

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 6, SUPLEMENTO 2, 2007

ISSN: 1665-9201

Guías de manejo de salud ósea en cáncer de mama

Ávila Monteverde E, Bañuelos García JI, Capdeville-García D, Castruita Ávila AL, Cervantes Sánchez MG, Chan Navarro CA, De la Cruz Vargas JA, De la Garza Salazar J, Erazo Valle A, Estrada Caravantes R, García Estudillo FO, Gil García R, Maldonado Hernández HR, Morales-Vásquez F, Ocampo Le Royal R, Palomo González A, Pérez-Michel L, Pluna Jiménez MA, Ramírez Jaime JJ, Rivera Rivera S, Ruiz García EB, Serrano Olvera A, Silva Bravo F, Tokunaga Fujigaki J y Zavala Reyes JB.

www.smeo.org.mx

• PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA
2006-2007**

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Vicepresidente

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
Secretaria

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Tesorera

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO
DRA. ANA MYRYAM SILVA URIBE
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vocales

DR. ARTURO VALENCIA ORTIZ
Coordinador de capítulos

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
DR. EDUARDO ARANA RIVERA
Consejeros

MARICELA MELCHOR MELCHOR
Asistente editorial



Editado por:
MASSON DOYMA MÉXICO
Av. Insurgentes Sur 1388
Piso 8, Col. Actipan
C.P. 03230, Del. Benito Juárez
México D.F.
Tels. 55 34 85 59, 55 24 10 69

Director General:
Alejandro González Peña

Coordinador Editorial:
Julio Cabiedes H.

Ejecutivo de Ventas:
Ma. Carmen Solórzano

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología
Vol. 6, Suplemento 2, 2007

EDITOR EN JEFE:

Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefe de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.

EDITORES ASOCIADOS

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL
Director de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala de la UNAM

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO
Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR
Psicooncología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Sarcomas y partes blandas y óseas

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ
Tumores de cabeza y cuello

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Biología molecular

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Piel y melanoma

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DR. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ
Oncología pediátrica

DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO
Tumores mamarios

DR. GILBERTO MORGAN VILLELA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. ALFONSO TORRES LOBATÓN
Tumores ginecológicos

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados Paliativos

DR. HUGO MANZANILLA GARCÍA
Tumores urológicos

Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 1,000.00
Registro Núm. 04-2003-090317145700102

Periodicidad
Seis números al año

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06760
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.

CONTENIDO

Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 6, SUPPLEMENT 2, 2007

Guides manage bone healt in breast cancer.....1

Ávila Monteverde E, Bañuelos García JI, Capdeville-García D, Castruita Ávila AL, Cervantes Sánchez MG, Chan Navarro CA, De la Cruz Vargas JA, De la Garza Salazar J, Erazo Valle A, Estrada Caravantes R, García Estudillo FO, Gil García R, Maldonado Hernández HR, Morales-Vásquez F, Ocampo Le Royal R, Palomo González A, Pérez-Michel L, Pluna Jiménez MA, Ramírez Jaime JJ, Rivera Rivera S, Ruiz García EB, Serrano Olvera A, Silva Bravo F, Tokunaga Fujigaki J and Zavala Reyes JB.

VOLUMEN 6, SUPLEMENTO 2, 2007

Guías de manejo de salud ósea en cáncer de mama.....1

Ávila Monteverde E, Bañuelos García JI, Capdeville-García D, Castruita Ávila AL, Cervantes Sánchez MG, Chan Navarro CA, De la Cruz Vargas JA, De la Garza Salazar J, Erazo Valle A, Estrada Caravantes R, García Estudillo FO, Gil García R, Maldonado Hernández HR, Morales-Vásquez F, Ocampo Le Royal R, Palomo González A, Pérez-Michel L, Pluna Jiménez MA, Ramírez Jaime JJ, Rivera Rivera S, Ruiz García EB, Serrano Olvera A, Silva Bravo F, Tokunaga Fujigaki J y Zavala Reyes JB.

ARTÍCULO ORIGINAL

Guías de manejo de salud ósea en cáncer de mama

Guides manage bone health in breast cancer

Ávila Monteverde E¹, Bañuelos García JJ², Capdeville-García D³, Castruita Ávila AL⁴, Cervantes Sánchez MG⁵, Chan Navarro CA⁶, De la Cruz Vargas JA⁷, De la Garza Salazar J⁸, Erazo Valle A⁹, Estrada Caravantes R¹⁰, García Estudillo FO¹¹, Gil García R¹², Maldonado Hernández HR¹³, Morales-Vásquez F¹⁴, Ocampo Le Royal R¹⁵, Palomo González A¹⁶, Pérez-Michel L¹⁷, Pluna Jiménez MA¹⁸, Ramírez Jaime JJ¹⁹, Rivera Rivera S²⁰, Ruiz García EB²¹, Serrano Olvera A²², Silva Bravo F²³, Tokunaga Fujigaki J²⁴, Zavala Reyes JB²⁵.

¹Cirujano Oncólogo, ISSSTE Hermosillo, Gobernador del SMEO, Capítulo Sonora, ²Cirujano Oncólogo, Departamento de Ginecología, IMSS UMAE 23, ³Oncólogo Médico, Hospital Aranda de la Parra, ⁴Oncóloga Médica, Hospital de Especialidades UMAE 25, IMSS, Monterrey, ⁵Oncóloga Médica, Jefa del Servicio de Oncología Médica, CMN Siglo 20 de Noviembre, ⁶Médico Internista, Coordinador de Salud, UNIMEF Federalismo, ⁷Oncólogo Médico, Jefe de Oncología e Investigación, Grupo Oncológico Acapulco, ⁸Oncólogo Médico, Investigador Clínico, INCAN, ⁹Oncóloga Médica, Coordinador de Oncohematología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, ¹⁰Cirujano Oncólogo, Hospital General de Zona 30, IMSS, Mexicali, BC, ¹¹Oncólogo Ginecólogo, Departamento de Oncología Quirúrgica, Hospital 23 "Dr. Ignacio Morones Prieto", IMSS, Monterrey, ¹²Radiooncóloga, Hospital Juárez de México, ¹³Oncólogo Cirujano, Jefe del Servicio de Oncología Integral, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", ISSSTE, Guadalajara, Jal., ¹⁴Oncóloga Médica, Departamento de Oncología Médica, INCAN, ¹⁵Oncólogo Cirujano, Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, ¹⁶Oncólogo Médico, UMAE, Oncomédica, IMSS, Mérida, Yuc., ¹⁷Oncóloga y Radioterapeuta, Hospital Regional UMAE, IMSS, Cd. Obregón, ¹⁸Oncólogo Médico, Servicio de Tumores Mamarios OM, CMN Siglo XXI, IMSS, México, DF, ¹⁹Oncólogo Cirujano, HGZ 62 Núm. 1, IMSS, Aguascalientes, ²⁰Oncólogo Médico, CMN Siglo XXI, IMSS, Centro Médico Naval, ²¹Oncóloga Médica, HO, CMN Siglo XXI, IMSS, ²²Oncólogo Médico, Centro Médico ABC, ²³Oncólogo Médico, Unidad de Oncología del Hospital General de Puebla, SSA, ²⁴Médico Radioterapia/Oncología, Servicio de Radioterapia, HGR Núm. 20, IMSS, Tijuana, ²⁵Cirujano Oncólogo, Hospital Ángeles, Tijuana.

Resumen

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer entre mujeres, y representa una de las neoplasias con las tasas más elevadas de morbilidad y mortalidad. La ablación hormonal, cuando no es correctamente manejada, está directamente relacionada con la pérdida de densidad mineral ósea, así como con una tasa elevada de morbilidad y mortalidad. Es necesario evitar dicha pérdida inducida por la enfermedad y por su tratamiento, puesto que tiene un gran impacto en la calidad de vida y en los costos de salud. La pérdida ósea secundaria a tratamiento antihormonal, se ha convertido en un problema de importancia, puesto que los eventos relacionados con el esqueleto reducen la expectativa y la calidad de vida de las pacientes. Con el fin de revisar el manejo de la salud ósea entre pacientes con cáncer de mama en nuestro país, se constituyó un grupo de trabajo con especialistas, en el "Consenso Mexicano de Salud Ósea del Paciente con Cáncer de Mama", donde se discutieron aspectos relacionados con la salud ósea y el manejo del cáncer de mama, con la finalidad de que las conclusiones sirvan como esfuerzo para unificar criterios en la práctica de los principales centros hospitalarios.

Palabras clave: densidad mineral ósea (DMO), eventos relacionados con el esqueleto (EREs), pérdida ósea secundaria a tratamiento antihormonal (POSTA), bisfosfonatos.

Summary

Breast Cancer is the second cause of death among women, besides being one of the neoplasias with the highest of morbidity and mortality rates. Hormonal ablation, when not well-managed, is directly related to the bone mineral density loss, as well as to an elevated of morbidity and mortality rates. It is decisive to avoid such a loss, induced by the disease and its treatment, as it has a significant impact in the quality of life and in health costs. The bone loss due to antihormonal treatment has become a critical issue because the skeletal-related events (SRE's) reduce the patients' life expectancy and quality of life. In order to review the management of the bone health among patients with breast cancer in our country, a working group was constituted in the "Mexican Bone Health Consensus of the Breast Cancer Patient", where issues about bone health and breast cancer management were discussed to support the conclusions which would unify practice criteria in the of the main health centres.

Key words: skeletal mineral density (SMD), skeletal-related events (SRE's), bone loss due to antihormonal treatment (BLAT), bisphosphonates.

Autor responsable de la correspondencia y del material: Rolando Ocampo Le Royal, Tuxpan 59 PH, Col. Roma. Tel.: 55-74-07-06.

Metodología

El Consenso Mexicano de Salud Ósea en Cáncer de Mama buscó establecer conceptos y criterios actualizados, de utilidad y validez, para los sistemas de salud mexicanos en salud ósea entre pacientes con cáncer de mama. Los médicos participantes se integraron en cuatro grupos: I) definición, prevención y detección oportuna de la pérdida ósea secundaria a tratamiento antihormonal (POSTA) (metabolismos endocrino y óseo, métodos idóneos para vigilancia y diagnóstico); II) tratamiento de POSTA en cáncer de mama con recursos farmacológicos de primera elección (bisfosfonatos); III) definición, prevención y detección oportuna de enfermedad metastásica en cáncer de mama y IV) tratamiento con fármacos de primera línea (bisfosfonatos) de la enfermedad metastásica en cáncer de mama. El resultado de dicha reunión de consenso, es el presente documento.

