

## Expertos Invitados

### **PAPEL DE LOS BIFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS OSEAS Y EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD OSEA**



**Columnista Experto de SIIC  
Dr. Allan Lipton**

Profesor, Departments of Medicine, Chief, Department of Oncology, Hershey, EE.UU.

#### **Introducción**

Las metástasis óseas son frecuentes en pacientes con cáncer avanzado, en particular entre aquellos que presentan cáncer de mama o de próstata, en quienes la incidencia de este tipo de metástasis es de aproximadamente el 70%.<sup>1</sup> El crecimiento de las células tumorales en la matriz ósea lleva a la estimulación patológica de la osteólisis y al neocrecimiento óseo anormal en pacientes con lesiones osteoblásticas. Las lesiones óseas resultantes están asociadas con complicaciones esqueléticas como dolor óseo, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal y con hipercalcemia de los procesos tumorales. La considerable morbilidad esquelética asociada con la enfermedad metastásica provoca un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes; esto es particularmente importante en personas con cáncer de mama o de próstata, al considerar su supervivencia promedio relativamente prolongada desde del diagnóstico de dichas metástasis.<sup>2</sup>

Los bifosfonatos son inhibidores potentes de la resorción ósea. Estos compuestos se unen con preferencia a las superficies óseas con remodelación activa e inhiben la maduración de los osteoclastos, suprimen su función e inducen la apoptosis de este tipo de células. Además, los bifosfonatos reducen la producción de citoquinas y de factores de crecimiento que pueden estimular el crecimiento tumoral y la osteólisis.

Las pautas actuales de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)

recomiendan el uso de 90 mg de pamidronato y de 4 mg de ácido zoledrónico (ambos por vía endovenosa) como tratamiento estándar para las pacientes con enfermedad metastásica por cáncer de mama.<sup>3</sup> En Europa, el ibandronato (por vía intravenosa u oral) y el clodronato por vía oral también están aprobados para esta indicación. En pacientes con metástasis óseas secundarias al cáncer de próstata, de pulmón o tumores sólidos aparte del de mama, el ácido zoledrónico es el único bifosfonato que mostró reducir significativamente la incidencia y el retraso en el comienzo de las complicaciones óseas en comparación con el placebo.<sup>4-6</sup>

Recientemente ha aparecido información vinculada con el papel en expansión de los bifosfonatos para el tratamiento de metástasis óseas y para el mantenimiento de la salud ósea en pacientes con cáncer. Se vio que el ácido zoledrónico, el ibandronato y el pamidronato reducen de manera significativa el dolor óseo en personas con cáncer de mama y enfermedad metastásica.<sup>7-11</sup>

Además, el ácido zoledrónico es el único bifosfonato que aporta una reducción significativa y duradera del dolor en casos con cáncer de próstata metastásico en comparación con el placebo.<sup>12</sup>

También, en pacientes con estos dos tipos de neoplasia y sin metástasis, se vio que los bifosfonatos evitan la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento (PMOIT) provocada por la terapia hormonal, y pueden ser eficaces para la prevención de este tipo de metástasis en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.<sup>13-17</sup>

#### **Papel de los bifosfonatos en el cáncer de mama**

##### *Tratamiento de las metástasis óseas*

Los bifosfonatos intravenosos se han convertido en el tratamiento estándar de los pacientes con

cáncer de mama en estadio avanzado y metástasis óseas. La ASCO recomienda la administración de ácido zoledrónico o pamidronato (ambos por vía intravenosa) para la prevención de las complicaciones esqueléticas en estas pacientes con metástasis óseas;<sup>3</sup> sin embargo, el tiempo de infusión relativamente corto (4 mg en una infusión de 15 minutos) y el perfil favorable de seguridad hacen que el ácido zoledrónico sea una opción preferida para el tratamiento en lugar del pamidronato.

