce semanas durante dos años, y se demostró la no inferioridad de ninguno de los brazos del estudio en el análisis por intención de tratar ($p < 0,001$) en cuanto a la aparición de eventos esqueléticos. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de aparición de osteonecrosis de mandíbula, mayor en el grupo de pacientes que recibieron ácido zoledrónico cada doce semanas (29).

Otros estudios que profundizan en este sentido son los ensayos aleatorizados ZOOM (30) (ensayo abierto) y OPTIMIZE-2 (31) (ensayo doble ciego controlado con placebo), en los que se confirmó la no inferioridad de administrar ácido zoledrónico cada doce semanas frente a hacerlo cada cuatro.

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las indicaciones para la administración de ácido zoledrónico son la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea y tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia tumoral.

Sus contraindicaciones son la hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes y lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de ácido zoledrónico son (32):

ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La frecuencia de acontecimientos adversos asociados a insuficiencia renal en cáncer de mama fue del 4,3 %. Este deterioro de la función renal se ha relacionado con múltiples factores, como la deshidratación, la presencia

previa de insuficiencia renal o tratamientos prolongados, así como con el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de perfusión más corto del recomendado. No debe utilizarse en caso de filtrado glomerular < 30 ml/min (32). Hay que realizar un ajuste de dosis según el aclaramiento de creatinina que presente el paciente (Tabla I).

TABLA I

<i>Aclaramiento de creatinina basal, ml/minuto</i>	<i>Dosis recomendada de ácido zoledrónico</i>
> 60	4 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3 mg

OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA

La osteonecrosis mandibular se caracteriza por la destrucción ósea dolorosa de la mandíbula o del maxilar, con un proceso infeccioso secundario subyacente y un retraso en su curación. Es un efecto adverso poco frecuente (33) que se presenta con mayor frecuencia en pacientes que reciben bifosfonatos de forma mensual y con tratamientos concomitantes con actividad antiangiogénica (34). Se relaciona con múltiples factores de riesgo, como la presencia de cáncer, los tratamientos concomitantes y la presencia de comorbilidades (anemia, alteración de la coagulación, infecciones...), así como con la extracción dental previa (35). Una medida adecuada para evitarla es la revisión por el servicio de odontología o por el de cirugía maxilofacial antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico.

FIBRILACIÓN AURICULAR

Se ha descrito un aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes que reciben tratamiento con ácido zoledrónico en un porcentaje poco significativo, por lo que no debe tenerse en cuenta al plantear el tratamiento (36).

SÍNDROME PSEUDOGRIPAL

En los tres días posteriores a la administración del ácido zoledrónico, los pacientes pueden presentar un cuadro pseudogripal con síntomas que incluyen dolor óseo, fie-

bre, fatiga, artralgia, mialgia y escalofríos. Habitualmente se resuelve en pocos días. No suele afectar a la adherencia al tratamiento y puede minimizarse con el tratamiento concomitante con paracetamol o AINE (37).

FRACTURAS ATÍPICAS DEL FÉMUR

Consideramos fracturas atípicas de fémur aquellas de localización subtrocantérea y diafisaria en pacientes en tratamiento con bifosfonatos. Es una complicación rara y puede presentarse en pacientes con osteoporosis y en tratamiento prolongado con bifosfonatos (mediana de 7 años) (38).

HIPOCALCEMIA

La inhibición de la resorción ósea producida por los bifosfonatos puede causar hipocalcemia. Por ello, deben controlarse los niveles séricos de calcio y de vitamina D, especialmente los primeros meses de tratamiento, ya que los pacientes oncológicos suelen presentar déficits asociados a su enfermedad. En caso de presentarse esta complicación, podremos suplementar dichos déficits con aportes orales.