I) Metabolismo óseo, definición y detección oportuna de POSTA**Antecedentes**

El cáncer de mama es una neoplasia que, como el mieloma múltiple (MM) o el carcinoma de próstata (CaP), está asociada con un importante deterioro óseo o esquelético, el cual se traduce en el desarrollo de enfermedad metastásica, entre ellas la ósea, que provoca dolor intenso, fracturas clínicas y subclínicas, además de hipercalcemia maligna (HCM). Esta dinámica de daño al esqueleto promueve una tasa elevada de discapacidad en las pacientes, así como un pobre pronóstico clínico, además de afectar significativamente su calidad de vida.¹

La asociación entre la función hormonal y el riesgo para desarrollo de cáncer se ha reconocido desde hace más de un siglo, pero hasta hace poco se ha podido incidir en ese mecanismo de manera favorable y consistente, ya que unas cuantas décadas atrás sólo podía intervenir quirúrgicamente en la función endocrina para lograr la inhibición hormonal, puesto que no existían los fármacos que controlaran efectivamente a la misma, alcanzando lo que conocemos como ablación hormonal farmacológica. Asimismo, hasta hace unos años ha sido posible ofrecer protección ósea a los pacientes con cáncer de tipo hormonodependiente.¹

La administración de suplementos de calcio, vitamina D y calcitonina, fue por mucho tiempo el único recurso para proteger al tejido óseo del daño inducido por la osteoporosis, por los procesos de malignidad y por el tratamiento de ablación hormonal que se utiliza en pacientes con cáncer hormonodependiente, como en los cánceres de mama y de próstata. Después de la segunda mitad del siglo pasado aparecerían los llamados bisfosfonatos. Estos compuestos son análogos de los pirofosfatos, y conforme han evolucionado, han mostrado una más potente y segura actividad protectora en el tejido óseo.¹

Hoy en día, estos compuestos son considerados como la

primera línea de tratamiento de las complicaciones óseas asociadas con el cáncer, paralelo al tratamiento antineoplásico, así como de otras condiciones, como la enfermedad de Paget y la osteoporosis. El propósito de este documento es el de revisar el papel y verdadero alcance terapéutico de los bisfosfonatos potentes en el manejo de las complicaciones óseas (HCM, fracturas, dolor, enfermedad metastásica), propias de las pacientes con cáncer de mama. La presencia de estos fármacos en nuestro país es ya una realidad. Por ello, resolver el tema de su valor clínico en el contexto mexicano es de importancia trascendental.

Fisiopatología de la pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer

La pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer (POSTA), es un problema común entre pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante a largo plazo con antiestrogénicos, inhibidores de aromatasas (IA) y ablación ovárica.¹ Como resultado de esta pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), las pacientes presentan mayor riesgo de complicaciones conocidas como eventos relacionados con el esqueleto (EREs). Los EREs incrementan de manera significativa la tasa de morbilidad y reducen la calidad de vida.¹ Por ello, mantener la salud ósea para prevenir morbilidad esquelética, es un objetivo mayor de la oncología actual.²

Los procesos fisiopatológicos subyacentes en la remodelación esquelética son muy complejos. Los efectos locales y sistémicos del proceso de malignidad sobre el hueso se traducen en el deterioro sostenido del tejido óseo. En condiciones saludables, el proceso de remodelación ósea implica un trabajo de osteoclastos y osteoblastos, en el que éstos, con la ayuda de ciertas citocinas y factores de crecimiento, se encargan de reabsorber (osteoclastos) y de formar nuevo hueso (osteoblastos), con el fin de mantener al esqueleto como una estructura fuerte y flexible. Sin embargo, en el cáncer de mama, esta actividad se pierde, ya que la actividad de osteoclastos supera a la de osteoblastos, registrándose una pérdida veloz y sostenida de tejido óseo.²

Afectación del metabolismo óseo a nivel molecular

El cáncer de mama causa generalmente metástasis osteolíticas en hueso. Se ha clonado al factor de diferenciación de osteoclastos, RANK-L (Receptor Activator of NF- κ B Ligand, o “activador receptor del ligando NF- κ B”), expresado por osteoblastos, así como su receptor de señalización afín, el activador del receptor de NF- κ B (RANK), y un receptor secretado conocido como osteoprotegerina (OPG), el cual limita la actividad biológica de RANK-L. Por otro lado, se ha determinado que los linajes celulares de cáncer de mama MDA-MB-231, MCF-7 y T47D, así como los cánceres de mama primarios, no expresan RANK-L, sino OPG y RANK. Las células MCF-7, MDA-MB-231 y T47D no actúan como osteoblastos de relevo en el cocultivo

experimental, en un resultado consistente con el hecho de que no expresan a RANK-L. Cuando se agregaron a los cocultivos de osteoblastos murinos las células MCF-7 que sobreexpresan a la proteína asociada con la paratohormona (PTHrP), se consiguió la formación de osteoclastos, sin la necesidad de añadir agente osteotrópico alguno. Los cocultivos con células MCF-7 o MCF-7 transfectadas con pcDNAIneo (un linaje celular genéticamente activado), requirieron de agentes exógenos para producir osteoclastos. Cuando se cultivaron células MCF-7 con sobreexpresión de PTHrP con osteoblastos murinos, los niveles del mensajero de RNA de RANK-L (mRNA) aumentaron, mientras que los niveles de OPG-mRNA se vieron disminuidos. Las células madre MCF-7 no tuvieron efectos en los niveles de RANK-L o de OPG mRNA, cuando se cultivaron con células osteoblásticas. Valiéndose de un modelo murino de cáncer de mama con metástasis establecidas en hueso, pudo observarse que las células MCF-7 que sobre-expresan PTHrP causan significativamente más metástasis óseas, las cuales se asocian con una formación incrementada de osteoclastos, con concentraciones plasmáticas elevadas de PTHrP y con HCM, al compararse contra los vectores vacíos usados como control.³

En otras palabras, el daño óseo promovido por el carcinoma de mama es osteolítico en los más de los casos, observándose que las células malignas secretan citocinas que son estimuladoras de osteoclastos, mientras que, desde la matriz ósea, se liberan factores como una respuesta a la acción de dichas citocinas, disparándose como consecuencia el crecimiento tumoral, el cual continúa estimulando a los osteoclastos y deteriorando al hueso. La prevención de la morbilidad esquelética en pacientes con cáncer de mama es un objetivo primordial dentro de un manejo integral, que busca preservar desde un principio y al máximo la integridad no sólo del seno afectado, sino también de la salud ósea de la paciente.² En este sentido, el hecho de “establecer o no establecer una protección efectiva contra POSTA desde el diagnóstico hasta el final del manejo clínico”, es un cuestionamiento de gran importancia en las reuniones de especialistas en oncología.

Necesidad de intervenir oportunamente

Este cuestionamiento se resume en la necesidad de determinar si debe o no indicarse protección ósea con bisfosfonatos desde un principio; es decir, desde el diagnóstico o en algún otro punto del tratamiento. Hoy día, reconocemos a la prevención de la morbilidad ósea entre pacientes con cáncer como una prioridad, ya que el esqueleto es el principal sitio de desarrollo de metástasis, las cuales siempre indican un pobre pronóstico y una menor tasa de supervivencia.² Pero las metástasis no son el único problema para la paciente con cáncer de mama. El dolor intenso, las fracturas óseas clínicas y subclínicas, y la hipercalcemia maligna (HCM), son

eventos con un gran costo humano y económico, resultantes en una elevada incapacidad y pérdida de calidad de vida.

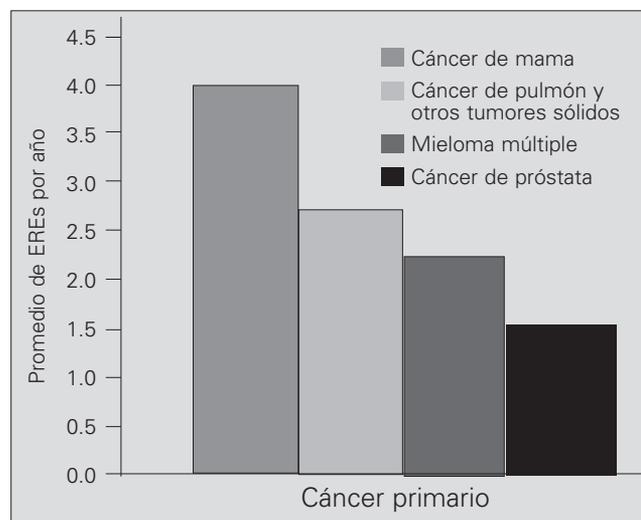
En la tabla 1, vemos la capacidad de promover morbilidad esquelética que distingue al cáncer de mama de las otras neoplasias.² Ésta ha sido hipotéticamente asociada con hechos tales como el de que este cáncer afecte primordialmente a mujeres que ya se encuentran en la edad de registrar pérdida de la DMO debido a menopausia, lo cual les vuelve más proclives al deterioro y, si a esto agregamos que el tratamiento adyuvante ha rebasado al antagonismo y al agonismo estrogénico, y hoy está orientado a la supresión hormonal radical (IAs), es más fácil comprender por qué se presenta la POSTA y por qué se posee una importancia trascendental, dentro del nuevo manejo integral de las pacientes.⁴

Diagnóstico de la pérdida de DMO

El oncólogo está siempre pendiente de la DMO de la paciente, ya que ésta debe determinarse como parte fundamental del tratamiento. Contamos con varios marcadores para vigilar el grado de la resorción ósea en cada caso clínico. La fuerza del hueso se ve conformada por dos componentes: 1) la densidad mineral ósea o DMO, medida en gramos sobre centímetros cuadrados, que tiene 70% de significancia y 2) la calidad ósea, con una significancia del 30%. La DMO es el parámetro más significativo a valorar y se han desarrollado diversos métodos para medirlo. La absorciometría por energía dual de rayos X (DEXA), es un método ideal cuando se lleva a cabo a nivel del cuello femoral o de la totalidad de la cadera. Emplea dos rayos, atenuados en modo distinto por el hueso y los tejidos blandos. Sus desventajas consisten en su costo y en el hecho de que no existe equipo portátil.⁵

En el diagnóstico se pueden usar otras pruebas, como la

Tabla 1. Tasas de morbilidad esquelética promedio (EREs/Año) entre pacientes con lesiones óseas asociadas con diversas neoplasias²



tomografía computarizada cuantitativa y el ultrasonido calcáneo, pero la densitometría central es considerada el método idóneo (más accesible, sensible y específico), para valorar la DMO. En el seguimiento, éste u otros métodos deben usarse idénticamente en todas las valoraciones, ya que sólo así podremos confiar en la consistencia de las valoraciones desde la basal, así como en la respuesta al tratamiento y en la precisión en nuestra monitorización de la DMO.⁵

Ya que el proceso de recambio óseo es sincronizado, los niveles de ciertos marcadores de resorción se correlacionan con los de formación y viceversa. Se recurre a pruebas de concentración del telopéptido N urinario (NTX) y de la fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), con el fin de vigilar al máximo lo que ocurre a nivel de la DMO en las pacientes. Estas pruebas, revisten más o menos significado en distintos estadios de la enfermedad. Se recomienda llevar a cabo una valoración de la salud ósea de la paciente tan pronto como se establece el diagnóstico de neoplasia, en cualquier estadio, en pacientes con tumores hormonodependientes y en posmenopáusicas. En cuanto a los factores que promueven la pérdida de balance molecularmente entre osteoclastos y osteoblastos inducida por la neoplasia en sí misma.