#### *Pamidronato*

Desde mediados de la década de 1990, el pamidronato intravenoso (90 mg en una infusión de 2 horas) ha sido el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas. El pamidronato se convirtió en el estándar de referencia de acuerdo con los datos aportados por dos ensayos a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo que demostraron que este agente redujo significativamente la incidencia y que demoró el comienzo de los eventos relacionados con los huesos (ERH).<sup>9,18,19</sup> El análisis conjunto de estos dos ensayos demostró que el pamidronato provocó reducciones estadísticamente significativas en todos los tipos de complicaciones esqueléticas y en el dolor óseo en comparación con el placebo.<sup>9</sup> En estos ensayos se trataron 751 pacientes con 90 mg de pamidronato por vía intravenosa o con placebo cada 3 a 4 semanas. Luego de 24 meses de esta terapia, el bifosfonato redujo significativamente el porcentaje de pacientes que sufrieron uno o más ERH (51% vs. 64% para placebo;  $p < 0.001$ ) y la incidencia anual de ERH (2.4 vs. 3.7

ERH/año para placebo;  $p < 0.001$ ), y retrasó de manera significativa el tiempo promedio hasta la aparición del primer ERH por más de 5 meses (12.7 vs. 7.0 meses para el placebo;  $p < 0.001$ ) en comparación con las participantes asignadas a recibir placebo. A los 24 meses, el pamidronato también provocó una reducción significativa en la media de los puntajes de dolor ( $p = 0.015$  vs. placebo) y en los puntajes de analgesia ( $p < 0.001$  vs. placebo) desde el inicio, en comparación con incrementos desde el mismo período de tiempo en el grupo asignado a tratamiento con placebo.

#### *Acido zoledrónico*

En un estudio aleatorizado que incluyó 76 pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama, la administración de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 a 4 semanas por hasta 24 semanas resultó al menos tan efectiva como 90 mg de pamidronato para la prevención de ERH y fue significativamente más efectiva que este último agente para la reducción del riesgo de estos fenómenos luego de 25 meses de seguimiento, según el análisis de eventos múltiples de Andersen-Gill.<sup>7,20,21</sup> Además, con el empleo de un sólido análisis de eventos múltiples ajustado por supervivencia, Major y col.<sup>22</sup> observaron que el ácido zoledrónico redujo de manera significativa la incidencia acumulativa de ERH en esta población de pacientes en comparación con pamidronato ( $p = 0.46$ ).

Recientemente, en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo que incluyó 227 mujeres japonesas con cáncer de mama metastásico, el ácido zoledrónico (en una dosis de 4 mg a través de una infusión de 15 minutos cada 4 semanas y durante 12 meses) redujo de manera significativa el índice de ERH (tasa de ERH en el grupo tratado con ácido zoledrónico/tasa de ERH en el grupo placebo; ajustado según el antecedente de fracturas) en un 39% en comparación con el grupo placebo ( $p = 0.027$ ) (Tabla 1).<sup>8</sup>

**Tabla 1. Beneficio clínico del ácido zoledrónico en comparación con el placebo en pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama**

Criterio clínico de valoración	Acido zoledrónico (n = 114)	Placebo n = 113)	Razón ajustada de tasas de FRH	valor P
<b>Criterio de valoración primario: tasa de FRH, eventos/año (FRH, con exclusión de HCM)</b>				
Pacientes con fracturas previas	1.55	1.91	0.61*	.027*
Pacientes sin fracturas previas	0.33	0.78		
<b>Criterios secundarios: (FRH, con exclusión de HCM)</b>				
Porcentaje de pacientes con $\geq 1$ FRH, ‡	29.8	49.6		.003**
Promedio de tiempo hasta la aparición del primer FRH, días	NA	364		.007†
Razón de peligro para la aparición o desarrollo de FRH‡	0.59			.019§

FRH = fenómenos relacionadas con los huesos; HCM = Hipercalcemia de las neoplasias; NA = no alcanzado.

\* Ajustado basado en la presencia o no de fracturas patológicas previas al ingreso al estudio.

\*\*prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según fracturas previas.

† regresión de Cox (prueba de Wald del coeficiente de regresión) estratificado según fracturas previas

‡análisis de fenómenos múltiples de Andersen-Gill.<sup>21</sup>

§ prueba de Wald del coeficiente de regresión empleando variancia sólida; estratificada según fracturas previas.

Datos de Kohno y colaboradores.<sup>2</sup>

El ácido zoledrónico también redujo significativamente el porcentaje de pacientes con uno o más ERH (29.8% vs. 49.6% para el placebo;  $p = 0.003$ ) y retrasó el promedio de tiempo hasta la aparición del primero de estos fenómenos (tiempo promedio no alcanzado en el grupo tratado vs. 364 días en grupo placebo;  $p = 0.007$ ) en comparación con el placebo.

