

Disertación del Dr. Jorge Martín

Protesorero de la Sociedad Argentina de Mastología

Jefe de Ginecología del Hospital Zonal de Agudos Gral. Manuel Belgrano de San Martín

- **Adjuvant bisphosphonate therapy in breast cancer.**
Michael Gnant, MD, FACS. Medical University of Vienna. Vienna, AT.
- **First results of the International breast cancer intervention study II (IBIS-II):
A multicentric prevention trial of anastrozole versus placebo in postmenopausal women
at increased risk of developing breast cancer.**
Jack Cuzick, PhD. Queen Mary University of London, UK.

Voy a hablar sobre dos conferencias. Primero, sobre los bifosfonatos adyuvantes en el cáncer de mama, conferencia que dio Michael Gnant de Austria.

Empezó diciendo que varios tratamientos para el cáncer disminuyen la densidad del mineral del hueso e incrementan el riesgo de fractura, con consecuencias clínicas, sociales y económicas relacionadas con fracturas que llevan a disminuir la calidad de vida y una más corta supervivencia.

Entonces comenzó a hablar de cómo es la pérdida ósea en la persona normal y con los distintos tratamientos para el cáncer, mostrando en los inhibidores de aromatasa más agonistas, menopausia temprana por quimioterapia, asimismo para el tratamiento en hombres con cáncer

de próstata e inhibidores de aromatasa en posmenopáusicas (Figura 1).

En la Figura 2 muestra que los inhibidores de aromatasa incrementan el riesgo de fractura, comparado con el tamoxifeno. Se puede ver el ATAC, anastrozol, exemestano, letrozol y el letrozol *versus* placebo.

También mostró el trial FAST en pacientes con cáncer de mama temprano, receptores positivos, posmenopausia, con un score mayor a -2, quimioterapia adyuvante sí *versus* no, y T score mayor de 1 *versus* entre 1-2. Utilizando letrozol y ácido zoledrónico inmediato o letrozol y ácido zoledrónico demorado, sólo si la densidad mineral ósea es menor de -2 o fractura clínica (Figura 3).