Prevención oportuna de la POSTA

Se han utilizado diversos recursos para contrarrestar la pérdida ósea entre pacientes bajo tratamiento oncológico, con enfermedad de Paget y en mujeres sanas con osteoporosis inducida por la menopausia. La calcitonina y los suplementos de calcio, así como la vitamina D, se indicaron para fortalecer al hueso y evitar el proceso de la resorción osteoclástica. Sin embargo, los bisfosfonatos han demostrado ser los fármacos de elección y los verdaderamente consistentes en su protección ósea, además de ser capaces de detener o disminuir el proceso de remodelación, hasta niveles en los que se reduce significativamente la comorbilidad esquelética, dentro del abordaje del cáncer hormonodependiente (prevención de POSTA y enfermedad metastásica).

La prevención de morbilidad esquelética es de importancia capital, pues el hueso es el blanco más frecuente para desarrollo de metástasis, así como signo de un progreso significativo de la enfermedad. Los bisfosfonatos potentes reducen la morbilidad ósea entre pacientes con cáncer, lo cual significa una incidencia menor de dolor intenso, fracturas y HCM. A nivel mundial, se ha calculado que se presentará alrededor de un millón de nuevos casos de cáncer de mama anualmente, y que cerca del 50% de estas pacientes desarrollará metástasis.⁶ Dichas metástasis serán óseas en 75% de los casos,⁶ con una tasa de supervivencia media de 19 a 25 meses, después del diagnóstico inicial de las mismas.⁷

Aspectos sobre costo/beneficio en el manejo de EREs

El tratamiento quirúrgico, radioterapéutico y farmacológico

de los EREs y el cuidado de soporte para pacientes con fracturas y metástasis, significa costos importantes para la atención médica del dolor y la discapacidad. Por ello, el tratamiento precoz y preventivo de los EREs puede significar en costo-efectividad, en función de la mejoría en la calidad de vida de las pacientes.

II) Tratamiento de pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer de mama

Antecedentes

El manejo oportuno y la prevención de la POSTA, en pacientes con cáncer de mama, previenen la presentación de los EREs, que empobrecen el pronóstico clínico, aumentan el costo integral del manejo y deterioran la calidad de vida, al incrementar la incapacidad. Esto es, actúan en la historia natural de la enfermedad. Por ello, es muy importante que los clínicos entendamos al cáncer de mama y a otras neoplasias asociadas con enfermedad ósea y metastásica (CaP, MM), así como a la POSTA, como un síndrome mucho más complejo que la mera neoplasia, y que su manejo en todos los pacientes debe ser parte de un abordaje integral. En los párrafos siguientes, analizaremos el uso de bisfosfonatos para el tratamiento de la POSTA en pacientes con neoplasias proclives a desarrollar metástasis óseas.

Estos fármacos, desarrollados hace décadas, se incorporaron al manejo clínico de pacientes con cáncer al demostrar, en la década de los noventa, que podían ejercer efectos terapéuticos claros sobre el tejido óseo, sin ejercer los efectos colaterales que los caracterizaron en los ensayos realizados en años anteriores. Los primeros bisfosfonatos (de administración oral) mostraban cierta actividad clínica, pero dañaban significativamente al tracto gastrointestinal (GI). En este sentido, el desarrollo de pamidronato para administración IV modificó la situación, ya que mostró tanto poseer una potencia inusitada con alcances reales, en la protección del esqueleto y prevención de EREs, incluidas metástasis, con una seguridad aceptable por su vía de administración. La síntesis del ácido zoledrónico, escasos años después, con un perfil superior tanto en eficacia como en seguridad, establecería a los bisfosfonatos como potentes recursos terapéuticos en el manejo de pacientes con metástasis óseas, y en los últimos años han mostrado su utilidad en el manejo de la POSTA.

Cáncer de mama hormonodependiente y POSTA

Se dispone de mayor comprensión sobre los mecanismos implícitos en la dinámica que asocia a la supresión hormonal, como elemento terapéutico indispensable en el manejo del paciente con cáncer hormonodependiente, que presenta resorción ósea, morbilidad esquelética y enfermedad metastásica. Por ello, la POSTA debe ser considerada como sujeta a manejo clínico, dentro de un continuo terapéutico que inicia desde el diagnóstico, en la mayoría de las mujeres que

desarrollan un cáncer de mama con dependencia hormonal y que, además, tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de EREs, como edad, índice de masa corporal, estado menopáusico, tratamientos sistémicos o antecedente de tabaquismo, ya que dichas pacientes desarrollan una acelerada pérdida de masa ósea. Así, las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama deben ser evaluadas en su salud ósea, para identificar osteopenia u osteoporosis y brindar el manejo más apropiado, en caso de requerir un tratamiento que incremente el bloqueo hormonal, que a la vez repercute en el incremento de la pérdida acelerada de la DMO.

Muchos tratamientos para cáncer de mama se asocian a la POSTA, como la ooforectomía, la irradiación a los ovarios, el empleo de análogos LHRH o la quimioterapia; especialmente, el empleo de IAs, al provocar un marcado descenso del estradiol circulante, condicionan un significativo efecto en la fisiología ósea que se traduce en cambios importantes en la DMO.

En forma global, se informa un deterioro del 4.8% a los 6 meses del empleo de quimioterapia, a nivel de columna lumbar.⁸ Combinando tamoxifén con ooforectomía o supresión con goserelina se reporta una reducción del 8% de la DMO a los 2 años⁹ y el empleo de IA por 5 años igual muestra un deterioro progresivo de la DMO de hasta 7-8%.¹⁰⁻¹³

Dado el beneficio en términos de supervivencia, con base en la evidencia clínica, el National Comprehensive Cancer Network (NCCN)^{14,15} y la Cancer Care Ontario¹⁶, han recomendado la adyuvancia con IA, para posmenopáusicas que presenten tumores hormonodependientes.

Ha surgido el interés por reducir los efectos colaterales indeseables de esta medida. Desde 2003, la ASCO publica guías de manejo para pacientes con cáncer de mama y riesgo de osteoporosis¹⁷ que se refrendan en este 2007 y que como comunidad oncológica consideramos un importante aspecto a revisar.

Las complicaciones musculoesqueléticas por el tratamiento antineoplásico son variadas, desde la artralgia y la pérdida de DMO, hasta fracturas. El riesgo de fracturas es consecuencia, además, de diferencias individuales y susceptibilidad asociada a la raza, el estilo de vida, la dieta, el estado menopáusico, los niveles de estrógeno y los sitios específicos de pérdida ósea.

El recurso más objetivo con el que contamos para medir la DMO es la densitometría central con base en los resultados de T-score y se considera que debe realizarse en forma basal y cada 1-2 años, por lo menos.¹⁸

Las recomendaciones incluyen una adecuada evaluación de la paciente con cáncer de mama; donde se identifique su estado de salud ósea y el riesgo con base en las condiciones de raza, estilo de vida, antecedentes familiares y el tratamiento sistémico recibido o que deba recibir.

Con base en las recomendaciones de la United States Surgeon General¹⁹ y la Osteoporosis Society of Canada para

la salud ósea, se recomienda que toda posmenopáusica debe recibir dieta suplementada con calcio 1200 mg/día y vitamina D 800 UI/día, más actividad física diaria de 30 minutos, como lo ideal.

Bisfosfonatos como alternativa de primera línea

Las mujeres con riesgo de osteopenia y osteoporosis, deben recibir tratamiento farmacológico con agentes antirresortivos como los bisfosfonatos o la calcitonina. Por su parte, los tratamientos con anabólicos como la teriparatide se contraindican en mujeres con cáncer de mama.

Aunque los bisfosfonatos no son todavía aprobados por la FDA para el manejo de la POSTA, la evidencia clínica señala que pacientes con osteopenia u osteoporosis y bajo tratamiento antineoplásico deben recibir bisfosfonatos, no sólo para metástasis óseas, sino para la prevención de la POSTA. Por ello, la Cancer Care Ontario recomienda que las pacientes con cáncer de mama y osteoporosis (sin metástasis) sean tratadas con bisfosfonatos.