Además, este bifosfonato redujo la media del puntaje de dolor según la *Brief Pain Inventory* (BPI) desde el inicio y en cada período de tiempo más allá de la semana 2 ( $p = 0.0004$  a los 12 meses).<sup>8</sup>

### *Ibandronato*

El ibandronato por vía oral e intravenosa fue aprobado en Europa para el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama según los resultados de tres ensayos aleatorizados y controlados con placebo.<sup>23,24</sup> En un análisis combinado de 2 ensayos, el ibandronato oral (en una dosis de 50 mg diarios durante 2 años) redujo notablemente la tasa media de período de morbilidad esquelética (TMPME, definida como el número de períodos de 12 semanas con complicaciones esqueléticas nuevas) en comparación con el placebo (0.95 vs. 1.18 para placebo;  $p = 0.004$ ).<sup>23</sup> De la misma forma, en 466 pacientes con cáncer de mama metastásico, el ibandronato intravenoso (en dosis de 6 mg cada 3 a 4 semanas durante 2 años) redujo significativamente la TMPME ( $p = 0.004$ ) y retrasó el tiempo hasta la aparición del primer efecto adverso óseo ( $p = 0.018$ ) en comparación con el placebo.<sup>24</sup> Los datos de estos ensayos también demostraron que el ibandronato empleado por vía oral o intravenosa redujo de manera significativa los puntajes de dolor desde los valores iniciales en esta población de pacientes ( $p < 0.001$ ).<sup>10,11</sup> Sin embargo, debido a que el ibandronato no ha sido comparado directamente con el pamidronato intravenoso o con el ácido zoledrónico en la misma formulación en un ensayo aleatorizado, no es posible realizar comparaciones en relación con la eficacia entre estos bifosfonatos.

En consecuencia, se vio que los bifosfonatos evitan las complicaciones esqueléticas y reducen el dolor óseo en pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama; sin embargo, estos agentes no demostraron efecto alguno sobre la supervivencia global en este contexto. Por otro

lado, estudios recientes en cuanto al tratamiento adyuvante de cáncer de mama mostraron que la terapéutica temprana con bifosfonatos puede evitar la aparición de metástasis óseas y prolongar la supervivencia global en pacientes con cáncer primario de mama.

#### *Prevención de las metástasis óseas*

Estudios preclínicos sugieren que los bifosfonatos tienen actividad antitumoral contra diversas líneas celulares tumorales de los seres humanos.<sup>25</sup> Más aun, Rack y col.<sup>26</sup> demostraron recientemente que el ácido zoledrónico eliminó las células tumorales aisladas en la médula ósea de pacientes con cáncer de mama que habían completado el esquema primario de tratamiento, lo que sugirió un posible papel de los bifosfonatos en el ámbito de la terapéutica adyuvante del cáncer de mama. En un gran ensayo multicéntrico, controlado con placebo y aleatorizado realizado en 1 069 pacientes con cáncer de mama operable en estadios I a III, Powles y col.<sup>16</sup> demostraron que el clodronato por vía oral (1 600 mg diarios durante 2 años) redujo de forma significativa el riesgo de metástasis óseas en un 31% luego de 5 años ( $p = 0.043$ ) y mejoró la supervivencia global ( $p = 0.048$ ) en comparación con el grupo que recibió placebo.

En un estudio similar con 302 pacientes con cáncer de mama primario, este mismo bifosfonato (en una dosis de 1 600 mg diarios durante aproximadamente 1 año) redujo significativamente la incidencia de metástasis óseas y mejoró la supervivencia luego de un seguimiento promedio de 3 años.<sup>27</sup> Sin embargo, luego de un seguimiento promedio de 8.5 años, solamente se mantuvo el beneficio en la supervivencia global en el grupo que recibió clodronato ( $p < 0.01$ ).<sup>17</sup> Tomados en conjunto, los resultados de estos ensayos sugieren que el clodronato oral puede prevenir las metástasis óseas y mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. En consecuencia, parece que la intervención temprana con bifosfonatos en pacientes con riesgo elevado de presentar metástasis óseas puede cambiar el curso natural de la enfermedad.

En vista de estos resultados, se encuentran en marcha diversos ensayos para investigar la eficacia del ácido zoledrónico para la prevención de metástasis óseas.