En definitiva, el ácido zoledrónico es un tratamiento eficaz para la prevención de eventos relacionados con la enfermedad metastásica ósea y su administración debe plantearse en el momento del diagnóstico como un tratamiento prolongado que, en cualquier caso, deberá individualizarse teniendo en cuenta los efectos adversos u otras situaciones, como el progreso de la enfermedad metastásica a otros niveles o el deterioro de la calidad de vida de la paciente.

Hay estudios reportados de administración alternante de los bifosfonatos en los que el tiempo hasta el primer evento sería similar al tratamiento continuo (39). Asimismo, se ha demostrado que aquellas pacientes que han sufrido eventos óseos o progresión de la enfermedad metastásica mientras recibían tratamiento con clodronato o pamidronato se benefician del cambio al tratamiento con ácido zoledrónico (40).

DENOSUMAB

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) con alta afinidad y especificidad por RANKL (19), que ha supuesto una innovación en el tratamiento médico de las metástasis del cáncer de mama. El denosumab se produce por una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ARN recombinante. Este anticuerpo se une a RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B), una proteína soluble o transmembrana esencial para la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que impide la activación de su receptor,

RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos (41). Al impedir la interacción del RANKL/RANK, se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por el cáncer.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

Lipton y cols. (42) realizaron un estudio de fase II aleatorizado multicéntrico e internacional con 255 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y metástasis óseas, en el que se valoraron la eficacia y la seguridad del denosumab. Las pacientes recibieron denosumab vía subcutánea (n = 212) cada 4 semanas (30, 120 o 180 mg) u 8 semanas (60 o 180 mg) o bifosfonatos vía intravenosa cada 4 semanas (n = 43) (pamidronato, ibandronato o ácido zoledrónico a criterio del médico). El objetivo principal fue la mediana del cambio porcentual en N-telopéptido urinario (uNTx) corregido para creatinina (uNTx/Cr) desde el nivel basal hasta la semana 13, que fue $\geq 65\%$ en un porcentaje superior de pacientes tratados con denosumab (74 % frente a 63 %). En cuanto a los eventos esqueléticos que se produjeron durante el estudio, el 9 % de los pacientes recibía denosumab, mientras que el 16 % recibía bifosfonato. El perfil de toxicidad de denosumab fue bueno, sin ningún evento que fuera considerado grave.

En un estudio de fase III (43) aleatorizado y doble ciego, que incluía a 2046 mujeres con cáncer de mama con metástasis óseas, se comparó denosumab subcutáneo 120 mg y placebo intravenoso (n = 1026) frente a ácido zoledrónico 4 mg intravenoso ajustado al aclaramiento de creatinina y placebo subcutáneo (n = 1020) cada 4 semanas, junto a suplementos de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día. El objetivo primario (no inferioridad) fue el tiempo hasta la aparición del primer evento esquelético durante el estudio, mientras que el objetivo secundario (de superioridad) fue el tiempo hasta la aparición del primer evento y los siguientes durante el estudio.

El denosumab retrasó el tiempo hasta el primer evento esquelético durante el estudio (HR 0,82; IC 95 %, 0,71-0,95; $p < ,001$ no inferioridad; $p = ,01$ superioridad). La mediana de tiempo del primer evento esquelético durante el estudio fue de 26,4 meses para el grupo de ácido zoledrónico y no se alcanzó en el grupo de denosumab. El denosumab también redujo el riesgo de desarrollar múltiples eventos esqueléticos en un 23 % comparado con ácido zoledrónico (HR 0,77; IC 95 %, 0,66-0,89; $p < ,001$). Tanto la supervivencia global como el intervalo libre de progresión observados fueron similares entre los grupos del estudio (HR = 0,95 [0,81-1,11]; $p = 0,49$ y HR = 1,00 [0,89-1,11], $p = 0,93$, respectivamente). En cuanto a la incidencia de reacciones adversas, no hubo diferencias entre ambos grupos,

aunque el síndrome pseudogripal y los eventos adversos relacionados con la función renal fueron más frecuentes con el ácido zoledrónico. La hipocalcemia ocurrió más frecuentemente con el denosumab (la mayoría dentro de los primeros 6 meses de tratamiento), pero el grado 3-4 fue similar en ambos grupos (1,6 %, denosumab; 1,2 %, ácido zoledrónico). El desarrollo de osteonecrosis mandibular fue infrecuente en ambos grupos (2 %, denosumab; 1,4 %, ácido zoledrónico), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = ,39$).