Qué son y cómo actúan los bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos y estables de la pirofosfatasa endógena que intervienen en el metabolismo de los osteoclastos, donde inducen apoptosis o muerte celular programada, ya sea por medio de la formación de metabolitos tóxicos de ATP (bisfosfonatos no nitrogenados), o bien, interfiriendo con la prenilación de las moléculas intracelulares encargadas de la señalización (bisfosfonatos nitrogenados). Los bisfosfonatos se adhieren a la superficie ósea en remodelación activa, donde son absorbidos durante la resorción, lo cual resulta en una inhibición categórica de la osteolisis.²⁰

Los bisfosfonatos de primera generación (etidronato, clodronato), pueden ejercer efectos paliativos en pacientes con enfermedad ósea asociada con malignidad, pero no han demostrado reducir el número de EREs en los estudios clínicos, aun administrados en dosis altas.²¹ En los años noventa se registró un marcado desarrollo en el diseño de bisfosfonatos nitrogenados cada vez más potentes y con mayores alcances terapéuticos. Hacia finales de esa época, surgió el bisfosfonato de segunda generación, pamidronato, capaz de disminuir la incidencia de EREs en pacientes oncológicos (cáncer de mama y mieloma). Se contaba así, con un fármaco con buenos perfiles de eficacia y seguridad en la disminución de los EREs, que fue aprobado internacionalmente para esa indicación. En esos años se valoró el desarrollo de otros bisfosfonatos (ibandronato, alendronato, risedronato, ácido zoledrónico), con lo cual, la posibilidad de intervenir eficazmente sobre la salud ósea de los pacientes de cáncer se convirtió en toda una realidad. Hacia el año 2003, varios bisfosfonatos habían recibido aprobación de las instancias internacionales, para ser indicados en la prevención de POSTA y EREs en pacientes oncológicos, pero sólo

pamidronato y ácido zoledrónico eran aceptados en Estados Unidos, por parte de la FDA, para pacientes oncológicos en el manejo de metástasis óseas. Una indicación específica para tratar la POSTA como tal no existe, pero se considera que con la experiencia clínica actual, y los reportes de algunos estudios, el ácido zoledrónico pudiera ser la alternativa para el manejo de la POSTA; sin desconocer el papel de los otros bisfosfonatos como alendronato, risedronato e ibandronato, para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas sin cáncer, con aprobación de la FDA.

Experiencia clínica con diferentes bisfosfonatos

Alendronato ha demostrado, en cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo, que ha incrementado la masa ósea y reducido el índice de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, después de 3 años de tratamiento con 10 mg al día.²²

En el estudio FIT (Fracture Intervention Trial),²³ alendronato redujo las fracturas recurrentes en mujeres con antecedente de fracturas por osteoporosis después de 3 años de tratamiento; sin embargo, en mujeres sin fracturas previas, no redujo el riesgo de presentarlas.

Risedronato 5 mg al día, ha probado, en 4 estudios aleatorizados, controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, incrementar la densidad mineral ósea (DMO); en cuanto a reducir el riesgo de fracturas, aparentemente fue eficaz en fracturas relacionadas a osteoporosis, no vertebrales.

Actualmente, se lleva a cabo el estudio SABRE, que evalúa el efecto de risedronato en la DMO y metabolismo óseo en mujeres con tratamiento adyuvante, con base en anastrozol, en riesgo moderado y alto de fracturas.

Ibandronato fue evaluado en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para mujeres con osteoporosis y con una a cuatro fracturas vertebrales relacionadas con osteoporosis. El medicamento tuvo una eficacia del 52% en reducir la presentación de nuevas fracturas; sin embargo, no mostró ser efectivo para evitar fracturas secundarias a osteoporosis no vertebrales.²⁴

El ácido zoledrónico, un bisfosfonato de tercera generación, es el bifosfonato más potente actualmente disponible. Ha sido evaluado en extensos estudios como alternativa de tratamiento para la pérdida de masa ósea secundaria a tratamiento sistémico, específicamente tratamiento antineoplásico. En el estudio ABSCG-12, un subprotocolo analizó la DMO de 400 pacientes tratadas con anastrozol más goserelina o tamoxifén más goserelina, observándose para ambos grupos que, cuando recibieron ácido zoledrónico, no hubo disminución de la DMO ($P < 0.0001$).²⁵

El estudio Z-FAST, el ácido zoledrónico inhibe la pérdida ósea inducida por letrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano²⁶ (figura 1), se llevó a cabo

bajo la premisa clínica de que los IAs de tercera generación, como letrozol (LET), anastrozol (ANA) y exemestano (EXE), administrados solos o de manera secuencial con tamoxifeno (TAM) en adyuvancia, son mejor opción que TAM por sí solo, debido a la eficacia de la inhibición de aromataza como mecanismo de supresión hormonal. Este trabajo valoró también la premisa de que esa mayor inhibición hormonal de los IAs se relaciona, necesariamente, con una más rápida pérdida de DMO y un riesgo mayor de fractura. Por ello, se indicó ácido zoledrónico como protector, en dosis de 4 mg IV/ 15 minutos c/6 meses durante 5 años. Las pacientes debían estar libres de cualquier evidencia de daño óseo o pérdida de DMO y no haber recibido tratamiento contra POSTA.

Un grupo de pacientes (tratamiento inmediato), recibió el fármaco inmediatamente después de ser asignado de manera aleatoria para ello, mientras que el otro grupo (tratamiento retardado), sólo inició al registrarse una disminución contra los valores basales, de por lo menos -2.0 en el T Score de la DMO de espina lumbar (LS) y/o cadera total (TH), o bien, al registrarse cualquier fractura clínica. Los grupos de tratamiento inmediato y retardado incluyeron a 301 pacientes. Todas las pacientes recibieron de 1,000 a 2,000 mg de suplemento de calcio y un suplemento vitamínico conteniendo 400 UI de vitamina D, diariamente, por el periodo de estudio. Las DMOs lumbares y de cadera total se valoraron en basal, y cada 6 meses posteriores, utilizando DEXA, así como también se valoró la concentración sérica de telopéptido X y los eventos adversos.²⁶

En los resultados, se observó que a los 12 meses de tratamiento, la DMO lumbar fue 4.4% mayor en el grupo de tratamiento inmediato (IC 95%, 3.7%-5.0%; $p < .0001$), mientras que la DMO de cadera total fue también mayor en este grupo (3.3% IC 95%, 2.8%-3.8%; $p < .0001$) que en el grupo de tratamiento retardado. Asimismo, en el grupo de tratamiento inmediato, los valores de telopéptido X y de fosfatasa alcalina disminuyeron en 15.1% ($p < .0001$) y 8.8% ($p .0006$), respectivamente en el mes 12, mientras que se incrementaron significativamente en el grupo de terapia retardada (19.9% ($p .013$) y 24.3% ($p < .0001$), respectivamente). De esta manera, a sólo 12 meses de vigilancia, los autores del trabajo señalaron que el estudio Z-FAST demuestra la eficacia de la administración temprana del ácido zoledrónico como un protector efectivo contra la POSTA promovida por la terapia de ablación hormonal profunda.²⁶

Bisfosfonatos nitrogenados potentes: ácido zoledrónico

Los bisfosfonatos orales tienen pobre biodisponibilidad, y su absorción se ve afectada por los alimentos y la ingesta de suplementos como calcio, vitaminas, antiácido, etc. Además, presentan efectos colaterales como irritación esofagagástrica, malestar gástrico y musculoesquelético.

Los primeros bisfosfonatos de administración IV

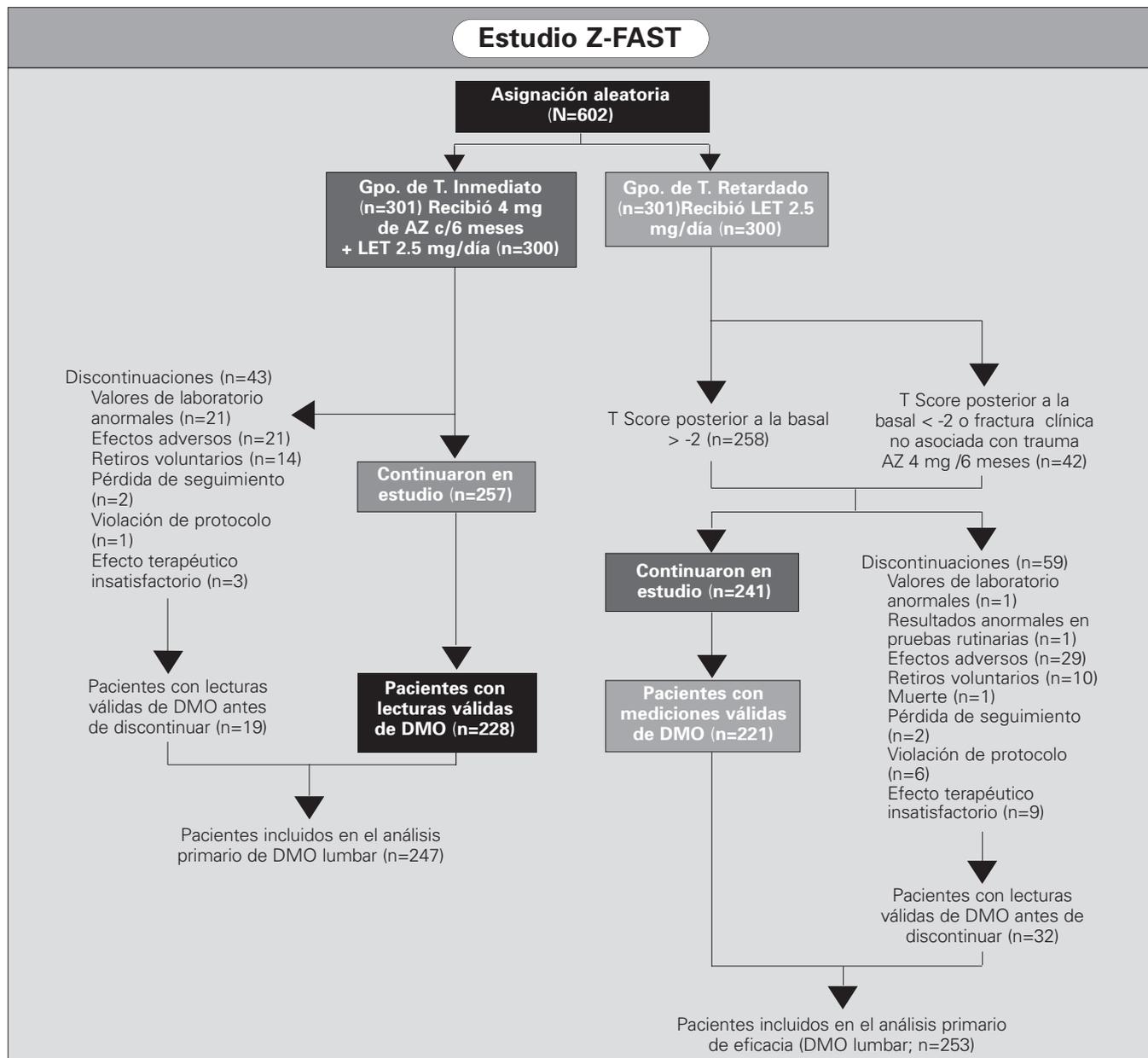


Figura 1. Reclutamiento y resultados del estudio Z-FAST (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial) *J Clin Oncol* 25:829-836 by ASCO

(pamidronato, clodronato, ibandronato y ácido zoledrónico), cambiaron radicalmente el enfoque en el diseño de estos fármacos, pues administrados IV es mucho más cómodo para el paciente y ejerce un mejor perfil de efectos adversos. La dosis de 4 mg de ácido zoledrónico, en infusión de 15 minutos cada 3 a 4 semanas, ha demostrado ser superior en eficacia y tolerabilidad, además de ser menos tóxica a nivel renal y en otros sistemas para pacientes con POSTA y otros tratamientos concomitantes.