El ensayo *Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence* (AZURE)

está evaluando el efecto de dicho compuesto en la supervivencia libre de enfermedad y en la incidencia de metástasis óseas en 3 300 pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante estándar.<sup>28</sup> De igual forma, el ensayo *Southwest Oncology Group 0307/Intergroup* comparará la supervivencia global y la libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama que reciben ácido zoledrónico, clodronato oral o ibandronato oral junto con el tratamiento adyuvante estándar.<sup>28</sup>

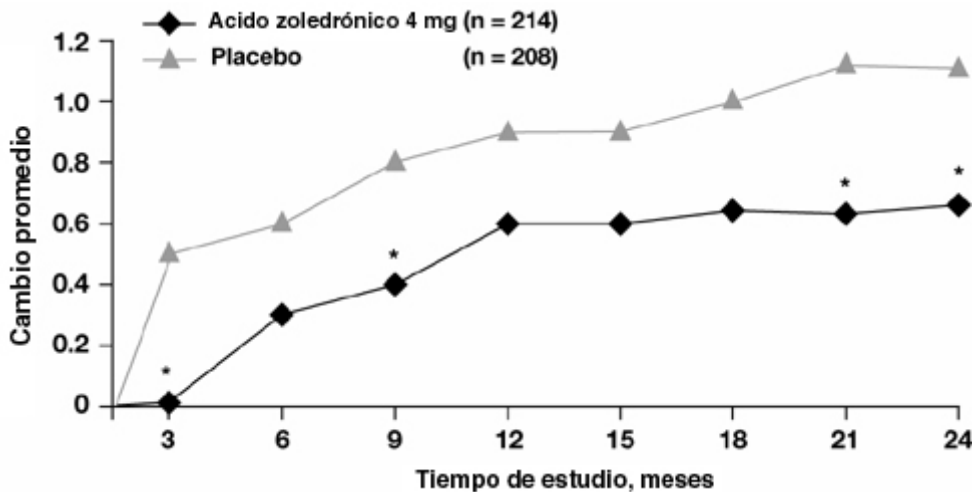
#### **Papel de los bifosfonatos en el cáncer de próstata**

La mayoría de los estudios con bifosfonatos en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos han sido dirigidos hacia el cáncer de mama; sin embargo, existe también necesidad de una terapéutica efectiva para las metástasis en los huesos asociadas con el cáncer de próstata. Estos pacientes padecen dolores óseos intensos y otras complicaciones esqueléticas durante la progresión de su enfermedad. La resorción ósea es un componente importante de las lesiones osteoblásticas asociadas con esta neoplasia y, en consecuencia, aporta fundamentos para la utilización de bifosfonatos en esta población de pacientes. Más aun, el compromiso de la integridad del hueso causada por la terapia de privación de andrógenos (TPA) expone a estos pacientes a un incremento en el riesgo de aparición de complicaciones esqueléticas.

#### *Acido zoledrónico*

En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo que incluyó 422 hombres con cáncer de próstata refractario a las hormonas y con metástasis óseas, el uso de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 semanas con una duración de hasta 24 meses redujo en forma significativa el porcentaje de casos con ERH (38% vs.

49% de los tratados con placebo;  $p = 0.028$ ) y disminuyó el porcentaje de pacientes con cada tipo de complicación esquelética, en particular la asociada con la radioterapia ósea y las fracturas patológicas, en comparación con el placebo.<sup>4,5</sup> El ácido zoledrónico también retrasó significativamente el tiempo promedio hasta la aparición de un ERH en aproximadamente 6 meses (488 días vs. 321 días para el placebo;  $p = 0.009$ ) de acuerdo con el análisis de eventos múltiples de Andersen-Gill. Además, el puntaje medio de BPI fue sistemáticamente menor en el grupo que recibió ácido zoledrónico en comparación con los tratados con placebo, lo que alcanzó un valor estadísticamente significativo a los 3, 9, 21 y 24 meses ( $p < 0.05$ ; Figura 1). Este es el primer ensayo aleatorizado controlado con placebo que demuestra paliación duradera en el tiempo del dolor óseo en hombres con cáncer de próstata avanzado.



**Figura 1.** Cambio medio en el puntaje del dolor de la *Brief Pain Inventory* en pacientes con cáncer de próstata de acuerdo con el grupo de tratamiento. \* $p < 0.05$  versus valor inicial. Adaptado con autorización de Saad y col.<sup>12</sup>

