

## GUÍA PRÁCTICA PARA EL MANEJO DE LA PÉRDIDA MINERAL ÓSEA ASOCIADA A INHIBIDORES DE AROMATASA (2008) Y REVISIÓN (2011)

(Annals of Oncology 19: 1407–1416, 2008 doi:10.1093/annonc/mdn164 . Published online 29 April 2008 and Annals of Oncology 22: 2546–2555, 2011doi:10.1093/annonc/mdr017. Published online 17 March 2011)

La homeostasis ósea requiere un delicado balance entre resorción y formación. Existe una variedad de factores tanto genéticos, fisiológicos, patológicos como ambientales que pueden aumentar los riesgos de pérdida de masa ósea y fractura, entre ellos la menopausia. Estudios recientes indican que las mujeres con cáncer de mama presentan un mayor riesgo de fractura si se las compara con sus pares de la misma edad, no solo por el cáncer en si, sino también por los tratamientos a los que deben exponerse.

Todo tratamiento que disminuya los niveles de estrógenos circulantes tendrá un impacto negativo sobre el hueso, ya que estos actúan a nivel óseo disminuyendo la resorción.

Los inhibidores de aromatasa (IA) han reemplazado al Tamoxifeno como tratamiento adyuvante de primera elección en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, por su eficacia superior en supervivencia libre de enfermedad y por la menor aparición de efectos adversos. Esto se refleja en un aumento del riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas y se desconoce aún si la microarquitectura ósea puede recuperarse completamente luego de finalizado el tratamiento.

Se han identificado factores de riesgo para fractura clínicamente relevantes, que se han utilizado para confeccionar una guía de prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de mama que reciben inhibidores de aromatasa. Estos fueron obtenidos de estudios poblacionales bien diseñados y controlados en pacientes postmenopáusicas, y son: el uso de inhibidores de aromatasa, un T-score  $< -1.5$ , edad  $> 65$  años, bajo índice de masa corporal ( $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ), historia familiar de fractura de cadera, historia personal de fractura osteoporótica luego de los 50 años, uso de corticoides orales durante 6 meses o más, y el tabaquismo (actual o antecedente).

Tras numerosos estudios clínicos bien controlados, se obtienen diversas conclusiones:

- Todas las pacientes que inician tratamiento con IA deben recibir suplemento de calcio y vitamina D.
- Todas las pacientes que inician o reciben tratamiento con IA y que presentan un T-score  $\geq -2.0$  y carecen de otros factores de riesgo asociados deberán ser monitoreadas cada 1 o 2 años para evaluar los cambios de la densidad mineral ósea y de los factores de riesgo.
- Toda paciente que inicie o se encuentre recibiendo tratamiento con IA y que presenten un T-score  $\leq -2.0$  deberá recibir tratamiento con bifosfonatos.
- Toda paciente que inicie o se encuentre en tratamiento con IA y que además presente dos o más de los siguientes factores de riesgo (T score  $\leq -1.5$ , edad  $> 65$  años, bajo índice de masa corporal ( $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ), historia familiar de fractura de cadera, historia

personal de fractura osteoporótica luego de los 50 años, uso de corticoides orales durante 6 meses o más, y tabaquismo actual o antecedente) deberá recibir tratamiento con bifosfonatos.