Líneas de investigación

Conservar la salud ósea en pacientes con cáncer y con

POSTA es un objetivo insoslayable, por lo que continúan las investigaciones de tratamientos coadyuvantes, antiirresortivos, exploraciones de fisiología ósea e incluso anticuerpos, para reducir la osteoporosis, como el denosumab.

Seguridad de los bisfosfonatos

En general, los bisfosfonatos se asocian con efectos adversos transitorios y controlables. La reacción adversa más común consiste en síntomas catarrales y exacerbación de dolor óseo generalizado, al inicio del tratamiento.²⁷ Otro problema de la terapia con bisfosfonatos, consiste en las elevaciones en los niveles de creatinina sérica, por lo que

tanto el apego como la monitorización periódica son indispensables, de acuerdo con lo sugerido en lineamientos recientemente publicados.²⁸ Entre pacientes con disfunción renal grave se desaconseja el uso de bisfosfonatos IV. Existe el riesgo de osteonecrosis mandibular hasta en 2.9%, en algunos informes, cuando se ha empleado cada 3-4 semanas.

Prevención y tratamiento de la POSTA en mujeres con cáncer de mama en México

El cáncer de mama en México afecta a un importante segmento de mujeres en menopausia y con tumores hormonodependientes; asimismo, en este grupo se recomienda el empleo de IA, ya que han probado ser superiores a tamoxifeno después de la falla a tamoxifeno de primera línea; además, se encuentran en estudio, agentes de quimioprevención. Se conocen sus efectos colaterales y la importancia de salud ósea de las pacientes con cáncer de mama. Esto quizá sea extrapolable a otras neoplasias, por lo cual recomendamos algunas medidas en estilo de vida e intervención farmacológica, para ser consideradas como parte del tratamiento integral de la POSTA.

Recomendaciones

1. Realizar en toda paciente con cáncer de mama, mayor de 35 años, una densitometría ósea central (DOC) basal y por lo menos una bianual.
2. En las pacientes que reciben IAs como parte de tratamiento es conveniente que realicen actividad física de por lo menos 30 minutos 3 días a la semana, ingesta de calcio 1200 mg al día y vitamina D 800 mg al día.
3. Considerar el empleo de ácido zoledrónico 4 mg cada 6 meses, en caso DOC de <1.0 a -2.5 del T score (osteopenia) y otros factores de riesgo (edad, IMC, Fx previas, historia familiar, tratamiento con esteroides e IAs, tabaquismo).
4. Emplear ácido zoledrónico 4 mg cada 6 meses, en caso de DOC de <-2.5 del T score (osteoporosis).
5. Realizar evaluación estomatológica inicial y evitar intervenciones odontológicas invasivas; en caso de requerirse, suspender el tratamiento; realizar evaluación estrecha con ortopantografía al momento de reiniciar.
6. Monitorear la función renal en forma periódica y evitar el uso de ácido zoledrónico, en caso de disfunción renal.
7. Se desconoce el tiempo por el cual deberá prolongarse el manejo con bisfosfonatos para prevenir la POSTA, pero deberá administrarse durante al menos el tiempo del tratamiento con IAs.

III) Desarrollo y prevención de enfermedad metastásica Antecedentes

Entre los tumores sólidos, el carcinoma de mama destaca, junto al cáncer de próstata y el mieloma múltiple (MM), por su proclividad al desarrollo de complicaciones óseas y de enfermedad metastásica. La enfermedad metastásica se aso-

cia con la salud del esqueleto, dentro de un continuo que inicia con la resorción o pérdida ósea inducida por el proceso de malignidad y/o el tratamiento del cáncer (POSTA), seguido de los EREs, con problemas como compresión vertebral e incidencia de fracturas clínicas. Entre éstas destacan, por su gravedad, las de cadera, pues disminuyen sustancialmente la calidad de vida y en algunos casos la expectativa de vida.

La incidencia de metástasis representa un avance definido en la diseminación de la neoplasia. En este sentido, aunque los bisfosfonatos potentes han sido usados para combatir la enfermedad metastásica, existen vacíos en la comprensión de su manejo óptimo, como el de determinar si debe iniciarse terapia con bisfosfonatos ante la primera sugerencia de enfermedad metastásica o hasta que inicien los síntomas. Aunque la lógica lleva a muchos autores a proponer un inicio rápido, el tema no ha sido valorado en estudios clínicos. A otros especialistas preocupa saber por cuánto tiempo administrar los bisfosfonatos entre las pacientes con enfermedad metastásica, y así sucesivamente.

La realidad es que, ante la falta de experiencia documentada en los trabajos clínicos, la mayoría de los especialistas indican los bisfosfonatos indefinidamente, considerando el buen perfil de tolerabilidad de los mismos; sin embargo, cabe preguntarse si el costo justifica su uso a largo plazo y en qué poblaciones de pacientes. Por último, cabe preguntarse cuánto podría ahorrarse si se identifican los pacientes que se estiman como respondedores y sólo se trata a éstos. O bien, si se puede estimular la respuesta ajustando los esquemas de dosis, o usando de manera concomitante otros inhibidores de la resorción ósea, como osteoprotegerina, nitrato de galio o inhibidores de la hormona paratiroidea.

Estas investigaciones serán críticos para entender el potencial de los bisfosfonatos en adyuvancia, pero también será trascendental para los endocrinólogos, oncólogos y especialistas en terapias moleculares determinar si los bisfosfonatos potentes (compuestos nitrogenados/amino-bisfosfonatos), y en particular el ácido zoledrónico, son o no capaces de establecer un efecto antitumoral directo, como lo han sugerido los ensayos.^{29, 30} Informes sugieren que el ácido zoledrónico es un inhibidor de la geranilgeranil transferasa, la cual se erige como un paso indispensable para la prenilación de proteínas.³¹ La farnesilación es blanco importante en el desarrollo de nuevos compuestos. Existe también evidencia que sugiere que el ácido zoledrónico inhibe la angiogénesis, o por lo menos, la producción y liberación de los factores pro-angiogénicos.

Desarrollo molecular de la enfermedad metastásica

Las metástasis óseas entre pacientes con cáncer de mama causan una morbilidad esquelética significativa. Se estima que, anualmente, más de 800,000 mujeres en el mundo reciben diagnóstico de cáncer de mama. De éstas, alrededor de 65-

75% con cáncer avanzado desarrollará metástasis óseas durante el curso de la patología.³² Las metástasis óseas promueven complicaciones importantes como fracturas patológicas, dolor óseo intenso que requiere de radioterapia paliativa, compresión vertebral e hipercalcemia maligna (HCM) grave.³³ Las fracturas de huesos largos, así como las de cadera y las vertebrales, pueden ser extremadamente dolorosas y requerir cirugía ortopédica, además de condicionar disfunción y discapacidad. En cáncer de mama, las pacientes que reciben diagnóstico de metástasis óseas sobreviven, en promedio, de 18 a 26 meses después del diagnóstico.³³

Si este documento ha señalado el riesgo que corre la paciente con cáncer de mama a nivel de salud ósea por la enfermedad y su tratamiento, en este punto se debe enfatizar que las pacientes con metástasis óseas establecidas enfrentan un riesgo mucho más importante de desarrollar severos problemas esqueléticos. En comparaciones entre pacientes con y sin enfermedad metastásica, se ha podido ratificar que, en ausencia de un tratamiento idóneo y oportuno con los bisfosfonatos aceptados para la indicación, que son pamidronato IV y ácido zoledrónico IV, estas pacientes desarrollan alrededor de 4 diversos EREs anualmente.

Los lineamientos de la ASCO recomiendan el uso de 90 mg IV de pamidronato o 4 mg IV de ácido zoledrónico cada 3 o 4 semanas, en pacientes con enfermedad metastásica para reducir la incidencia y retardar la presentación y desarrollo de EREs entre pacientes con lesiones predominantemente osteolíticas. Sin embargo, un análisis de eventos múltiples derivado de un estudio comparativo mayor,³⁴ demostraron que ácido zoledrónico es significativamente más efectivo que pamidronato, en la reducción de EREs. Ácido zoledrónico es superior a pamidronato en el tratamiento de la HCM, así como el primer bisfosfonato que ha mostrado eficacia en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos de mama y otros sitios.³⁵

Formación y progresión de las metástasis

Las metástasis óseas pueden presentarse desde el diagnóstico o en el curso del manejo. Existe evidencia de que la diseminación metastásica es “específica del sitio” y de que “diversas vías moleculares regulan la formación de las mismas”. Desafortunadamente, los medios para predecir cuáles pacientes desarrollarán metástasis y cuáles no, son aún limitados.³⁶

La formación de metástasis óseas es un proceso multifactorial de varios pasos que implica diferentes mecanismos biológicos, los cuales incluyen a la angiogénesis, la invasión de la matriz extracelular, la activación de osteoclastos y la remodelación ósea. Son muchos los principios o factores moleculares que intervienen dentro del proceso de diseminación metastásica, y todos están asociados con una supervivencia mayor o menor del paciente. Algunos de estos

factores son proteínas que degradan la matriz extracelular, como las metaloproteinasas y sus inhibidores (metaloproteinasas de matriz [MMPs], inhibidor tisular de metaloproteinasas [TIMPs], proteínas implicadas en la resorción [incluyendo a catepsina K], fosfatasa ácida tartrato resistente [TRAcP] y sialoproteína ósea [BSP]).³⁶

En el cáncer de mama, se ha podido asociar los aumentos en los niveles séricos de periostina con las metástasis óseas, aunque ello no ha sido posible en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). La sialoproteína ósea muestra una marcada sobreexpresión en cultivos histológicos de diversos NSCLCs, tanto en análisis de mRNA como de proteínas. Existen factores moleculares que cumplen un papel en la invasión tumoral y en la formación de metástasis, pero la asociación de esas moléculas con la progresión de las metástasis óseas no se establece con objetividad.³⁶ Los trabajos de *Papotti y cols.*, con pacientes con cáncer de mama, valoraron un amplio grupo de factores asociados con los tumores metastásicos y con la diseminación de metástasis.³⁶ De esta manera, se ha identificado la expresión de BSP o sialoproteína ósea como significativamente sobreexpresada en tumores que progresaron a hueso.³⁶

La BSP también ha sido asociada con un pronóstico pobre, en trabajos que la evalúan como un marcador para riesgo de metástasis. En cáncer de mama,^{36, 37} también se ha informado una asociación con BSP como marcador para metástasis óseas, y niveles séricos elevados de esta sialoproteína se encuentran entre pacientes de tumores sólidos en general. Dicha sobreexpresión de BSP es más notable en metástasis óseas, que en las metástasis viscerales, entre las pacientes con cáncer de mama.