### Normas de consenso

La demostración de la eficacia del ácido zoledrónico para la prevención de complicaciones esqueléticas en pacientes con metástasis óseas y cáncer de próstata y la prevención de la PMOIT en pacientes que reciben TPA desembocaron, recientemente, en la creación de un algoritmo de tratamiento que proporciona normas clínicas para el empleo de bifosfonatos intravenosos en esta población de pacientes.<sup>29</sup> Un panel de expertos recomendó el uso de ácido zoledrónico (4 mg cada 3 a 4 semanas) ante el primer indicio de metástasis óseas en el cáncer de próstata sensible o refractario a las hormonas como tratamiento de rutina para la prevención de complicaciones esqueléticas. Además, este panel aconsejó que aquellos casos que presentan metástasis óseas asintomáticas sean supervisados de cerca para la detección de fracturas. Los casos con sintomatología deberán continuar el tratamiento con bifosfonatos junto con otras terapias paliativas que podrían incluir radiación local, quimioterapia y/o empleo de radioisótopos. En pacientes sin datos que sugieran la presencia de metástasis óseas que reciben TPA, el panel recomendó que la valoración rutinaria de la densidad mineral sea completada al inicio de la administración de ácido zoledrónico ante el primer indicio de pérdida de masa ósea clínicamente significativa.

### Papel de los bifosfonatos en el cáncer de pulmón y en otros tumores sólidos

Los bifosfonatos no han sido estudiados extensamente en pacientes con cáncer de pulmón u otras neoplasias sólidas, aunque la incidencia de metástasis óseas y de complicaciones esqueléticas en estos casos es elevada. Piga y col.<sup>30</sup> estudiaron los efectos del clodronato oral en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y hallaron reducciones en el dolor y en los puntajes de analgesia en comparación con el empleo de placebo que no fueron significativas desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, el ácido zoledrónico demostró, recientemente, beneficios clínicos significativos en comparación con el placebo en 507 pacientes con metástasis óseas de una variedad de tumores sólidos, como el CPCNP y el carcinoma de células renales.<sup>6</sup> El tratamiento con ácido zoledrónico redujo la proporción de pacientes con ERH (39% contra 46%;  $p = 0.127$ ) retrasó significativamente el tiempo hasta la aparición del primero de estos fenómenos (promedio, 236 contra 155 días;  $p = 0.009$ ), y redujo el riesgo de aparición de complicaciones esqueléticas en un 31% ( $p = 0.003$ ) en comparación con los pacientes que recibieron placebo según el análisis de eventos múltiples de Andersen-Gill. En el subgrupo de pacientes con carcinoma de células renales, el ácido zoledrónico redujo la incidencia de complicaciones esqueléticas (37% contra 74% en el grupo placebo;  $p = 0.015$ ), extendió el tiempo hacia la progresión de lesiones óseas en aproximadamente 6 meses ( $p = 0.014$ ) y mostró una tendencia hacia la mejoría en la supervivencia ( $p = 0.179$ ) en comparación con el grupo placebo.<sup>31</sup> Estos pacientes presentaban un riesgo particularmente elevado de manifestaciones de complicaciones esqueléticas. En consecuencia, a pesar de la rápida progresión de la enfermedad, el ácido zoledrónico redujo de manera significativa la morbilidad esquelética en pacientes con enfermedad agresiva desde el

punto de vista clínico.

