

## REVISIÓN

# Cáncer de mama y ácido zoledrónico

J. M. Brenes, J. M. Roman, M. A. Moreno, M. J. Merchán, Y. Díaz, J. A. Vidart

*Unidad de Patología Mamaria. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

**Material y método:** Se realizó una estrategia de búsqueda de cáncer de mama con los siguientes descriptores: ácido zoledrónico y eventos óseos, ácido zoledrónico y mineralización ósea, ácido zoledrónico y efecto antitumoral (estudios preclínicos y clínicos).

**Resultados:** La administración de ácido zoledrónico disminuyó de forma significativa el número de metástasis óseas en mujeres con cáncer de mama avanzado.

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y tratamiento hormonal adyuvante en un seguimiento a 5 años, la densitometría ósea de las mujeres que recibieron tratamiento con hormonoterapia y ácido zoledrónico se mantuvo estable durante los tres primeros años y aumentó a los cinco años.

Los resultados preliminares de últimos estudios hablan de un efecto sinérgico del tratamiento neoadyuvante y el ácido zoledrónico y de su probable influencia sobre la recidiva y la supervivencia libre de enfermedad.

**Conclusiones:** Existe evidencia científica acumulada del tratamiento de tumores óseos y metástasis óseas con ácido zoledrónico. La administración de ácido zoledrónico en el tratamiento adyuvante de hormonoterapia parece aumentar la mineralización ósea. El ácido zoledrónico con buenos resultados preliminares en la quimioterapia neoadyuvante promete ser un buen candidato junto al tratamiento estándar de las pacientes con cáncer de mama y es un campo en el que se está investigando ampliamente, en espera de resultados definitivos.

**Palabras clave:** Ácido zoledrónico. Supervivencia libre de enfermedad. Recidivas. Actividad antitumoral. Metástasis óseas. Neoadyuvancia.

## ABSTRACT

**Material and method:** We have performed a systematic review of breast cancer with the following key words: Bone events and zoledronic acid, bone-mineral density and zoledronic acid, antitumoral activity and zoledronic acid (preclinical and clinical trials).

**Results:** Treatment with zoledronic acid decreased the incidence of bone metastases and micro metastases in the bone marrow of women with advanced breast cancer. In premenopausal women with adjuvant endocrine therapy with concomitant zoledronic acid bone loss of bone-mineral density was prevented during therapy and it was improved at 5 years.

There are preliminary that support a synergistic effect about zoledronic acid and neoadjuvant treatment on recurrence and disease-free survival.

**Conclusions:** There are evidence from zoledronic acid and the treatment of bone tumors and bone metastases. The treatment with zoledronic acid would improve bone-mineral density in the adjuvant treatment in women with endocrine-responsive breast cancer. Zoledronic acid with good preliminary results in the neoadjuvant chemotherapy would be a promise in the standard management of these patients. There are promising different therapeutic clinical models studies in this way.

**Key words:** Zoledronic acid. Disease free survival. Recurrence free survival. Anti-tumour effect. Bone metastases. Neoadjuvant chemotherapy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres, además de presentar una alta incidencia. En España anualmente se diagnostican unos 16.000 casos, produciéndose 6.000 muertes de mujeres al

Recibido: 27-10-09.

Aceptado: 09-07-10.

Correspondencia: Juana María Brenes. Unidad de Patología Mamaria. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico San Carlos. C/ Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. e-mail: brenes1975@hotmail.com

año. Es una patología que puede afectar a las mujeres en cualquier etapa de su vida. Lo más frecuente es que suceda en mujeres postmenopáusicas, pero un 6,5% de los cánceres de mama ocurre en mujeres por debajo de los 40 años y un 2,5% en menores de 35 años.

El hueso es la localización más común de la enfermedad metastásica asociada al cáncer de mama y afecta a más de la mitad de las mujeres durante el curso de su enfermedad. Los osteoclastos son responsables de la resorción ósea de las metástasis líticas, tanto mediante la activación directa de las células tumorales como a través de los factores secretados por el tumor (1).

Los bifosfonatos tienen diversas indicaciones terapéuticas ya que:

- Aumentan la masa ósea.
- Reducen el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis.
- Enlentecen la degradación del hueso en la enfermedad de Paget.
- Previenen los eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemias inducidas por el tumor).

Los bifosfonatos nitrogenados inducen la apoptosis de los osteoclastos por inhibición de la vía del mevalonato, específicamente inhibiendo la acción de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (Fig. 1).

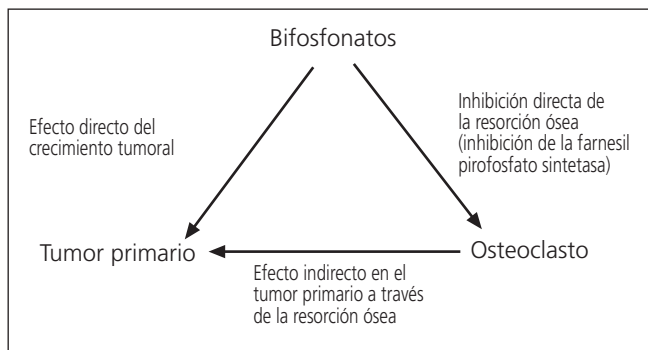


Fig. 1. Actividad directa e indirecta de los bifosfonatos sobre la resorción ósea.