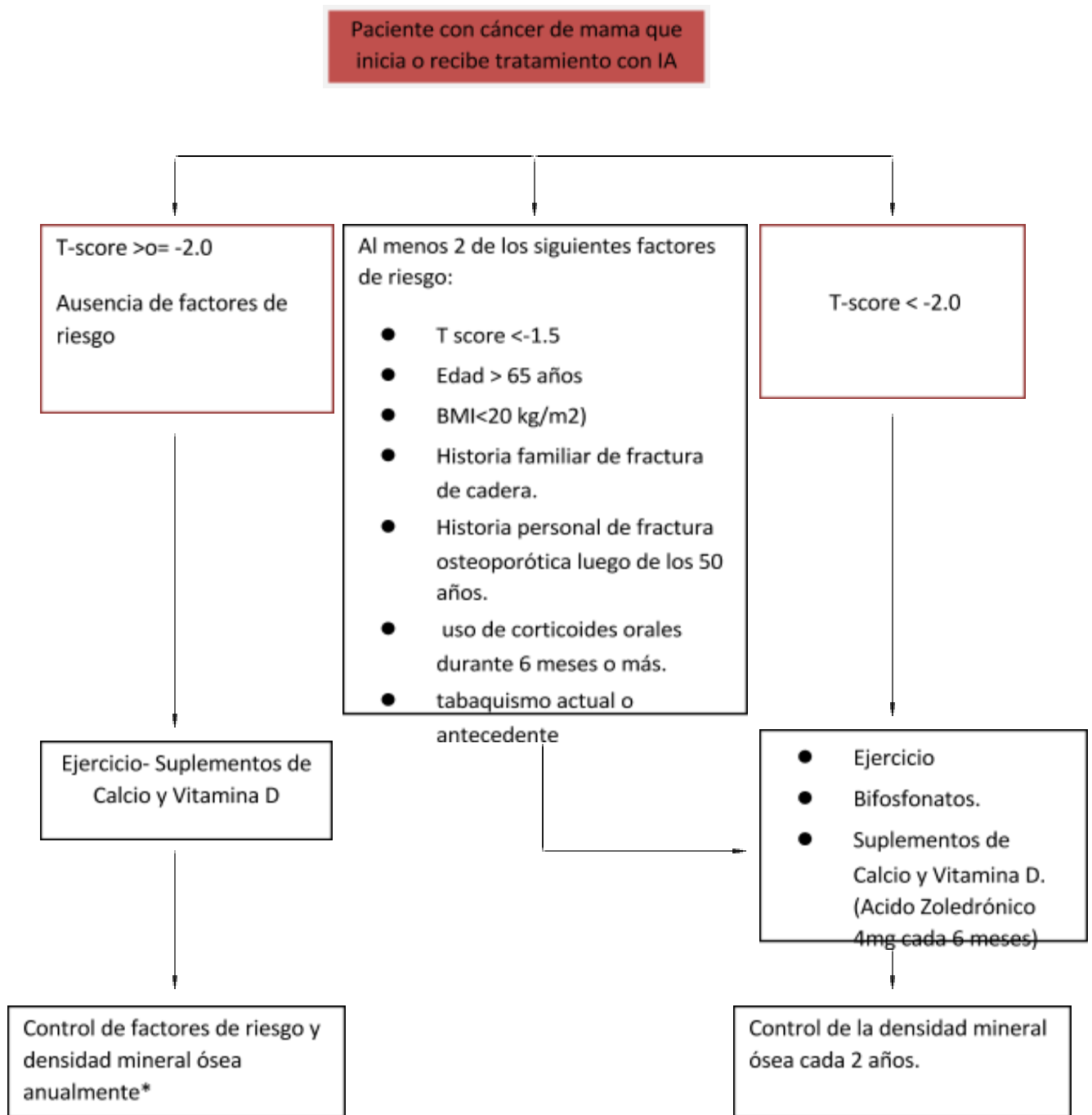
- La densitometría ósea no es el único criterio para estimar el riesgo de fractura. Se deberá realizar cada 2 años (según disponibilidad).
- El tratamiento se deberá realizar al menos por dos años o por el tiempo que se requiera el uso de IA.

La dieta rica en calcio y los suplementos de Vitamina D, así como el ejercicio ha demostrado mantener la densidad mineral ósea en mujeres sanas postmenopáusicas y debe recomendarse a toda paciente.

Los bifosfonatos tanto orales como intravenosos han demostrado eficacia para la prevención de la pérdida mineral ósea asociada a la postmenopausia, pero la evidencia actual indica que el Acido Zoledrónico es el antirresortivo de mayor eficacia para la prevención y tratamiento de la pérdida de la densidad mineral ósea relacionada a los tratamientos en pacientes con cáncer de mama. Es un bifosfonato, de administración IV (4mg cada 6 meses) que presenta buena tolerancia y efectos adversos transitorios leves (del sitio de inyección, síndrome gripal). Se cree que tras 12 a 24 meses de tratamiento con bifosfonatos VO sin obtener respuesta, sería conveniente comenzar con bifosfonatos IV. Estudios aún en proceso sugieren efectos antitumorales directos del Acido Zoledrónico sobre las células tumorales diseminadas en la médula ósea de las pacientes con cáncer de mama. Se requieren aún más estudios.

Las fracturas pueden disminuir significativamente la calidad de vida de las pacientes y su independencia, además de significar un gran costo en salud. Por dichos motivos, el objetivo principal debe ser la prevención.

## ALGORITMO



Estrategia de manejo recomendada para pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con Inhibidores de Aromatasa (AI). \* Si la paciente presenta una disminución anual de la densidad mineral ósea  $>$  al 10% o  $> 0 =$  al 5% en quien tenía osteopenia de base (utilizando el mismo equipo de rayos X), se deberán descartar otras causas secundarias de pérdida de masa ósea como deficiencia de Vitamina D, y considerar tratamiento con bifosfonatos.

## COMPARACIÓN DE AGENTES ANTIRESORTIVOS

Agente	Ventajas	Limitaciones	Efectos a largo plazo
Bifosfonatos orales	Administración VO por la propia paciente.	Datos de eficacia limitados respecto a la pérdida ósea por IA. Dosis estricta.	Generalmente bien tolerado.
Bifosfonato IV (Acido Zoledrónico)	Existen datos sobre su eficacia en grandes estudios de 2 a 5 años de seguimiento. Su administración se puede realizar durante los controles oncológicos semestrales.	Su administración IV requiere de un agente de la salud.	Generalmente bien tolerado. Requiere seguimiento estricto de la densidad mineral ósea para evaluar su respuesta.
Denosumab	Su administración se puede realizar durante los controles oncológicos semestrales.	Datos de eficacia limitados respecto a la pérdida ósea por IA. Su administración SC requiere de un agente de la salud	Aun desconocidos.