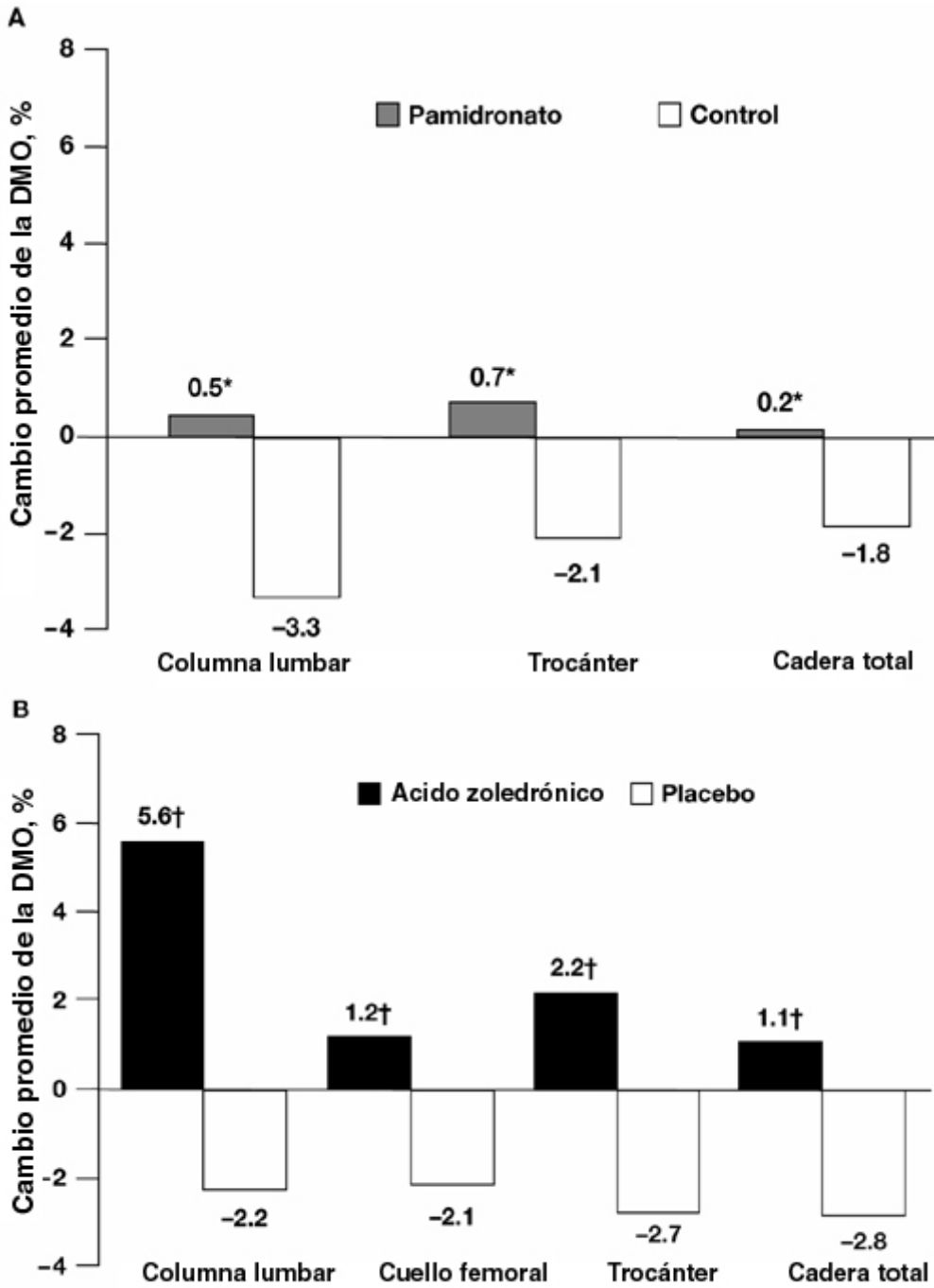
### **Prevención de la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento del cáncer**

Nuevos datos sugieren que los bifosfonatos también pueden desempeñar un papel importante en la prevención de la pérdida ósea provocada por el tratamiento para el cáncer, incluyendo la quimioterapia, la terapia hormonal y la radioterapia.

En particular, la depleción de estrógenos o de andrógenos en pacientes con cáncer de mama o de próstata es una de las causas principales de PMOIT. La gravedad de esta última excede la de la pérdida normal de masa asociada con el envejecimiento o con la menopausia y puede incrementar notablemente el riesgo de complicaciones esqueléticas.<sup>32,33</sup>

Las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que reciben terapia hormonal adyuvante (particularmente, inhibidores de la aromatasas) y las mujeres jóvenes con menopausia inducida por la quimioterapia, presentan riesgo de pérdida considerable de masa ósea. Los estudios controlados con placebo mostraron que el clodronato oral diario (1 600 mg/día) y el risedronato oral (30 mg/día) evitan la pérdida de masa ósea en mujeres jóvenes con menopausia inducida por quimioterapia.<sup>34,35</sup> De igual manera, se observó que el ácido zoledrónico intravenoso, en una dosis de 4 mg cada 6 meses mantuvo la densidad mineral ósea de la columna lumbar y que evitó la osteoporosis en mujeres premenopáusicas que recibieron tamoxifeno o anastrozol más goserelín ( $p < 0.0001$ ).<sup>13</sup> En este ensayo, el tratamiento con anastrozol o tamoxifeno en ausencia de ácido zoledrónico provocó una pérdida significativa de masa ósea a los 3 años ( $p < 0.001$ ). Los descensos en la densidad mineral ósea se asociaron también con aumentos clínicamente significativos en cuanto a la aparición de osteopenia y osteoporosis, en particular de la columna lumbar. Por el contrario, permaneció estable en pacientes tratadas al mismo tiempo con ácido zoledrónico ( $p < 0.0001$  en comparación con el tratamiento endocrino solo), y se redujo la aparición de osteoporosis.