El ácido zoledrónico es un bifosfonato nitrogenado de tercera generación que inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos (1) (Tabla I). La absorción del fármaco por parte de estas células genera la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, necesaria para la actividad biológica de los osteoclastos. Destaca porque en su estructura química presenta un anillo heterocíclico imidazólico con dos átomos de nitrógeno, que potencia la acción antiresortiva ósea frente a otros bifosfonatos (Fig. 2).

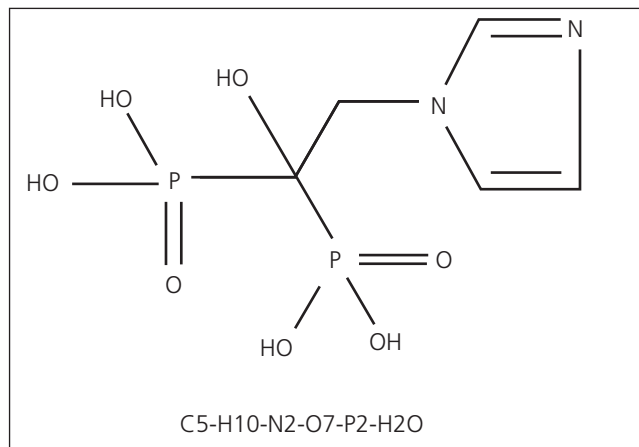


Fig. 2. Estructura química del ácido zoledrónico.

Tabla I. Clasificación de los bifosfonatos

Clasificación	Actividad resortiva relativa	Indicaciones
<i>Primera generación</i>		
Etidronato	1	Prevención osteoporosis, Paget
Clodronato	10	Hipercalcemia aguda
<i>Segunda generación</i>		
Tiludronato	10	Paget
Pamidronato (i.v.)	100	Hipercalcemias tumorales, metástasis óseas, Paget
Alendronato	1.000	Prevención osteoporosis
<i>Tercera generación</i>		
Risedronato	5.000	Prevención osteoporosis
Ibandronato	5.000	Prevención osteoporosis, hipercalcemias tumorales
Zoledronato (i.v.)	10.000	Hipercalcemias tumorales, metástasis osteolíticas óseas, Paget

Se administra una dosis única de 5 mg en adultos en perfusión endovenosa, no inferior a 15 minutos. La especialidad farmacéutica presenta una estabilidad de 30 meses. El vial una vez abierto presenta una estabilidad de 24 horas entre 2 y -8 °C.

Sus usos oncológicos son 1 dosis 4 mg/3-4 semanas o cada 6 meses. Las presentaciones farmacéuticas son viales de 5 mg de ácido zoledrónico anhidro/100 ml (usados en la enfermedad de Paget del hueso) y viales de 4 mg de ácido zoledrónico anhidro/5 ml (usos oncológicos).

El ácido zoledrónico presenta una unión a proteínas plasmáticas muy baja (22%) y no se une a hemáties. Aproximadamente, el 50% de la dosis administrada se une al hueso. No experimenta metabolismo y se elimina inalterado en orina, pudiendo producir toxicidad renal. Su eliminación es trifásica, bifásica plasmática rápida (0,23 y 1,75 horas) y monofásica ósea más lenta (167 ho-

ras) (1). Cuando se inicia el tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CrCl). No se recomienda la administración de ácido zoledrónico en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, con un CrCl < 30 ml/min.

Los efectos adversos más frecuentes son síntomas gripales, dolor de cabeza y fatiga entre otros, que se producen frecuentemente durante los 3 primeros días de la administración del ácido zoledrónico, resolviéndose la mayoría a los 4 días del comienzo del síntoma. La complicación más grave es la osteonecrosis de mandíbula, complicación que se desarrolla a menudo tras una extracción dentaria o trauma oral. Es más frecuente que se produzca con pamidronato o zoledrónico a dosis oncológicas (bifosfonatos endovenosos más de 6 meses), ocurriendo en menos del 1% (2). El aumento de la dosis de ácido zoledrónico o la duración de la terapia no se relacionó con un aumento en la fibrilación auricular.

Esta revisión ha consistido en identificar, describir y resumir el efecto de los bifosfonatos, en especial el ácido zoledrónico, sobre los eventos esqueléticos, calidad de vida y la supervivencia en las mujeres con cáncer de mama temprano y avanzado.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una estrategia de búsqueda de cáncer de mama en el registro de la Cochrane, Medline, Embase, Scimedirect y los resúmenes de las reuniones (incluida la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica y el Simposio sobre Cáncer de Mama de San Antonio). Se utilizaron los siguientes descriptores:

– Cáncer de mama metastásico-bifosfonatos *versus* no bifosfonatos.

– Cáncer de mama metastásico-bifosfonatos *versus* otro bifosfonato diferente.

– Cáncer de mama y ácido zoledrónico:

- Ácido zoledrónico y eventos óseos.
- Ácido zoledrónico y mineralización ósea.
- Ácido zoledrónico y efecto antitumoral:

- Estudios preclínicos: ácido zoledrónico y apoptosis, VEGF, crecimiento tumoral.

- Estudios clínicos: ácido zoledrónico y tratamiento adyuvante, ácido zoledrónico y terapia neoadyuvante. Ácido zoledrónico y supervivencia libre de enfermedad y recidiva.

## RESULTADOS

Los 16 estudios principales identificados y revisados se clasificaron en cuatro categorías:

1. Bifosfonatos y eventos esqueléticos.

2. Ácido zoledrónico y mineralización ósea.