La expresión de BSP en la regulación de las metástasis aún no se explica satisfactoriamente, aunque se señala que las células tumorales transfectadas con sobreexpresión de BSP adquieren una mayor invasividad. Asimismo, se ha mostrado que BSP promueve el crecimiento tumoral a nivel de las células, fomentando su adhesión y respuesta migratoria en diversos linajes de cáncer de mama, debido a su interacción con integrinas *_V_3* y *_V_5*, por medio de un dominio específico de unión para integrinas. El que anticuerpos monoclonales inhiban a metaloproteinasas (MMP-2) bloqueando la invasividad de BSP *in vitro*, es más que promisorio.³⁸ También se ha visto cierta actividad de bisfosfonatos sobre la secreción de BSP,³⁹ misma en la que se estudia su uso clínico.

Marcadores bioquímicos de resorción

Se han desarrollado marcadores bioquímicos para valorar el recambio óseo. Los subproductos de colágena como piridinio y telopéptidos asociados, son algunos de estos nuevos marcadores; son fragmentos de aminoácidos cruzados derivado del colágeno tipo I. Existen dos compuestos no reducibles de piridinio presentes en el colágeno: 1) piridinolina (PYD)

y 2) dioxipiridinolina (DPD). En el proceso de ruptura del colágeno, estos dos subproductos afines al péptido son liberados en la circulación en estado libre. Con anticuerpos monoclonales es posible reconocer y medir, por inmunoensayo, los fragmentos de telopéptido a los que el piridinio se adhiere en el colágeno, registrándose así el fragmento peptídico específico de la amino o carboxi-terminal del telopéptido. Los biomarcadores de este tipo deben desarrollarse para manejarlos confiablemente, pero sugieren la posibilidad de ser usados como elementos que pueden sugerir la necesidad de repetir cuidadosamente la vigilancia por imagen. Las determinaciones de telopéptido N de tipo I (NTX) que así lo sugieren, son estimadas por varios clínicos.³⁶ Los cambios en estudios radiológicos son el método de primera elección o estándar de detección de las metástasis óseas, de acuerdo con los criterios de la OMS y de la Unión Internacional Contra el Cáncer; sin embargo, la presentación radiográfica de las metástasis óseas no es uniforme y lo que se observa en los estudios puede clasificarse, de acuerdo con diversos patrones, ante los rayos X, en blásticos, líticos o mixtos. Esta observación es clave como un factor que dificulta la evaluación del estatus metastásico. Desde años recientes, se cuenta con marcadores bioquímicos del proceso de remodelación ósea, los cuales ayudan en el estudio de las metástasis. Entre los marcadores más recientes para valorar el recambio óseo, la fosfatasa alcalina específica de hueso n(B-AP) refleja la formación del mismo, mientras que el telopéptido N de tipo I (NTX) y el C-telopéptido (ICTP), señalan la degradación de productos de colágeno maduro, de modo que marca la resorción en desarrollo.⁴⁰

Estos marcadores bioquímicos de recambio óseo parecen correlacionar con la presencia y la extensión de las metástasis óseas, y se han usado en estudios clínicos para valorar la eficacia de los bisfosfonatos como terapia contra resorción ósea en pacientes con HCM. Dado que los marcadores de resorción no son específicos de un tipo de hueso, y ya que tampoco pueden predecir la evolución de las metástasis óseas, se realizó un estudio prospectivo con pacientes tratados con pamidronato y clodronato, para determinar si existía una correlación entre estos marcadores óseos y el estatus de las metástasis óseas, por medio de criterio radiológico estándar. También se valoró la capacidad de los bisfosfonatos para intervenir en esos marcadores.⁴⁰

Estudios clínicos con biomarcadores

En este trabajo se valoraron más de 150 pacientes con cánceres diversos y enfermedad metastásica, observándose que tanto NTX como B-AP se redujeron en la presencia de bisfosfonatos, con un cambio porcentual promedio de 47% ($p < .001$) y 69% ($p = .008$), respectivamente. Los marcadores tumorales e ICTP no se mostraron afectados por los bisfosfonatos. Los autores consideran que se debe muy probablemente a que este marcador se sintetiza diferente-

mente a nivel de osteoclastos y no se ve afectado por la acción de bisfosfonatos. Los niveles de NTX en orina disminuyeron sensiblemente con la terapia de pamidronato, aunque los autores consideran que los estudios en serie no pueden reemplazar aún a los estudios radiográficos del esqueleto, como método principal de vigilancia. Costa y cols., concluyeron que este análisis les permitió definir a NTX como marcador útil para valorar la evolución de la enfermedad metastásica y el progreso o falla en su tratamiento. NTX tuvo la mayor precisión al compararse contra B-AP, ICTP y marcadores tumorales.⁴⁰

En la actualidad, es escasa la información sobre el uso de marcadores de resorción ósea que han estado almacenados en matraces por largo plazo, incluyendo al propéptido NH₂-terminal de procolágeno de tipo I (PINP), los telopéptidos N de colágeno tipo I (NTXx), así como PYD y DPD de piridinio. En ensayos realizados con este tipo de derivados de colágeno, se ha podido demostrar que son muy resistentes a los cambios de temperatura, lo cual los mantiene como elementos promisorios para el futuro del diagnóstico de la enfermedad metastásica. Entre los marcadores usados para estimar la tasa de recambio óseo, la fosfatasa alcalina específica de hueso (B-AP) refleja la formación del mismo, mientras que NTX y telopéptido-C (ICTP) representan productos de degradación que indican que se desarrolla resorción.⁴⁰

Se debe recordar que estos resultados fueron alcanzados con pamidronato, un bisfosfonato potente, pero no tan potente como ácido zoledrónico. Por ello, cabe mencionar que en comparaciones entre estos dos bisfosfonatos,⁴¹ se ha establecido que ácido zoledrónico puede no sólo mostrarse como más potente, sino también permitir mayores éxitos terapéuticos que los otros compuestos de su clase. En el estudio de *Rosen y cols.*,⁴¹ (fase III, con > 1,000 pacientes con cáncer de mama y enfermedad metastásica), el ácido zoledrónico mostró no sólo reducir los EREs más que pamidronato, sino que, además, redujo el tiempo de presentación de un nuevo EREs (en promedio, 310 días vs. 174 días [$p 0.013$]).⁴¹

Aún más, un análisis de eventos múltiples mostró una reducción de tipo significativo en el riesgo para desarrollar EREs. Estos datos podrían ser incluidos en el apartado de tratamiento de enfermedad metastásica, pero los hemos incluido para demostrar que la superioridad del ácido zoledrónico se relaciona con su actividad sobre los marcadores de resorción, así como que este bisfosfonato muestra, de una manera indirecta, ejercer sus beneficios al actuar sobre ciertos marcadores de la resorción.^{41, 42}

Nuevos estudios de imagen

Actualmente, ninguna de las técnicas de imagen (centelleografía ósea, resonancia magnética nuclear, PET/CT), han mostrado capacidad y certeza como métodos para evaluar la respues-

ta terapéutica de los bisfosfonatos en metástasis óseas. No obstante, existen datos, por ejemplo, del seguimiento diagnóstico por resonancia magnética con contraste dinámico aumentado (DCE-MRI) en la monitorización de respuesta de las metástasis óseas ante la terapia endocrina combinada con bisfosfonatos en pacientes con cáncer de mama. Diez pacientes con enfermedad metastásica que recibían terapia hormonal y bisfosfonatos fueron vigiladas concentrándose en una lesión en particular desde la basal. Ésta fue valorada con la técnica de imagen DCE-MRI, comenzando en la basal y después a las 3 semanas de la segunda infusión, así como a los 4 y 8 meses. En los resultados se informó que se observaron cambios en la intensidad de la señal que sugieren regresión tumoral, desde las primeras semanas de tratamiento. Independientemente de que esto ratifica el potencial de la técnica para detectar esa clase de cambios, es interesante subrayar el rápido inicio de acción de los bisfosfonatos en ese tipo de valoraciones. Otros autores analizaron la respuesta terapéutica al ácido zoledrónico, basal y a los 6 meses después de la última administración, mediante centelleografía ósea con Tc-99m, en el análisis de 51 casos con cáncer de mama se identificó 8% con respuesta completa, 41% parcial, 31% con enfermedad estable y 20% con progresión.⁴³

Conclusiones

Con relación a la prevención y desarrollo de la enfermedad metastásica, hasta el momento no tenemos una forma específica de detectarlas, ni tampoco la posibilidad de conocer quiénes serán los mejores respondedores al tratamiento; sin embargo, la presentación de este evento deteriora la calidad de vida de las pacientes. Conocer cada vez mejor los marcadores de resorción y remodelación ósea, aunados a estudios dinámicos de imagen, como PET⁴⁴ y MRI, podrían proporcionar mayor información para definir en forma temprana quiénes se podrán beneficiar con bisfosfonatos.