En hombres que reciben TPA por cáncer de próstata se informaron descensos significativos en la densidad mineral ósea e incrementos en el riesgo de fracturas.<sup>36,37</sup> Sin embargo, trabajos recientes mostraron que el tratamiento con bifosfonatos intravenosos puede evitar la PMOIT en hombres con cáncer prostático no metastásico que reciben TPA.<sup>14,15</sup> En un estudio aleatorizado y abierto que incluyó 47 hombres con cáncer de próstata no metastásico que recibían leuprolida, los tratados con pamidronato intravenoso (60 mg cada 12 semanas durante 48 semanas) presentaron cambios no significativos en la densidad mineral ósea en comparación con los valores iniciales.<sup>14</sup> Por el contrario, los pacientes que recibieron leuprolida como único tratamiento sufrieron un descenso medio en dichos valores a partir de las cifras iniciales de 3.3% en la columna lumbar y de 1.8% en la cadera total ( $p < 0.001$ ). El tratamiento con pamidronato provocó densidades óseas significativamente más elevadas, en comparación con los controles, en la columna lumbar ( $p < 0.001$ ), trocánter ( $p = 0.003$ ), cadera total ( $p = 0.005$ ) y en el hueso trabecular de la columna lumbar ( $p = 0.02$ ) a las 48 semanas (Figura 2A).<sup>14</sup>



**Figura 2.**

Efecto del tratamiento con bifosfonatos intravenosos sobre la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron terapéutica con privación de andrógenos. (A) El tratamiento con pamidronato evitó el descenso de la DMO a partir del valor inicial mostrando en los pacientes que no recibieron bifosfonatos (grupo control).<sup>14</sup> (B) El tratamiento con ácido zoledrónico incrementó de manera significativa la DMO media desde el valor inicial en comparación con el placebo.<sup>15</sup> \* $p \leq 0.005$  para la comparación entre pamidronato y el grupo control; † $p < 0.001$  para la comparación entre el ácido zoledrónico y el grupo placebo. Adaptado con autorización de Smith y col.<sup>15</sup>

Se vio que el ácido zoledrónico evita la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata no metastásico que reciben TPA.<sup>15</sup> De hecho, el ácido zoledrónico incrementó la densidad mineral a partir de los valores iniciales en estos casos. En un ensayo multicéntrico y aleatorizado que incluyó 106 hombres que estaban comenzando la fase inicial de la TPA, el empleo de ácido zoledrónico (4 mg) cada tres meses durante 1 año provocó un incremento medio del 5.6% en la DMO con respecto a los valores iniciales de la columna lumbar en comparación con un descenso del 2.2% en el grupo placebo (media de la diferencia = 7.8%;  $p < 0.001$ ) (Figura 2B).<sup>15</sup> El valor medio de la densidad mineral ósea del trocánter, del cuello femoral y de la cadera total también se incrementó en el grupo que recibió ácido zoledrónico y disminuyó en el grupo asignado a placebo (Figura 2B). Resultó notable el hecho de que el ácido zoledrónico fue efectivo independientemente del tipo de

TPA empleada o del valor inicial de densidad ósea del paciente. En la actualidad, se observa que el ácido zoledrónico es el único agente que revierte la pérdida ósea asociada con TPA. En conjunto, estos estudios sugieren que los bifosfonatos pueden desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la salud ósea en aquellos pacientes que presentan riesgo de pérdida de masa como resultado de su tratamiento antineoplásico.

### Conclusiones

El papel de los bifosfonatos para el tratamiento de los pacientes con patología ósea metastásica continúa evolucionando. El ácido zoledrónico es el único bifosfonato que demostró un amplio beneficio clínico en una gama de tipos tumorales, con reducción significativa de la morbilidad esquelética en pacientes con cáncer de mama avanzado, cáncer de próstata, CPCNP u otros tumores sólidos. Las normas actuales de consenso recomiendan el empleo de pamidronato intravenoso o de ácido zoledrónico para los pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama avanzado y aquel último para los que presentan enfermedad ósea metastásica debida a cáncer de próstata avanzado. Sin lugar a dudas, estas normas serán revisadas a medida que surjan nuevos datos de los estudios que se encuentran en marcha y que investigan el papel de los bifosfonatos para la prevención de la PMOIT y la prevención de las metástasis en los huesos en pacientes con cáncer no metastásico. En la actualidad existen estudios en curso que evalúan la actividad antitumoral de los bifosfonatos y su beneficio como agentes adyuvantes con el fin de definir mejor el creciente papel de estos agentes en el tratamiento de las metástasis óseas y el mantenimiento de la salud de los huesos.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

### BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist*. 2004;9(suppl 4):14-27.
2. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:165-176.
3. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer [Published erratum in: *J Clin Oncol* 2004;22:1351]. *J Clin Oncol*. 2003;21:4042-4057.
4. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1458-1468.
5. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879-882.
6. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-2621.
7. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001;7:377-387.
8. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, et al. Zoledronic acid reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer. Poster presented at: 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2004; San Antonio, Texas. Abstract 3060.
9. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000;88:1082-1090.
10. Body JJ, Diel IJ, Bell R, Pecherstorfer M, Lichinitser MR, Lazarev AF, et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain*. 2004;111:306-312.
11. Diel IJ, Body J-J, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40:1704-1712.
12. Saad F, Gleason D, Murray R, Venner P, Goas JA, Chen B-L, et al. Long-term reduction of bone pain with zoledronic acid in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone [poster]. Poster presented at: American Urological Association Annual Meeting; April 26-May 1, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 1473.
13. Gnant M, Jakesz R, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Schmid M, Menzel C, et al. Zoledronic acid inhibits cancer treatment-induced bone loss in premenopausal patients with breast cancer who are receiving adjuvant endocrine treatment. Poster presented at: Primary Therapy of Early Breast Cancer 9th International Conference. St. Gallen, Switzerland, January 26-29, 2005. Abstract 103 [abstract].
14. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pamidronate to prevent bone loss



- during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:948-955.
15. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:2008-2012.
  16. Powles T, McCloskey E, Kurkilahti M. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:9. Abstract 528.
  17. Jaschke A, Bastert G, Solomayer EF, Costa S, Schuetz F, Diel IJ. Adjuvant clodronate treatment improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to bone marrow—a longtime follow-up [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:9. Abstract 529.
  18. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol*. 1998;16:2038-2044.
  19. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 1999;17:846-854.
  20. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98:1735-1744.
  21. Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Ann Stat*. 1982;10:1100-1120.
  22. Major PP, Cook RJ, Chen B-L, Zheng M. Zoledronic acid reduces the need for radiation to bone in patients with breast or prostate cancer metastatic to bone: a survival-adjusted cumulative incidence analysis [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:739. Abstract 8058.
  23. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer MR, Lazarev AF, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*. 2004;90:1133-1137.
  24. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol*. 2003;14:1399-1405.
  25. Clézardin P. The antitumor potential of bisphosphonates. *Semin Oncol*. 2002;29(suppl 21):33-42.
  26. Rack BK, Janni W, Schindlbeck C, Strobl B, Blankenstein T, Rjosk D, et al. Effects of zoledronate on persisting isolated tumor cells (ITC) in the bone marrow (BM) of patients without recurrence of early breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:834. Abstract 9515.
  27. Diel IJ, Solomayer E-F, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med*. 1998;339:357-363.
  28. Coleman R, Gralow J, Bell R, Lipton A, on behalf of the AZURE and SWOG (0307)/Intergroup investigators. Zoledronic acid is being investigated for the prevention of bone metastases in patients with early stage breast cancer [poster]. Presented at: What is New in Bisphosphonates? Seventh Workshop on Bisphosphonates—From the Laboratory to the Patient; March 24-26, 2004; Davos, Switzerland. Poster 66.
  29. Carroll PR, Altwein J, Brawley O, et al. Management of disseminated prostate cancer. In: Denis L, Bartsch G, Khoury S, Murai M, Partin A, Eds. *Prostate Cancer: 3rd International Consultation on Prostate Cancer—Paris*. Paris, France: Health Publications; 2003:251-284.
  30. Piga A, Bracci R, Ferretti B, Sandri P, Nortilli R, Acito L, et al. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 1998;17:213-217.
  31. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003;98:962-969.
  32. Smith MR. Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate carcinoma. *Cancer*. 2003;97(suppl):789-795.
  33. Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*. 2002;60(suppl 1):79-85.
  34. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 1997;15:955-962.
  35. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:1341-1347.
  36. Smith MR, Lee WC, Krupski T, Brandman J, Wang Q, Botteman M, et al. Association between androgen deprivation therapy and fracture risk: a population-based cohort study in men with non-metastatic prostate cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:382. Abstract 4507.
  37. Smith MR, Fallon MA, Goode MJ. Cross-sectional study of bone turnover during bicalutamide monotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2003;61:127-131.