3. Efectos antitumorales de los bifosfonatos:

– Inducción de la apoptosis e inhibición del crecimiento celular.

– Inhibición de la adhesión e invasión celular tumoral.

– Propiedades antiangiogénicas del ácido zoledrónico.

– Efecto sinérgico del ácido zoledrónico y los citotóxicos.

4. Ácido zoledrónico e implicaciones en la práctica clínica en el cáncer de mama.

### Bifosfonatos y los eventos esqueléticos

Dos estudios publicados en 1996 y 1998 hablan de la eficacia del clodronato oral en la disminución del desarrollo de metástasis óseas. Se observó una disminución de metástasis viscerales, aunque no de forma estadísticamente significativa (3,4) (Tabla II).

**Tabla II. Bifosfonatos y eventos esqueléticos**

Estudio	Método	(n)	Tratamiento	Objetivo	Resultados
Kanis y cols. (1996)	Randomizado Doble ciego	Ca. de mama avanzado (n = 133)	Clodronato 1.600 mg/día v.o. x 3 años	Metástasis óseas y complicaciones	↓mts. óseas y complicaciones (32 vs. 63 p < 0,005)
Diel y cols. (1998)	Randomizado Caso control	T1-T4 N0-2 Céls. en médula ósea (n = 302)	Clodronato 1.600 mg/día v.o. x 2 años	Metástasis óseas y viscerales	↓ a la mitad las mts. óseas La supervivencia global se prolongó
Rosen y cols. (2001)	Comparativo Doble ciego fase III	Ca. de mama avanzado y metástasis óseas	Zoledrónico (4-8 mg) vs. pamidronato 90 mg/3-4 sem x 1 año	Eventos esqueléticos	No diferencias entre zoledrónico y pamidronato Zoledrónico ↓ el riesgo de evento esquelético en mujeres tto. hormonal (p = 0,009)
Rack y cols. (2007)	Randomizado Caso control	Ca. de mama y células tumorales en médula ósea (n = 172)	Zoledrónico (4 mg/4 sem u 8 mg/6 meses) x 8-12 meses (aspiraciones MO)	Micrometástasis en médula ósea	↓ número de células tumorales en la 1ª y 2ª aspiración en el tto. con zoledrónico (p = 0,02 vs. p = 0,14)

Al comparar la administración i.v. de ácido zoledrónico frente a pamidronato (5) no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de metástasis óseas y eventos esqueléticos (dolor óseo, tiempo hasta el evento esquelético y calidad de vida). Sí cabe destacar que el ácido zoledrónico disminuyó el riesgo de evento esquelético especialmente en las mujeres con cáncer de mama y tratamiento hormonal ( $p = 0,009$ ).

El ácido zoledrónico también ha mostrado una disminución de las micrometástasis en médula ósea. Rack y cols. (6) (Tabla II) reflejaron esta disminución mediante aspiraciones seriadas en médula ósea.

### Ácido zoledrónico y mineralización ósea

En el subestudio óseo de 404 pacientes del estudio principal ABCSG-12 (7,8) la administración de ácido zoledrónico previno la pérdida de densidad mineral ósea durante el tratamiento con densitometría mineral ósea (DMO) estable a los 3 años de seguimiento y mejoría en la DMO en el seguimiento a 60 meses (Tabla III).

**Tabla III. Ácido zoledrónico y mineralización ósea**

*Método:* ABCSG-12. Subestudio randomizado en fase III

*Participantes:*  $n = 404$  mujeres premenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente asignadas al azar

*Tratamiento:*

- Goreselina (3,6 mg/28 días s.c.) + tamoxifeno (20 mg/24 h v.o.) ± ácido zoledrónico (4 mg/6 meses i.v.) x 3 años
- Goreselina (3,6 mg/28 días s.c.) + anastrozol (1 mg/24 h v.o.) ± ácido zoledrónico (4 mg/6 meses i.v.) x 3 años

*Objetivo:* Efecto sobre la mineralización ósea en un seguimiento a 5 años

*Resultados:*

- Sólo tratamiento endocrino ( $n = 199$ ): disminución de la mineralización ósea
- Tratamiento endocrino y ácido zoledrónico ( $n = 205$ ): disminución de la densitometría mineral ósea durante los 3 primeros años y aumento a los 5 años

Gnant y cols. 2008 (8).

Otros estudios similares son el Z-FAST, ZO-FAST y E-ZO-FAST: Z = población americana, E-ZO = europea incluyendo a países del Este ZO = población europea, este último de mayor tamaño muestral. A mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano se administró ácido zoledrónico junto al tratamiento con inhibidores de la aromatasa (letrozol) frente a su administración secuencial. Los resultados con un seguimiento máximo de 36 meses demostraron como el tratamiento con ácido zoledrónico desde el inicio de la terapia adyuvante fue significativamente más efectivo a nivel de la mineralización ósea (9,10).

### Efectos antitumorales de los bifosfonatos

Estudios preclínicos han demostrado un efecto antitumoral del ácido zoledrónico (11,12) debido a las diferentes propiedades que se exponen a continuación:

#### *Inducción de la apoptosis e inhibición del crecimiento tumoral*

Senaratne y cols. (13) en un estudio *in vitro* con líneas celulares humanas de cáncer de mama (MCF-7, MDA-MB-231, Hs 578-T) con diferentes bifosfonatos, el ácido zoledrónico resultó ser el más potente en cuanto a su asociación con un mayor número de apoptosis celulares (Tabla IV).