1. La enfermedad metastásica ósea en cáncer de mama, es un proceso multifactorial y de gran relevancia clínica y pronóstica.
2. Diversos mecanismos moleculares han sido estudiados:
 - a. Angiogénesis
 - b. Metaloproteinasas
 - c. Farnesilación
 - d. Sialoproteínas
 - e. Otros
3. Los bisfosfonatos clásicamente disminuyen los EREs y se ha postulado a los de tercera generación con posibles múltiples mecanismos de acción.
4. El NTX es un marcador promisorio de resorción ósea que requiere validación.⁴⁵
5. La evaluación de respuesta en metástasis ósea es compleja (laboratorio, imagen, PET, resonancia, etc.), siendo

las evaluaciones clínicas-sintomáticas, las más fácilmente valorables.

6. Aunque no se dispone de evidencia suficiente, existe un grupo de pacientes de alto riesgo de recaída, en quienes estaría indicado un tratamiento temprano con bisfosfonatos, además de aquellas pacientes con enfermedad metastásica aún sin compromiso óseo. La identificación de estos subgrupos, justifica estudios clínicos prospectivos.

IV) Tratamiento de la enfermedad metastásica

Antecedentes

Hemos revisado los factores que determinan la aparición de pérdida ósea y enfermedad metastásica entre pacientes con cáncer de mama, para mostrar la interrelación entre el proceso de malignidad, la inhibición hormonal que se ejerce con el tratamiento y el desarrollo de EREs y POSTA. Con base en este planteamiento, la nueva percepción del cáncer de mama y de su manejo clínico debe ser más compleja y múltiple, considerándose que debe abordarse como un todo o continuo, que inicia con el diagnóstico y que debe conducirse con cautela, vigilando que la acción de la enfermedad y su tratamiento no afecten a la salud ósea de las pacientes, puesto que esa afectación acelera el proceso patológico y empobrece el pronóstico clínico.

La aparición de enfermedad ósea cambia radicalmente las expectativas generales que del manejo terapéutico tienen el clínico y las pacientes. Es por ello, que hemos mencionado la necesidad de que la oncología maneje los casos clínicos de manera multidisciplinaria, pues sólo con esquemas que favorezcan una buena y oportuna intervención de varios especialistas (radiólogos, cirujanos, ortopedistas, oncólogos, etc.), podremos lograr que, por ejemplo, los problemas de salud ósea de las pacientes con cáncer de mama reciban un tratamiento oportuno.

A continuación, se presentan datos sobre la actividad de bisfosfonatos en pacientes con cáncer de mama y enfermedad metastásica. Estos compuestos parecen poseer la potencia necesaria para incidir claramente en esa complicación, mientras que su uso en otras indicaciones fuera de la esfera de la oncología, y donde no se requiere de tanta potencia, es mucho menor. Un ejemplo sería la administración de bisfosfonatos para prevenir osteoporosis benigna. Aunque el ácido zoledrónico se ha estudiado para esa indicación, notamos que son otros bisfosfonatos, menos potentes, los que se han evaluado en estudios clínicos.

Actividad de ácido zoledrónico en enfermedad metastásica

Ácido zoledrónico se ha diferenciado de pamidronato y de otros bisfosfonato de reciente desarrollo. Ningún otro bisfosfonato ha mostrado mayor actividad contra la resorción ósea mediada por osteoclastos. En este sentido, se habla, por ejemplo, de un efecto antitumoral del compuesto que podría

estar asociado con sus efectos contra la angiogénesis, *in vitro* e *in vivo*.⁴⁶

Actividad contra enfermedad metastásica

En una publicación reciente⁴⁷ se afirma: “En los últimos veinte años, los bisfosfonatos se convirtieron en un elemento integral en el manejo de las metástasis óseas. Estos análogos del pirofosfato con potente actividad contra la resorción, inhiben la actividad, el reclutamiento y la diferenciación. Múltiples estudios han demostrado que son la primera línea en HCM. Primero pamidronato y después zoledronato (ácido zoledrónico), se convirtieron en el estándar de manejo de HCM, pero otros trabajos también mostraron sus efectos analgésicos y su capacidad para cambiar la apariencia de las lesiones osteolíticas en el seguimiento de las lesiones por imagen (...) Mientras los estudios con clodronato “sugirieron”, los estudios con pamidronato intravenoso “comprobaron” que la terapia con bisfosfonatos empleada en asociación con intervenciones oncológicas estándar reducía las tasas de incidencia de prácticamente todas las complicaciones esqueléticas o EREs. Además de ejercer un efecto contra la HCM, en estudios clínicos se ha podido documentar una disminución estadísticamente significativa de fracturas patológicas, compresión vertebral, dolor, empleo de analgesia y radiación analgésica y una reducción en el número de intervenciones quirúrgicas ortopédicas (...) Estos trabajos plantearon de inicio una serie de objetivos “simples”, como cambios en la escala del dolor o la necesidad de radiación, pero eventualmente mostrarían el potencial de estos compuestos. En pacientes con cáncer de mama, los estudios más importantes compararon a pamidronato, como estándar de la indicación, contra ácido zoledrónico demostrando que éste es el bisfosfonato con mayor eficacia, mejor apego terapéutico, debido a la infusión de sólo 15 minutos, y mejor ecuación costo-beneficio.”

El ácido zoledrónico cambiaría la percepción del potencial de los bisfosfonatos entre los investigadores de vanguardia, con respecto a su potencial terapéutico, así como a los aspectos moleculares que sustentan esa acción. El trabajo realizado por *Ferretti, Fabi y cols.*,⁴⁸ valoró la capacidad de ácido zoledrónico para modificar los niveles circulantes de factores angiogénicos, metaloproteinasas y citocinas, en pacientes con cáncer de mama.

En dicho estudio, con el fin de evaluar las modificaciones de estos factores, se infundió una primera dosis estándar de ácido zoledrónico (4 mg IV c/3-4 semanas en infusión de 15 minutos), en 18 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, para vigilar los niveles circulantes del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), de la metaloproteína 1 y 2 (MMP-1 y 2), de las interleucinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6, IL-8), de interferón γ , del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y del factor de crecimiento transfor-

mante beta (TGF- β 1), en la basal y a los días dos y siete posteriores a la administración del fármaco. En los resultados, se observó que los niveles basales de MMP-2 disminuyeron a las 48 horas de administración, lo mismo que VEGF, bFGF. Estos valores fueron consistentes con los de interleucinas, por lo cual los autores concluyeron que “el ácido zoledrónico ejerció un efecto antiangiogénico y disminuyó el perfil de invasividad de las células tumorales inmediatamente después de un primera infusión.”⁴⁹

Otros bisfosfonatos no han podido demostrar lo mismo que el ácido zoledrónico. Por ejemplo, el metaanálisis realizado en Singapur con clodronato, no fue promisorio en esa indicación. TC Ha y cols., evaluaron a ese bisfosfonato, analizando la literatura derivada de estudios clínicos disponible sobre el decenio de 1996-2006, correspondiente al tratamiento por 2 a 3 años con clodronato, en poco más de 2,000 mujeres reclutadas en 13 estudios clínicos realizados en pacientes con enfermedad metastásica y sin tratamiento previo con bisfosfonatos.⁵⁰ Aunque en algunos de los estudios analizados las conclusiones sobre la actividad de clodronato eran promisorias, los investigadores concluyen que el metaanálisis no pudo encontrar diferencia estadísticamente significativa en las tasas de supervivencia general, supervivencia libre de metástasis o supervivencia libre de EREs entre las pacientes que recibieron clodronato y las manejadas con placebo.⁵⁰

Los marcadores de resorción ósea pueden predecir los EREs en pacientes con metástasis óseas, y la respuesta a la terapia con bisfosfonatos, en este caso el uNTx (urinary N-terminal cross-linked type 1 collagen telopeptide). La elevación de uNTx es predictor de subsiguientes EREs, y contrariamente, la normalización de la tasa de excreción se asocia con una reducción de los EREs, con mejoría de los síntomas. No obstante, el uso de marcadores de este tipo, para determinar el régimen de tratamiento, se encuentra en estudio (estudio Fase III BISMARCK).

Tratamiento de enfermedad metastásica con ácido zoledrónico

El estudio de Carteni y cols., analizó la eficacia de ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastático de diagnóstico reciente, en un protocolo en el que se administró el bisfosfonato en dosis estándar de 4 mg c/3-4 semanas, en infusión IV de 15 minutos, en 12 ocasiones. Los EREs fueron definidos como: fracturas patológicas, HCM, compresión vertebral y necesidad de cirugía de hueso o de radiación paliativa del dolor. Los objetivos primarios de eficacia fueron para el número de pacientes con al menos un ERE y el plazo de su presentación desde la basal. Los objetivos secundarios se orientaron a la evaluación de la actividad del ácido zoledrónico sobre el dolor, el uso de analgésicos y la calidad de vida.⁵¹

De 312 pacientes reclutadas, 30% experimentó al menos

un ERE durante los 12 meses del estudio, mientras que entre esas mismas pacientes, hasta 22% cursó con sólo un evento. El tiempo medio para la presentación no se alcanzó en la población de pacientes con intento de tratamiento. Las calificaciones promedio en las escalas de dolor y en el uso de analgésicos declinaron claramente desde la basal, mientras que para calidad de vida, los datos fueron estables durante el periodo de estudio. Las pacientes se distribuyeron en dos esquemas de tratamiento: a) 135 pacientes con 4 mg de ácido zoledrónico cada tres semanas y b) 177 pacientes con la misma dosis, cada 4 semanas.⁵¹

Los efectos adversos informados (independientemente de estar o no asociados con el fármaco), fueron pirexia (22%) y dolor óseo (10%). Lo más importante en términos de tolerabilidad fue que la elevación en los niveles de creatinina sérica, claramente asociados con la infusión del fármaco, no se registró de manera significativa desde la basal, hasta el final del estudio. Por ello, los autores concluyeron que las pacientes con cáncer de mama metastásico de diagnóstico reciente tratadas con ácido zoledrónico, cursaron con una baja incidencia de EREs, en comparación con las tratadas con placebo en estudios aleatorizados de fase III, además de recibir el beneficio analgésico.⁵¹