Se realizó un metaanálisis con los tres ensayos clínicos pivotaes aleatorizados de fase III (43) que incluía al anterior estudio, y otros dos con pacientes con cáncer de próstata y otros tumores sólidos y mieloma múltiple (44,45), con diseños similares al ensayo de fase III doble ciego con denosumab en comparación con ácido zoledrónico, que demuestra que el denosumab es superior en el tiempo hasta el desarrollo del primer evento esquelético y mejora el tiempo hasta el primer evento y los siguientes. Confirma, además, que la frecuencia de osteonecrosis mandibular es similar en ambos grupos y la hipocalcemia, más frecuente en el grupo de denosumab, aunque se presenta mayoritariamente de forma asintomática. En el grupo de pacientes tratados con denosumab, hubo un total de 44 % de eventos frente a un 55 % del grupo con bifosfonato.

Al mismo tiempo, existe evidencia científica sobre la eficacia de denosumab en el tratamiento de la hipercalcemia maligna (46) en pacientes refractarios al tratamiento con bifosfonatos intravenosos. Los niveles de calcio se normalizan en la mayoría de pacientes en el día 10 del tratamiento y la mediana de duración de respuesta es de 28 días. A su vez, los datos sobre el control del dolor asociado a metástasis óseas fueron favorables para denosumab (47).

FARMACOCINÉTICA

El denosumab está compuesto de aminoácidos e hidratos de carbono, como las inmunoglobulinas naturales. Su metabolismo y su eliminación siguen las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples. Tras la administración subcutánea (posología de 120 mg cada 4 semanas), la biodisponibilidad es del 62 % (48). Posee una farmacocinética no lineal en relación a la unión con el ligando RANK, con un efecto similar sobre este independiente de si se administra una dosis fija o ajustada a peso. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (49).

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El denosumab tiene las mismas indicaciones de uso que el ácido zoledrónico en cuanto a las metástasis

óseas del cáncer de mama se refiere, además del tratamiento de la osteoporosis. Es más eficaz que el ácido zoledrónico en reducir la incidencia de eventos relacionados con el esqueleto y en retrasar el tiempo hasta el primer evento, aunque no existen diferencias en la reducción de la mortalidad ni en la frecuencia global de eventos adversos (50). Dos características del fármaco que son importantes para uso en la clínica diaria: son la vía de administración subcutánea (120 mg una vez cada 4 semanas) y que no sea necesario monitorizar periódicamente las cifras de creatinina. Las pacientes en tratamiento con denosumab deben recibir suplemento diario de calcio, al menos 500 mg, y vitamina D, 400 UI, salvo que presenten hipercalcemia. Es una alternativa para pacientes que desarrollan insuficiencia renal. Existen estudios farmacoeconómicos que demuestran que denosumab es un fármaco coste-efectivo si tenemos en cuenta su eficacia, su perfil de toxicidad y su vía de administración (51).

REACCIONES ADVERSAS

Basándonos en los ensayos referidos previamente, existen reacciones adversas que tienen una frecuencia de presentación superior al 10 %, como son fatiga (45 %), náuseas (31 %), diarrea (20 %), debilidad (45 %), cefalea (13 %), dermatitis (4-11 %), hipomagnesemia (32 %) e hipocalcemia (3-18 %), entre otras. Por otra parte, destacan entre las que presentan una frecuencia del 1-10 % el edema periférico (5 %), la hipercolesterolemia (7 %), el dolor músculo-esquelético (6 %) y la ciática (5 %). Por último, algunas que se presentan en menos del 1 % de los casos son la hipertensión arterial, el estreñimiento o la hipocalcemia severa.