En estudios similares como los de Kuroda y cols. (14) y Kubista y cols. (15) se expone la capacidad del ácido zoledrónico de inducir apoptosis celulares independientemente del estado de la p53 e inducir el freno en la fase S del ciclo celular respectivamente (Tabla IV).

Matsumoto y cols. (16), en estudios de experimentación animal, demostraron que el ácido zoledrónico influye en el crecimiento tumoral. Se estudió el volumen de tumores trasplantados en el subcutáneo de ratones de experimentación. A los ratones tratados se les administró 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de ácido zoledrónico 3 días/semana durante 2 semanas, frente a un control. A las 8 semanas de seguimiento el volumen tumoral de los ratones tratados con ácido zoledrónico fue estadísticamente menor que el grupo control ( $p < 0,05$ ). La inducción de la apoptosis e inhibición del crecimiento tumoral se produjo en 8 de 12 líneas celulares de cáncer de pulmón de célula pequeña que se estudiaron.

#### *Inhibición de la adhesión e invasión celular tumoral*

En experimentación animal Doubiné y cols. (17,18) demostraron cómo bajas dosis de ácido zoledrónico administradas diariamente disminuyen la destrucción ósea y tienen un efecto antitumoral debido a una inhibición de la propiedad invasiva de las células tumorales de forma dosis dependiente. Esta inhibición a nivel molecular se produce al actuar el ácido zoledrónico en las metaloproteasas de la célula endotelial, impidiendo la entrada de la célula tumoral en el torrente circulatorio.

Los bifosfonatos han demostrado que inhiben la adhesión (ibandronato) de las células de cáncer de mama y próstata en la matriz extracelular *in vitro*, inhibiendo la extensión de las células cancerígenas al hueso. Esta propiedad invasiva es abortada hasta en un 60-90% por el ácido zoledrónico (19) (Tabla IV).

#### *Propiedades antiangiogénicas*

La neoangiogénesis es necesaria para el crecimiento antitumoral. El factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF)

**Tabla IV. Estudios preclínicos del efecto antitumoral de los bifosfonatos**

Estudio	Modelo	Tratamiento	Objetivo	Resultados
Senaratne y cols. (2000)	Estudio <i>in vitro</i> células humanas ca. de mama (MCF-7, MDA-MB-231, Hs 578-T)	Bifosfonatos	Viabilidad y apoptosis	Zoledrónico redujo el número de céls. 77% asociado a un ↑ de apoptosis
Kuroda y cols. (2004)	Estudio <i>in vitro</i>	Bifosfonatos	Efecto antitumoral y p53	Zoledrónico induce apoptosis independientemente del estado de p53
Kubista y cols. (2006)	Estudio <i>in vitro</i> células humanas osteosarcoma	Zoledrónico	Efecto antitumoral	Zoledrónico inhibe el crecimiento celular induciendo un freno en la fase S del ciclo celular
Doubinè y cols. (2007)	Estudio <i>in vivo</i> en experimentación animal	Bifosfonatos	Efecto antitumoral en metástasis óseas	Bajas dosis de zoledrónico administradas diariamente inhiben la destrucción ósea y tienen un efecto antitumoral
Boissier y cols. (2000)	Estudio <i>in vitro</i> MDA-MB-231	Bifosfonatos	Efecto antitumoral e invasión celular	El pretratamiento con bifosfonatos 24 horas inhibe la propiedad invasiva de las céls. de cáncer de mama dosis dependiente. 60-90% de las inhibiciones debidas al zoledrónico

es una potente citoquina angiogénica que se asocia a la COX2 y es un factor de supervivencia en las células tumorales del cáncer de mama. Otra citoquina angiogénica es el factor de crecimiento fibroblástico (b-FGF) responsable del mal pronóstico del cáncer de mama independientemente de la afectación ganglionar. Algunos estudios (20-22) han mostrado las propiedades antiangiogénicas del ácido zoledrónico *in vitro*, al inhibir la estimulación de las células endoteliales humanas de forma dosis dependiente disminuyendo el VEGF.

Santini y cols. (23) en un estudio clínico demostraron cómo el tratamiento con bajas dosis intermitentes de ácido zoledrónico produce una temprana y mantenida disminución del VEGF en pacientes con cáncer. Estudiaron una población de 26 pacientes con diferentes tipos de cánceres sólidos, donde 4 se correspondían con cánceres de mama. Incluyeron en el estudio pacientes con metástasis óseas o extraóseas. El tratamiento administrado fue 1 mg ácido zoledrónico/semanal (días 1, 7, 14, 21) y 4 mg ácido zoledrónico/28 días (días 28, 56, 84), suplementado con calcio a dosis de 500 mg/día y vitamina D3 (400-500 UI)/día. Al comparar los niveles de VEGF comprobaron como dosis bajas intermitentes de ácido zoledrónico producían una disminución temprana y mantenida del VEGF. La explicación molecular que se expuso fue la actuación del ácido zoledrónico en la expresión de la metaloproteasa-9, reduciendo la asociación entre el VEGF y su receptor en las células endoteliales.

#### **Efecto sinérgico del ácido zoledrónico con los quimioterápicos**

Estudios preclínicos han demostrado que podría existir un efecto sinérgico antitumoral del ácido zoledrónico con el tratamiento antineoplásico debido a su probable capacidad antitumoral.