### **Selección del tratamiento para la prevención de la pérdida de masa ósea asociada a IA:**

La información disponible actual, obtenida de estudios clínicos randomizados de más de 4100 pacientes, indica que tanto los bifosfonatos orales como los IV así como el denosumab pueden prevenir eficazmente la pérdida de la densidad mineral ósea asociada al tratamiento con IA en pacientes con cáncer de mama. Si bien en dichos estudios no se evalúa la prevención del riesgo de fractura como objetivo principal, se sabe que la densidad mineral ósea es una fuerte predictora del mismo.

#### Bifosfonatos IV (Nivel de evidencia: I)

La mayor cantidad de evidencia disponible proviene de 4 grandes estudios clínicos que incluyen más de 2700 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama. Los más importantes son: Z-FAST, N=602; ZO-FAST, N=1065; E-ZO-FAST, N=527. Estos comparan la eficacia del Acido Zoledrónico (4mg IV cada 6 meses) administrados durante la terapia con IA (grupo de administración simultánea) o su administración luego de que la densidad mineral ósea descienda a  $< -2.0$  o en presencia de una fractura no traumática (grupo de administración diferida). Dichos estudios han confirmado que la administración simultánea de Acido Zoledrónico con IA no solo previene la

pérdida de masa ósea sino que permite que las pacientes continúen incrementando su densidad mineral ósea durante los tres años de tratamiento. En cambio, en el grupo de administración diferida se observó una disminución de la densidad mineral ósea tanto en columna lumbar como en cadera.

#### Bifosfonatos orales (Nivel de evidencia: II- III)

Varias investigaciones clínicas randomizadas han investigado la eficacia de los bifosfonatos de administración oral para la prevención de la pérdida de masa ósea asociada al uso de IA, aunque el número de pacientes estudiadas no ha sido muy alto por la complejidad del diseño de las investigaciones realizadas. Esto hace que la evidencia existente hasta el momento sea de menor jerarquía si se la compara con la disponible para el Acido Zoledrónico.

El estudio SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) compara la eficacia del Risendronato (35mg/sem/VO) versus placebo, luego de 2 años de tratamiento en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, que se encuentran en tratamiento con Anastrozol. Este estudio demostró un aumento de la densidad mineral ósea en el grupo de pacientes que recibió el Risendronato. Similares resultados han sido obtenidos del estudio ARIBON (Analysis of the Arimidex–Bondronat), que utiliza al Ibandronato administrado 150mg/semana versus placebo.

El principal inconveniente de los estudios realizados con bifosfonatos VO fue la falta de adherencia de las paciente al tratamiento, por lo cual aún se requiere mayor evidencia.

#### Denosumab (Nivel de evidencia: II-III)

El estudio HALT-BC (The Hormone Ablation Bone Loss Trial in Breast Cancer; N = 252) investigó la eficacia de tratamiento con Denosumab (60mg SC cada 6 meses) versus placebo en la prevención de la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama que recibían IA. Luego de dos años de tratamiento se observó un aumento significativo de la densidad mineral ósea en el grupo que recibió Denosumab.

Resumen de las guías de uso de bifosfonatos en pacientes con cáncer de mama:

Fuente	Consideraciones de tratamiento	Bifosfonato	Dosis	Duración del tratamiento
ASCO	Mujeres con T-score $\leq -2.5$ . Considerar tratamiento individualizado en mujeres con T-score entre -1.0 y -2.5	Alendronato Risendronato Acido Zoledrónico	No especificada	No informado
St. Gallen	No iniciar tratamiento en pacientes con DMO normal			
UK Expert Group	<u>Premenopáusicas</u> con supresión ovárica/ falla ovárica y uno o mas de los siguientes factores de	Alendronato Risendronato Ibandronato	70 mg/sem 35 mg sem 150mg/mes	Re evaluación a los dos años de tratamiento

	<p>riesgo: tratamiento con IA y T-score &lt;-1.0; T-score &lt;-2.0; fractura vertebral, pérdida de masa ósea anual &gt;4% (lumbar o cadera).</p> <p><u>Postmenopáusicas</u> recibiendo IA con uno o mas de los siguientes: T-score &lt;-2.0; fractura vertebral, pérdida de masa ósea anual &gt;4%(lumbar o cadera).</p>	Acido Zoledrónico	4mg IV/6 meses	
International Expert Panel (Hadji et al.)	<p>Toda mujer recibiendo terapia con IA con T-score &lt;-2.0 o al menos dos de los siguientes factores de riesgo: T-score &lt;-1.5; edad &gt;65 años, BMI&lt;20kg/m2; historia familiar de fractura antes de los 50 años; uso de corticoides orales &gt;6 meses, tabaquista.</p>	Acido Zoledrónico	4mg IV/6 meses	Al menos durante dos años, preferentemente por el tiempo que se extienda el tratamiento con IA

Dra Florencia Gentili Medica del Hospital Eva Perón de Granadero Baigorria

Dra Alejandra Belardo Jefa de Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital italiano Buenos Aires