De todas las que nombramos, destacamos las tres más importantes en relación a la administración de denosumab. Estas son:

1. Hipocalcemia. Se diagnostica habitualmente en los seis primeros meses de tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento. Existe un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes se recomienda realizar una monitorización de los niveles séricos de calcio. En los tres ensayos clínicos de fase III en pacientes con neoplasias avanzadas y afectación ósea, se notificó hipocalcemia en el 9,6 % de pacientes tratados con denosumab y en el 5 % tratados con ácido zoledrónico.
2. Osteonecrosis mandibular. Al igual que en los casos asociados a ácido zoledrónico, los factores de riesgo son la realización de procedimientos dentales invasivos, una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, neoplasias avanzadas, infecciones o tratamientos concomitantes. Es recomendable el tratamiento odontológico pre-

ventivo antes del inicio del tratamiento. En tres ensayos clínicos de fase III en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se confirmó el desarrollo de osteonecrosis mandibular en el 1,8 % de los pacientes tratados con denosumab y en el 1,3 % de pacientes tratados con ácido zoledrónico.

3. Infecciones cutáneas (celulitis) que precisaron hospitalización. Se notificaron con mayor frecuencia infecciones cutáneas en el grupo tratado con denosumab (0,9 %) que en el grupo tratado con ácido zoledrónico (0,7 %).

PREVENCIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS

El uso de bifosfonatos o denosumab en pacientes con cáncer de mama no diagnosticadas de metástasis óseas para prevenirlas es controvertido.

El ensayo clínico AZURE de fase III aleatorizado para la evaluación del uso de bifosfonatos adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio II o III no encontró beneficio en el análisis por intención de tratar. No obstante, identificó beneficio en el subgrupo de pacientes con niveles hormonales bajos, ya fuera por causa natural (posmenopáusicas) o por tratamiento para la supresión ovárica (52).

Un metaanálisis posterior de ensayos aleatorizados de pacientes con cáncer de mama con tratamiento adyuvante con bifosfonatos demostró la reducción de recaída de la enfermedad, especialmente de las metástasis óseas, en pacientes posmenopáusicas o en tratamientos hormonales dirigidos. Los resultados fueron similares independientemente del subtipo histológico y del grado tumoral (53).

En cuanto a la posología del ácido zoledrónico como parte del tratamiento adyuvante, las recomendaciones se orientan a administrar 4 mg cada seis meses debido a los resultados de ensayos como el ABCSG-12, en los que se administraba junto a hormonoterapia. En este ensayo, los efectos adversos fueron menos frecuentes que en los que se administraba ácido zoledrónico cada cuatro semanas (54).

Los resultados del ensayo ZO-FAST determinaban que el inicio precoz de la terapia con bifosfonatos en adyuvancia era mejor respecto al aumento de la supervivencia libre de enfermedad y a la densidad ósea frente a demorarlo, si bien también encontró resultados positivos al comparar el inicio tardío con no administrarlos. Estos resultados no han concluido en una recomendación genérica en cuanto al momento idóneo para iniciar los bifosfonatos en adyuvancia, dado que el objetivo principal fue la densidad ósea, que actualmente queda a criterio del médico (55).

En cuanto al uso del denosumab como parte del tratamiento adyuvante, el estudio D-CARE no identificó

resultados estadísticamente significativos respecto a la reducción de recaídas óseas del cáncer de mama. Sin embargo, tampoco obtuvo resultados positivos en el uso de bifosfonatos, lo que se confronta con el metaanálisis referido previamente (56).