En la tabla V se exponen estudios preclínicos con pautas de tratamiento de ácido zoledrónico y doxorubicina *in vitro* e *in vivo* respectivamente, que muestran cómo se produce inducción de apoptosis y reducción del tamaño de las lesiones osteolíticas (24-27). Su asociación a la radioterapia también parece ser beneficiosa debido a un efecto citotóxico sinérgico (28).

Ottewell y cols. (27) en modelos de experimentación animal (ratones hembras MF1 e inoculación de células de cáncer de mama MDA-MB-436 subcutáneas), observaron una disminución del volumen tumoral máximo al administrar ácido zoledrónico 24 horas después de la administración de doxorubicina de forma estadísticamente significativa.

Estudios recientes sugieren un efecto inmunomodulador de los bifosfonatos nitrogenados (ácido zoledrónico) mediante la activación de las células T  $\gamma/\delta$ , conocidas como mediadores de la respuesta inmune contra las células tumorales. Se expresa en el complejo de histocompatibilidad clase I relacionado con los antígenos A y B (MICA y MICB). Se produce una activación de las células T V $\gamma$ 9V $\delta$ 2. Algunos estudios clínicos y preclínicos han demostrado cómo los bifosfonatos nitrogenados estimulan la activación y expansión de este tipo de células en presencia de bajos niveles de interleucina 2. El ácido zoledrónico estimula *in vitro* la actividad antitumoral de las células T  $\gamma/\delta$  en ratones con cáncer de pulmón. Un estudio clínico en fase I en pacientes con cáncer de próstata hormodependiente tratados con ácido zoledrónico (29) en combinación con IL-2 tuvo una mejor respuesta inmunológica y clínica frente al ácido zoledrónico sólo.

Un último estudio realizado en 23 pacientes con cáncer de mama con una única dosis de ácido zoledrónico (4 mg) mostró una actividad duradera de las células T  $\gamma/\delta$  (29). Falta aclarar en próximos estudios su valor en la práctica clínica.



**Tabla V. Estudios preclínicos del efecto ácido zoledrónico y el tratamiento quimioterápico**

Estudio	Modelo	Tratamiento	Objetivo	Resultados
Neville-Webbe y cols. (2005)	Estudio <i>in vitro</i> células humanas ca. de mama (MCF-7, MDA-MB-436)	Doxorubicina + zoledrónico	Apoptosis	Efecto sinérgico máximo tras 24 h de pre-tto. con doxorubicina, seguido de 1 hora con zoledrónico
Ottewell y cols. (2006)	Modelo <i>in vivo</i> MDA-MB-231/BO 2	Doxorubicina + zoledrónico	Reducción tamaño de lesiones osteolíticas	Inhibición del crecimiento tumoral intraóseo (24 h doxorubicina + 1 h zoledrónico) No efecto antitumoral extraóseo
Ural y cols. (2006)	Estudio <i>in vitro</i> MCF7 MDA-MB-436	Radioterapia + zoledrónico	Viabilidad celular	Efecto citotóxico sinérgico

**Implicaciones en la práctica clínica del tratamiento con ácido zoledrónico**

El estudio AZURE (Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Metastases in Breast Cancer), en sus dos vertientes de tratamiento, intenta dar una explicación clínica al probable efecto antitumoral del ácido zoledrónico. Sin embargo, sus resultados todavía no han sido comunicados ni publicados (Fig. 3).

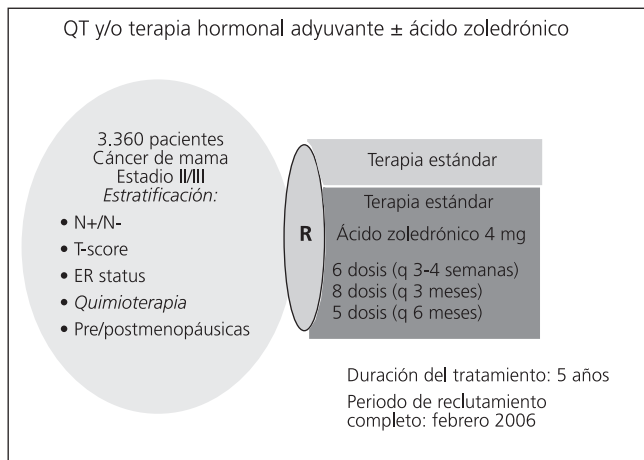


Fig. 3. Estudio NSABP-34 (AZURE). R: aleatorización. ER: receptores estrogénicos.

En cuanto a la línea de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante junto a ácido zoledrónico en mujeres con cáncer de mama, el estudio ANZAC, aún pendiente de resultados definitivos, trata de dar respuesta al efecto del ácido zoledrónico junto a la terapia FEC (5-fluoracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>) sobre las apoptosis celulares, proliferación y angiogénesis (Fig. 4).