Tratamiento y calidad de vida

Las pacientes con enfermedad metastásica en cáncer de mama cursan con una muy pobre calidad de vida, pues el manejo es complejo y altera el estado funcional, debido a la ablación hormonal, así como por dolor, el riesgo de fracturas y la incomodidad de la quimioterapia o radioterapia. En Inglaterra, *Wardley y cols.*,⁵² evaluaron al ácido zoledrónico en cáncer metastásico avanzado, en función del impacto del tratamiento en la calidad de vida. El estudio fue realizado con 101 pacientes, y en los resultados se observó que el manejo con ácido zoledrónico determinó excelentes puntajes en la Escala Breve del Dolor (BPI) (disminuciones en dolor intenso, dolor promedio e interferencia con la funcionalidad, $p = 0.008$; $p = 0.039$, y $p = 0.012$, respectivamente), así como en el Cuestionario Central de 30 puntos de la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30), donde obtuvo, en los mismos parámetros, valores similares ($p = 0.021$; $p = 0.003$, y $p = 0.001$), respectivamente. Las funciones física, emocional y social también mostraron un beneficio sustancial en su mejoría ($p = 0.013$, 0.005 , y 0.043 , respectivamente). En las pacientes manejadas en su domicilio, se observaron escasas molestias, por la administración cómoda de 15 minutos IV, de ácido zoledrónico.⁵²

Costo-beneficio de ácido zoledrónico

Reed y cols., informan que, en un estudio multinacional realizado con 930 pacientes con cáncer de mama metastásico (al menos una lesión), se valoró el costo-beneficio de

ácido zoledrónico contra el de pamidronato, de acuerdo con los costos que prevalecen en cada país.⁵³ Los costos totales se estimaron sumando los costos médicos, en fármacos y en hospital (alrededor de la mitad de las pacientes estuvo internada, al menos una vez). Después de un seguimiento medio de 10 meses, los costos entre ácido zoledrónico y pamidronato se compararon, observándose que la estadía hospitalaria fue menor, en promedio, entre pacientes tratadas con ácido zoledrónico, así como que los costos totales de ambos grupos de pacientes fueron muy similares (16,434.00 USD para ácido zoledrónico, contra 15,703.00 USD para pamidronato). Se concluyó que no existen diferencias significativas en el costo de ambos tratamientos.

Recomendaciones

Para recibir terapia con bisfosfonatos

- Ante el primer diagnóstico de lesión ósea por cualquier método radiológico o un gammagrama óseo anormal y dolor localizado en pacientes con cáncer de mama.
- En pacientes que están recibiendo hormonoterapia, quimioterapia o radioterapia.

Duración de la terapia con bisfosfonatos

- Continuar mientras la paciente pueda tolerar la terapia, o hasta evidenciar una declinación sustancial en el estado funcional.
- Cada 3 a 4 semanas, 4 mg en 15 minutos con medicación concomitante; calcio a dosis de 500 mg, y vitamina D a dosis de 400 UI, administrados de manera continua, en pacientes normo o hipocalcémicas.
- Debe realizarse seguimiento de la función renal y niveles de calcio, con el uso de ácido zoledrónico.

Bibliografía

1. R. Theriault, M Gnant et al. The evolving role of bisphosphonates for the prevention of cancer treatment-induced bone loss in patients with breast cancer. *Can Treat Rev* 2005, 31(4):303-311.
2. Allan Lipton. Bisphosphonate therapy in the oncology setting. *Expert Opin Emerging Drugs* 2003;8(2):469-488.
3. Rachel J, Thomas, Theresa A. Guise et al. Breast Cancer Cells Interact with Osteoblasts to Support Osteoclast Formation. *Endocrinol* 1999;140:4451-4458.
4. Edith A.P, Robert G. Josse, Kathleen I. Pritchard et al. Effect of Letrozole versus Placebo on BMD in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: A companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006;24(22):1-6.
5. Grupo de Medicina Basada en Evidencias de Galicia, España. Osteoporosis. *Guías Clínicas* 2003;3(24).
6. Greenlee RT, Hill-Harmon MB et al. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2001;51(1):15-36.
7. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* (2001) 27(3): 165-176.
8. Leather A, Studd J, Watson N. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with "add-back" estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 81(1):104-7.
9. Gnant M, Jakesz R, Mlineritsch B. Zoledronic acid effectively counteracts cancer treatment induced bone loss (CTIBL) in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant endocrine treatment with goserelin plus anastrozole vs goserelin plus tamoxifen-bone density sub-protocol results of a randomised multicentre trial (ABCSG-12) *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:S8-Ab 6 et al, 2004.
10. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992 Mar 26;326(13):852-6.

Guías de manejo de salud ósea en cáncer de mama

11. Lester JE, Dodwell D, Horsman JM, Mori S, Coleman RE. Current management of treatment-induced bone loss in women with breast cancer treated in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2006;94(1):30-5.
12. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254-9.
13. A Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, Sahnoud T; The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98(9):1802-10.
14. Theriault RL, Biermann JS, Brown E et al. NCCN Tsk Force Report: Bone health and cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;24:18S, American Society of Clinical Oncology (ASCO).
15. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, Chlebowski RT, Gelber R, Edge SB, Gralow J, Cobleigh MA, Mamounas EP, Goldstein LJ, Whelan TJ, Povles TJ, Bryant J, Perkins C, Perotti J, Braun S, Langer AS, Browman GP, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23(3):619-29.
16. Eisen A, Trudeau M, Seller W, Sinclair S, and the Breast Cancer Disease site group. The role of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: a clinical practice guideline. Evidence-based series no.1-18. Toronto: Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO); October 2005.
17. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(21):4042-57. Erratum in: *J Clin Oncol* 2004;22(7):1351.
18. Carter Thorne. Clinical management of arthralgia and bone health in women undergoing adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Opin Oncol* 2007;19(Suppl 1):S19-S28.
19. US Department of health and human services (USDHHS). Bone health and osteoporosis. A report of the surgeon general 2004. Available at: <http://www.surgeongeneral.gov/library>. Accessed: July 2007.
20. Green JR, Clezardin P. Mechanisms of bisphosphonates effect on osteoclasts, tumor cell growth and metastasis. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(6 Suppl 1):S3-S9.
21. Paterson AH, Powles TJ et al. Double blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastasis from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(1):59-65.
22. Fosamax (alendronate sodium) tablet and oral solution, prescribing information. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. 2006.
23. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
24. Boniva (ibandronate sodium) tablets, prescribing information. Nutley, NJ: Roche Laboratorios Inc. 2006.
25. Gnant M, Jakesz R, Mlineritsch B. Zoledronic acid effectively counteracts cancer treatment induced bone loss (CTIBL) in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant endocrine treatment with goserelin plus anastrozole vs goserelin plus tamoxifen-bone density sub-protocol results of a randomised multicentre trial (ABCSCG-12) *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:S8 Ab 6 et al, 2004.
26. Adam Brufsky, W. Graydon Harker et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 25:829-836.
27. Major PP, Lipton A et al. Oral bisphosphonates: a review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000;88(1):6-14.
28. Hillner BE, Ingle JN. American Society of Clinical Oncology guidelines on the role of bisphosphonates in breast cancer. ASCO Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1378-1391.
29. Gabriel Hortobagyi. Progress in the Management of Bone Metastases: One Continent at a Time? *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(15):1-3.
30. Senaratne SG, Colston KW. Direct effects of bisphosphonates on breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2002;4:18-23.
31. Coxson FP, Heifrich MH et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function and survival: Inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 2000;15:1467-1476.
32. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
33. Norio Kohno, Kengiro Aogi et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared with Placebo in Japanese Women with Bone Metastases from Breast Cancer: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2005;23(154):1-8.
34. Rosen LS, Gordon D et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced breast cancer or multiple myeloma. A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-1744.
35. Rosen LS, Gordon D et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: A phase III, randomized, double-blind trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-3157.
36. Mauro Papotti, Thea Kalebic, et al. Bone Sialoprotein is Predictive of Bone metastases in Resectable Non-Small Cell Cancer: A Retrospective Case-Control Study. *J Clin Oncol* 2006;24(30).
37. Bellahcene A, Merville MP et al. Expression of bone sialoprotein, a bone matrix protein, in human breast cancer. *Cancer Res* 1994;54:2823-26.
38. Karadag A, Ogbureke KU et al. Bone sialoprotein, matrix metalloproteinase 2, and alpha(v)beta3 integrin in osteotropic cancer cell invasion. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:956-965.
39. Chaplet M, Detry C et al. Zoledronic acid up-regulates bone sialoprotein expression in osteoblastic cells through Rho GTPase inhibition. *Biochem J* 2004;384:501-598.
40. Luis Costa, Laurence M, Demers et al. Prospective evaluation of the peptide bound collagen type 1 cross-links telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002;20:850-856.
41. Rosen LS, Gordon DH et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100(1):36-43.
42. Robert E. Coleman et al. Predictive Value of Bone Resorption and Formation Markers in Cancer Patients With Bone Metastases Receiving the Bisphosphonate Zoledronic Acid. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4925-4935.
43. Chavdarova L, Piperkova E, Tsonevska A et al. Bone scintigraphy in the monitoring of treatment effect of bisphosphonates in bone metastatic breast cancer. *J Buon* 2006; 11:499-504.
44. Cook GJ et al. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998;16:3375-3379.
45. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT (2003) American Society of Clinical Oncology 2003. Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21:4042-4057.
46. Gianluigi Ferretti, Alessandra Favi, et al. Zoledronic acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. *Oncology* 2005;69(1).
47. Gabriel N. Hortobagyi. Progress in the management of bone metastases: One continent at a time?. *J Clin Oncol* 2005;23(15).
48. Montemurro F; Russo F; Metastases in breast cancer patients receiving bisphosphonates and endocrine therapy. *Acta Radiológica* 2004;45(1):71-4.
49. Leto G et al. Effects of zoledronic acid on proteinase plasma levels in patients with bone metastases. *Anticancer Res* 2006;26(1a):23-6.
50. TC HA, H. Li. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Brit J Cancer* (2007) 96, 1796-1802.
51. Carteni G, Bordonaro R. Efficacy and Safety of Zoledronic Acid in Patients with Breast Cancer Metastatic to Bone: A multicentric clinical trial. *Oncologist* 2006;11(7):841-8.
52. Wardley A, Davidson N et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized, crossover study of community vs hospital bisphosphonates administration. *Brit J Can* 2005;92:1869-1876.
53. Reed SD, Radeva JI et al. Economic evaluation of zoledronic acid versus pamidronate for the prevention of skeletal related events in metastatic breast cancer and multiple myeloma. *Am J Clin Oncol* 2005;28(1):8-16.