CONCLUSIÓN

En los últimos años hemos asistido al desarrollo del tratamiento médico de las metástasis óseas del cáncer de mama. La introducción de los bifosfonatos, como el ácido zoledrónico, con mayor potencia, eficacia y comodidad de administración que los previos, y del denosumab, administrados conjuntamente con nuevos fármacos citotóxicos, hormonales o dirigidos, ha supuesto un beneficio indudable en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, así como en términos de reducción de eventos relacionados con el esqueleto (dolor, fracturas patológicas, compromiso neurológico, hipercalcemia, necesidad de radioterapia paliativa o necesidad de cirugía). Este avance en el tratamiento médico se enmarca en la mejora global del tratamiento del cáncer de mama, que incluye los avances quirúrgicos y en la radioterapia.

Las últimas investigaciones sobre el uso de bifosfonatos se centran en el contexto del tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama para prevenir el desarrollo de metástasis óseas. Aunque los resultados son controvertidos, varios metaanálisis corroboran los efectos positivos de la administración de bifosfonato tras la adyuvancia, especialmente en las pacientes posmenopáusicas o en aquellas que reciben terapias de supresión ovárica, independientemente del subtipo histológico o del grado tumoral.

Por otra parte, encontrar la posología idónea de estos fármacos, alcanzando un adecuado equilibrio riesgo-beneficio, es el objetivo primordial. Así, están realizándose ensayos en los que administrar ácido zoledrónico (4 mg) cada cuatro semanas frente a cada doce no obtiene mejores resultados respecto al efecto sobre las metástasis óseas, reduciéndose drásticamente la aparición de efectos secundarios, como la osteonecrosis mandibular, en el segundo grupo. Los estudios respecto al cambio de posología del denosumab se encuentran todavía en fase de reclutamiento (ensayo SAKK 96/12), por lo que continúa administrándose según su posología clásica.

Por supuesto, el tratamiento médico específico de las metástasis óseas del cáncer de mama se encuentra enmarcado por el tratamiento global de la enfermedad avanzada. Conocemos que la pacientes con perfil luminal tienen de manera relativa una proporción elevada de afectación ósea (57). En este subtipo hemos asistido a una auténtica revolución en los últimos años con la incorporación de los inhibidores de ciclina (58) como tratamiento estándar del cáncer de mama avanzado con

receptores hormonales positivos. Cualquiera de los miembros de esta familia sería el tratamiento inicial, asociado al tratamiento hormonal, para cualquier paciente con cáncer de mama luminal con afectación ósea a este tratamiento debe asociarse el “tratamiento específico” recogido en este artículo.

CORRESPONDENCIA:

Manuel Ruiz Borrego
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Av. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
e-mail: ruizsabater@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Ibrahim T, Farolfi A, Mercatali L, et al. Metastatic bone disease in the era of bone-targeted therapy: clinical impact. *Tumori* 2013;99:1-9.
- Oster G, Lamerato L, Glass AG, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013;21(12):3279-86.
- Lamb HM, Faulds D. Samarium 153Sm leixidronam. *Drugs Aging* 1997;5:413-8.
- Expósito J, Jaén J, Alonso E, et al. Use of palliative radiotherapy in brain and bone metastases (VARA II study). *Radiat Oncol* 2012;131. DOI: 10.1186/1748-717X-7-131
- Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-36.
- Wegener B, Schlemmer M, Stemmler J, et al. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:232. DOI: 10.1186/1471-2474-13-232
- Maass N, Harbeck N, Mundhenke C, et al. Everolimus as treatment for breast cancer patients with bone metastases only: results of the phase II RADAR study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(12):2047-56.
- Smith HS, Barkin RL. Painful Boney Metastases. *Am J Ther* 2014;21(2):106-30.
- Desantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):52-62. DOI: 10.3322/caac.21203
- Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA* 2013;309:800-5.
- James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological - radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer* 2003;89:660-5.
- Wong E, Chow E, Zhang L, et al. Factors influencing health related quality of life in cancer patients with bone metastases. *J Palliat Med* 2013;16:915-21. DOI: 10.1089/jpm.2012.0623
- Colleoni M, O'Neill A, Goldhirsch A, et al. Identifying Breast Cancer Patients at High Risk for Bone Metastases. *J Clin Oncol* 2000;18:3925-35.
- Lipton A, Chapman J-A W, Demers L, et al. Elevated Bone Turnover Predicts for Bone Metastasis in Postmenopausal Breast Cancer: Results of NCICCTGMA.14. *J Clin Oncol* 2011;29:3605-10.
- Walkington L, Coleman RE. Advances in management of bone disease in breast cancer. *Bone* 2011;1:80-7.
- Coleman R E Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(Suppl.20):6243-9.
- Gnant M, Balic M, Petru E, et al. Treatment of Bone Metastases in Patients with Advanced Breast Cancer. *Breast Care* 2012;7:92-8.
- Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl.2):53-65.
- Casas A, Llombart A, Martín M. Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer. *Breast* 2013;22:585-92.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
- Skerjanec A, Berenson J, Hsu C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients. *J Clin Pharmacol* 2003;43:154-62.
- Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003;97(Suppl.3):840-7.
- Lluch A, Cueva J, Ruiz-Borrego M, et al. Zoledronic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2014;25(1):1-7. DOI: 10.1097/CAD.000000000000020
- Rosen S, Gordon D, Karninski M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. *Cancer* 2003;98:1735-44.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-21.
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.
- Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Bri J Cancer* 2005;92:1869-76.
- Katherine A. Lyseng-Williamson L. Zoledronic Acid Review of its Use in Breast Cancer. *Drugs* 2008;68:2662-75.
- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:48-58.
- Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): A phase 3, open-label, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14:663-70.
- Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:906-12.
- Brufsky AM, Sereika SM, Mathew A, et al. Long-term Treatment with Intravenous Bisphosphonates in Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Study. *Breast J* 2013;19:504-11.
- Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer after Treatment with Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
- Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177e187.
- Utreja A, Almas K, Javed F. Dental extraction as a risk factor for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in cancer patients: an update. *Odontostomatol Trop* 2013;142:38-46.
- Arslan C, Aksoy S, Dizdar O, et al. Zoledronic acid and atrial fibrillation in cancer patients. *Support Care Cancer* 2011;19:425-30.
- Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4380-7.

38. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
39. Ruiz-Borrego M, Lluch A, Martín M, et al. Multicenter phase IV randomized study to assess efficacy of continuous versus alternate administration of pamidronate to breast cancer patients with symptomatic bone metastases. GEICAM 2000-01 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005;(issue 28th SABCS). Abst 6030, S258.
40. Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, et al. Phase II Trial Evaluating the Palliative Benefit of Second-Line Zoledronic Acid in Breast Cancer Patients With Either a Skeletal-Related Event or Progressive Bone Metastases Despite First-Line Bisphosphonate Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4895-900.
41. Castellano D, Sepúlveda JM, García-Escobar I, et al. The role of RANK-ligand inhibition in cancer: The story of denosumab. *The Oncologist* 2011;16:136-45.
42. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:4431.
43. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.
44. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. *Eur Cancer* 2012;48:3082-92.
45. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al A randomized double blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer. *Lancet* 2011;377:813-22.
46. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. A randomized double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
47. Hu MI, Glezerman I, Levolleux S, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1417-20.
48. Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield L, et al. Comparing the effects of denosumab and zoledronic acid on pain interference with daily functioning in a randomized phase 3 trial of patients with breast cancer and bone metastases. The 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2010;P1-13-01. Available from: http://www.abstract2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_745
49. Gibiansky L, Sutjandra L, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic analysis of denosumab in patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:247-60.
50. Sutjandra L, Rodríguez RD, Doshi S, et al Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:793-807.
51. Peddi P, López-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013;39:97-104.
52. Coleman R. Clinical benefits of bone targeted agents in early breast cancer. *Breast* 2019;48(Suppl.1):S92eS99.
53. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353e1361.
54. Gnani M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al: Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: Final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26:313-20.
55. Gnani M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: Final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26:313-20.
56. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:60e72.
57. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 2012;28:3271-7.
58. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166(1):41-54.