En la 31 Reunión de San Antonio en 2008 expusieron resultados preliminares de un análisis exploratorio retrospectivo del estudio AZURE-neoadyuvancia acerca del ácido zoledrónico en la neoadyuvancia y su probable efecto en la respuesta patológica completa (30). En el tamaño tumoral se observó una reducción de 14,1 mm (IC 95% 5,4-22,9) (p = 0,002). En la axila una remisión pato-

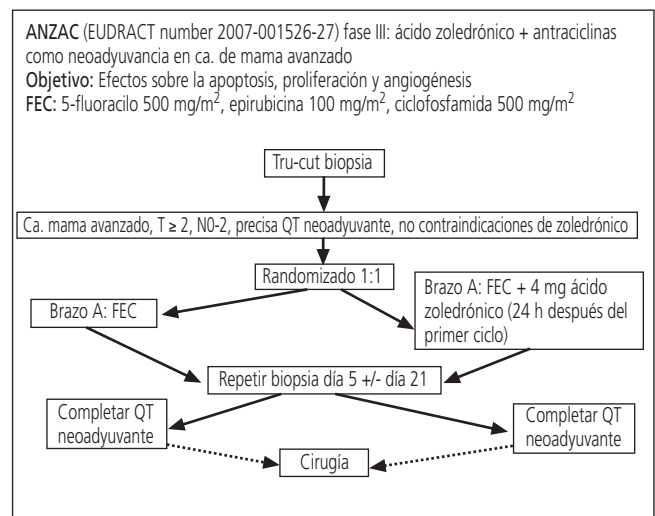


Fig. 4. Ácido zoledrónico y quimioterapia neoadyuvante. Estudio ANZAC.

lógica completa de 5,8% en el brazo de la quimioterapia frente a un 10,9% en el de quimioterapia junto a ácido zoledrónico (p = 0,033). Se redujo el número de mastectomías realizadas al añadir ácido zoledrónico a la quimioterapia neoadyuvante (65,3 frente a un 77,9%).

La relevancia clínica de todo lo anterior en el manejo del cáncer de mama en cuanto a la supervivencia y la recidiva se refleja en dos de los estudios revisados. En el estudio de Lipton y cols. (31), un triple ensayo randomizado en fase III, donde se estudiaron 379 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas; 314 pacientes con cáncer de próstata y 204 pacientes con cáncer de pulmón u otra neoplasia sólida. Se les administró a su tratamiento estándar ácido zoledrónico 4 mg/6 meses i. v. durante 24 meses frente a un placebo. Observaron el probable efecto sobre las metástasis óseas y mostraron una reducción del riesgo de muerte en pacientes en el tratamiento con ácido zoledrónico en un 48% (p = 0,002) en el subgrupo que normalizaron los niveles de telopéptido urinario N (NTX), marcador de resorción ósea. La normalización de dichos niveles se consiguió a los 3 meses de comenzar el tratamiento con ácido zoledrónico.

Apoyando los resultados anteriores, está el estudio randomizado con intención de tratar (ABCSCG-12) de

Gnant y cols. (32) que incluye 1.803 pacientes premenopáusicas, con cáncer de mama estadio I-II, cirugía, receptores hormonales positivos, menos de 10 ganglios linfáticos afectados, quimioterapia neoadyuvante y radioterapia adyuvante según protocolo. El periodo de reclutamiento fue de 1999 a 2006 y la duración del tratamiento 3 años. El tipo de tratamiento consistió en:

– Cirugía (+ radioterapia según protocolo), seguido de goreselina 3,6 mg/28 días randomizado en 4 brazos:

- Tamoxifeno 20 mg/ día v.o.
- Tamoxifeno 20 mg/día v.o. + ácido zoledrónico 4 mg/6 meses i.v.
- Anastrozol 1 mg/día v.o.
- Anastrozol 1 mg/día v.o. + ácido zoledrónico 4 mg/6 meses i.v.

Las características basales de la muestra fueron: media de edad aproximadamente de 45 años para todos los brazos, la mayoría con ganglios axilares negativos. El 5,1% (n = 23) de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, tamoxifeno y ácido zoledrónico; y el 5,8% (n = 26) de pacientes con quimioterapia neoadyuvante, anastrozol y ácido zoledrónico. El objetivo principal del estudio fue analizar la supervivencia libre de enfermedad. Los objetivos secundarios fueron analizar la supervivencia libre de recurrencias, la supervivencia global y la seguridad. Como objetivo exploratorio se analizó adicionalmente la supervivencia libre de metástasis óseas.

Los datos presentados en ASCO que son datos finales del estudio, a una mediana de seguimiento de 47,8 meses incluyendo las 1.803 pacientes, reflejaron un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de hormonoterapia y ácido zoledrónico frente al grupo de hormonoterapia sola (94,0 vs. 90,8%). La supervivencia global al añadir ácido zoledrónico al tratamiento adyuvante fue del 98,2%, sin obtener diferencia significativa.

## DISCUSIÓN

La comparación de los bifosfonatos *versus* placebo o ningún bifosfonato demostró que los bifosfonatos reducen la incidencia y la tasa de eventos esqueléticos en las mujeres con cáncer de mama avanzado. De hecho, en las mujeres con metástasis óseas clínicamente observables, los bifosfonatos orales, tipo clodronato, redujeron el riesgo de desarrollar un evento esquelético (3,4).

En un estudio aleatorizado amplio, el ácido zoledrónico a dosis de 4 mg parece ser equivalente al pamidronato endovenoso a dosis de 90 mg, en cuanto al riesgo de eventos esqueléticos, morbilidad esquelética, tiempo hasta un evento esquelético, dolor y calidad de vida (5). En las mujeres con cáncer de mama y tratamiento hormonal, el ácido zoledrónico resultó superior.

De acuerdo a los efectos de los bifosfonatos en la médula ósea, recientes estudios han demostrado que el ácido zoledrónico parece tener efecto antitumoral sobre las mi-

crometástasis de médula ósea en pacientes sin evidencia de enfermedad a distancia. Así Rack y cols. (6) en su estudio con pacientes con cáncer de mama y células tumorales en médula ósea sin enfermedad a distancia, observaron al tratarlas con ácido zoledrónico a dosis de 4 mg/4 semanas durante 6 meses de seguimiento, una disminución del número de células tumorales en la primera y segunda aspiración de forma estadísticamente significativa. Esto planteó la necesidad de establecer si dichos efectos pudieran ser atribuidos a la actividad directa antitumoral del ácido zoledrónico, y por tanto ser extensible a investigar su efecto en las células tumorales del torrente circulatorio.

La mineralización ósea también resulta un tema importante puesto que la terapia endocrina adyuvante se usa ampliamente en las mujeres que padecen un cáncer de mama hormonodependiente, pero el tratamiento causa una disminución en la densitometría mineral ósea. El estudio de Gnant y cols. de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama asignadas al azar para recibir tres años de goreselina más tamoxifeno con o sin ácido zoledrónico, o goreselina más anastrozol con o sin ácido zoledrónico (ABCSG-12), mostró como la DMO de las mujeres que recibieron terapia endocrina se mantuvo estable a los 3 años de seguimiento (7,8), aumentando a los 5 años en el brazo de tratamiento con ácido zoledrónico. Estudios similares como el Z-FAST, ZO-FAST y E-ZO-FAST (9,10) han demostrado cómo una única dosis de ácido zoledrónico (4 mg i.v.) disminuye significativamente los marcadores de resorción ósea durante al menos 6 meses en pacientes con tratamiento adyuvante e inhibidores de la aromataasa (letrozol). Está por definir si esta disminución de los marcadores de resorción ósea se mantiene durante periodos más prolongados y el régimen óptimo de tratamiento.

Hasta este punto y como se ha expuesto anteriormente, diversos autores han demostrado cómo el ácido zoledrónico en sus usos oncológicos tiene un efecto beneficioso a nivel óseo, en el tratamiento y control de los eventos esqueléticos que puedan surgir a lo largo de la enfermedad y un incremento en la mineralización ósea. Pero la pregunta donde puede existir mayor controversia es si el ácido zoledrónico tiene efecto antitumoral indirecto extraóseo.

Estudios como el de Senaratne y cols. (13) sobre líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7, MDA-MB-231, Hs 578-T), muestran una reducción del 77% de células tumorales asociadas a un aumento del número de apoptosis. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores (14-18). El proceso por el cual el ácido zoledrónico pudiera tener un efecto antitumoral extraóseo se podría explicar a través del proceso de angiogénesis. La neoangiogénesis es necesaria para el crecimiento tumoral y la diseminación de un tumor. El VEGF es uno de los factores angiogénicos más potentes con actividad citogénica específica en las células endoteliales.

Poon y cols. (33) postulan una progresión de la enfermedad y un peor pronóstico en tumores sólidos y hematológicos asociados a un aumento del VEGF. Asimismo, Santini y cols. (23) muestran una disminución mantenida y temprana del VEGF en pacientes con cáncer al tratarlos con bajas dosis intermitentes de ácido zoledrónico. El efecto por el cual el ácido zoledrónico disminuye el VEGF lo explican por la supresión del receptor de la metaloproteasa 9, reduciendo la unión entre el VEGF y su receptor en las células endoteliales.

Además para intensificar este probable efecto antitumoral, el ácido zoledrónico se ha asociado a drogas citotóxicas comúnmente usadas en la práctica clínica en el cáncer de mama como paclitaxel y docetaxel. Diferentes estudios preclínicos han mostrado cómo el ácido zoledrónico provoca inducción de la apoptosis de las células tumorales en combinación con quimioterápicos como son el paclitaxel y la doxorubicina. Neville-Webbe y cols. (25) en un estudio *in vitro* consiguieron un efecto máximo en el número de apoptosis al añadir ácido zoledrónico en infusión durante 1 hora tras 24 horas con doxorubicina, frente a cada droga por separado, la administración inversa o simultánea. Estos resultados son apoyados por estudios *in vitro* e *in vivo* (26,27), donde se observó una disminución del volumen tumoral máximo al administrar ácido zoledrónico tras el tratamiento con doxorubicina.

A nivel molecular el aumento del efecto de las drogas citotóxicas se explica por la inhibición del receptor de la farnesil transferasa (FTI R), que provoca una disrupción entre las proteínas RAS-ERK y RAS-ATK, que hacen que disminuya la fosforilación mitocondrial influyendo en la proliferación celular y resistencia a drogas de forma dosis dependiente.

Finalmente, hay que conocer si el efecto antitumoral y sinérgico del ácido zoledrónico con los quimioterápicos puede influir en la respuesta patológica. Los resultados finales del estudio AZURE proporcionarán información muy valiosa al respecto. El estudio de Lipton y cols. (31) reflejó una reducción del riesgo de muerte al asociar ácido zoledrónico al tratamiento quimioterápico, tomando como marcador el NTX, que se correlacionó con la supervivencia y las fracturas en pacientes con metástasis óseas originadas en el carcinoma de células renales. Los valores de NTX se normalizaron a los tres meses de comenzar el tratamiento con ácido zoledrónico. El estudio ABCSG-12 (32) muestra cómo el ácido zoledrónico es capaz de mejorar de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad reduciendo además el riesgo de recaída. Aunque la supervivencia global no resultó estadísticamente significativa, sí mostró una tendencia positiva. Este hecho se puede explicar puesto que se estudia un grupo de enfermas con una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global muy elevadas (no se incluye la enfermedad metastásica en el estudio) por lo que habría que esperar un seguimiento más largo para tener resultados más concluyentes, al igual que en el análisis por subgrupos donde no pudieron extraerse conclusiones.

En este estudio se trata de dar una explicación a un probable efecto del ácido zoledrónico no sólo a nivel óseo sino a nivel global de la enfermedad. Los efectos secundarios fueron aceptables y no hubo ningún caso de osteonecrosis de mandíbula en la población estudiada. La dosis óptima, el esquema de tratamiento y la duración del mismo están siendo investigadas en estudios clínicos en marcha.

## CONCLUSIONES

Los bifosfonatos reducen la incidencia y la tasa de eventos esqueléticos en las mujeres con cáncer de mama avanzado. Existe evidencia científica acumulada sobre el ácido zoledrónico en el tratamiento de tumores óseos y metástasis óseas.

La administración de ácido zoledrónico en el tratamiento adyuvante de las mujeres con cáncer de mama hormonodependiente parece influir en la mineralización ósea, con un aumento en la densitometría mineral ósea en un seguimiento de 5 años.

El ácido zoledrónico, con buenos resultados preliminares en la quimioterapia neoadyuvante, promete ser un buen candidato junto al tratamiento estándar de estas pacientes, y es un campo en el que se está investigando ampliamente. Debemos esperar a los resultados de los estudios de adyuvancia para determinar el impacto y el papel de los bifosfonatos administrados en la prevención de recaídas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2009.
2. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmár JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 753-61.
3. Diel IJ, Dolomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallweiner D, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 229(6): 357-63.
4. Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996; 19(6): 663-7.
5. 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(5): 377-87.
6. Rack BK, Jueckstock J, Genss E-M. Effect of zoledronate on persisting isolated tumor cells in the bone marrow of patients without recurrence of early breast cancer. In: 30<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2007; abstract 511.
7. Gnant M, Mlineristch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessman H, Schmid M, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 820-8.
8. Gnant M, Mlineristch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kassman H, Pischinger-Solkner JC, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 840-9.
9. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM,



- Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(2): 77-85.
10. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010.
  11. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumor activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 453-75.
  12. Neville-Webbe HL, Holen I, Coleman RE. The anti-tumour activity of bisphosphonates. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 305-19.
  13. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 82(8): 1459-68.
  14. Kuroda J, Kimura S, Segawa H, Sato K, Matsumoto S, Nogawa M, et al. p53-independent anti-tumor effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronic acid. *Cancer Sci* 2004; 95: 186-92.
  15. Kubista B, Trieb K, Sevela F, Toma C, Arrich F, Heffeter P, et al. Anticancer effects of zoledronic acid against human osteosarcoma cells. *J Orthop Res* 2006; 24: 1145-52.
  16. Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, Kuroda J, Yuasa T, Sato K, et al. Efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid alone and combined with anti-cancer against small cell lung cancer cell lines. *Lung Cancer* 2005; 47: 31-9.
  17. Daubiné F, Le Gall C, Gasser J, Green J, Cleardin P. Antitumor effects of clinical dosing regimens of bisphosphonates in experimental breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 322-30.
  18. Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, Mönkkönen H, Clezadin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett* 2007; 257: 16-35.
  19. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949-54.
  20. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellhcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel anti-angiogenic effects of the bisphosphonates compound zoledronic acid. *JPET* 2002; 302(3): 1055-61.
  21. Liu XH, Rose DP. Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996; 56: 5125-7.
  22. Hashimoto K, Morishige K, Sawada K, Tahara M, Shimizu S, Ogata S, et al. Alendronate suppresses tumor angiogenesis by inhibiting Rho activation of endothelial cells. *Biochem Bioph Res Comm* 2007; 354: 478-84.
  23. Santini D, Vicenzi B, Galluzzo S, Battistoni F, Rocci L, Vendeti O, et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15): 4482-6.
  24. Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, Coleman RE, Holen RE. Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2005; 113: 364-71.
  25. Neville-Webbe HL, Coleman RE, Holen I. Understanding drug-sequence-dependent synergistic induction of apoptosis by zoledronic acid and doxorubicin in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: S28.
  26. Ottewell PD, Jones M, Coleman RE, Holen I. Synergistic effects of cytotoxic drugs and anti-resorptive agents in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res* 2006; 100(S1): S290.
  27. Ottewell PD, Mönkkönen H, Jones M, Lefley DV, Coleman RE, Holen I. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16): 1167-78.
  28. Ural AU, Avcu F, Candir M, Guden M, Ozcan MA. In vitro synergistic cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R52.
  29. Clézardin P. Insights into the antitumor effects of bisphosphonates from preclinical models and potential clinical implications. *International Bone and Mineral Society Bone Key* 2009; 6(6): 210-7.
  30. Winter MC et al. Presented at: 31th annual San Antonio Breast Cancer Conference. Dec 10-14, 2008, in San Antonio, Texas. Abstract 5101.
  31. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Normalization of bone markers levels by zoledronic and improved survival during zoledronic acid therapy. *Cancer* 2007; 100: 2613-21.
  32. Gnant M, Mlineristich B, Schippiner W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 12(7): 679-91.
  33. Poon RT, Lau C, Pang R, Ng KK, Yuen J, Fan ST. High serum vascular endothelial growth factor levels predict poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: importance of tumor biomarker in ablative therapies. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6): 1835-45.