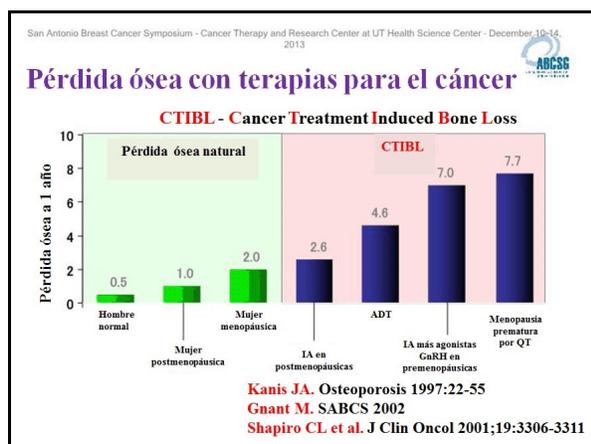


Figura 1

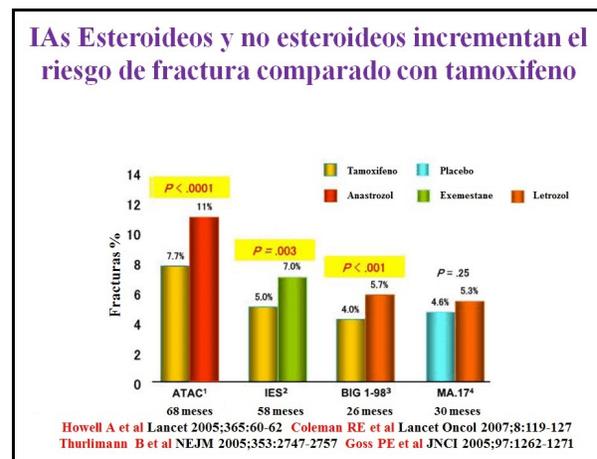


Figura 2

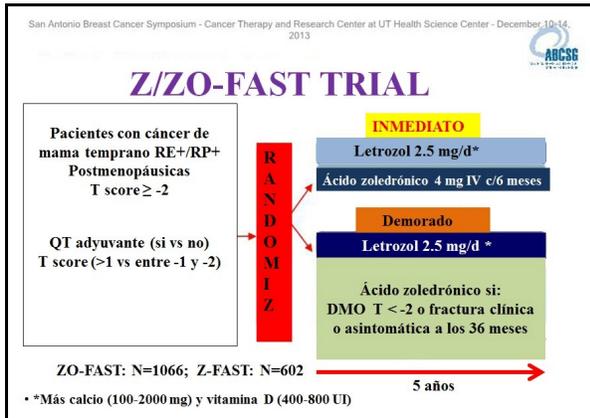


Figura 3

En el objetivo primario mostró cambio en la densidad mineral ósea y mostró que en la rama del tratamiento demorado había una reducción de la densidad mineral ósea, comparado cuando el ácido zoledrónico se daba en forma inmediata (Figura 4).

En la Figura 5 se puede observar un análisis de supervivencia libre de enfermedad, donde mostró con una "p" significativa que las pacientes con ácido zoledrónico inmediato tenían mejor resultado que con el ácido zoledrónico demorado.

También hay recurrencia. En la Figura 6 se ve que la mayoría de las recurrencias son a dis-

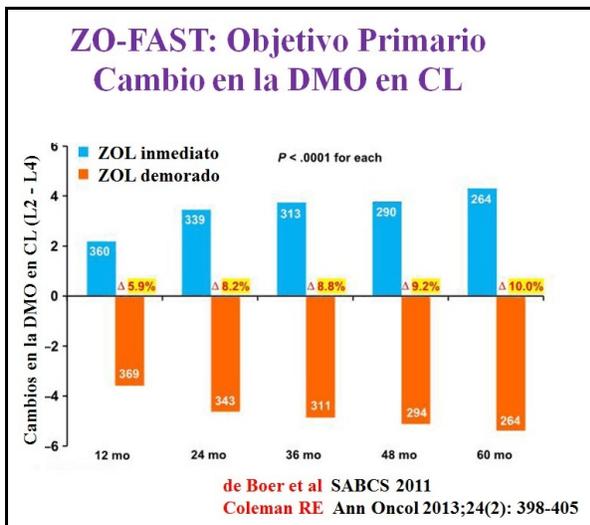


Figura 4

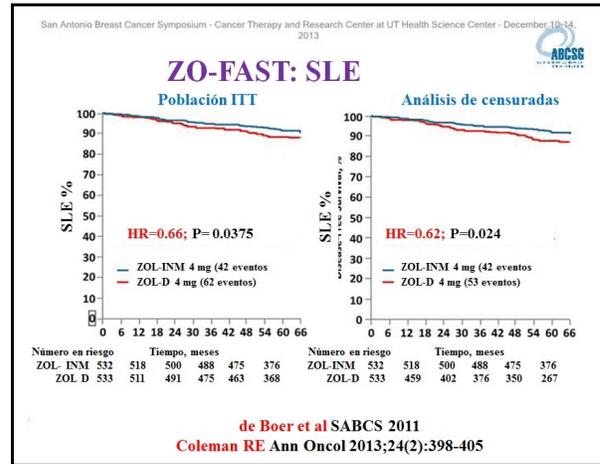


Figura 5

tancia, contralateral y local. También se indican los distintos lugares de recurrencia a distancia. Mucho menor con el ácido zoledrónico inmediato que con el ácido zoledrónico demorado.

También mostró que el clodronato mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. Supervivencia libre de metástasis ósea y supervivencia global. Siempre mejor con el clodronato versus el placebo.

En la Figura 7 mostró que los bifosfonatos pueden inhibir varios pasos clave en la cascada metastásica. Los que están en verde son efectos antitumorales indirectos, mientras que los otros son efectos antitumorales directos que pueden

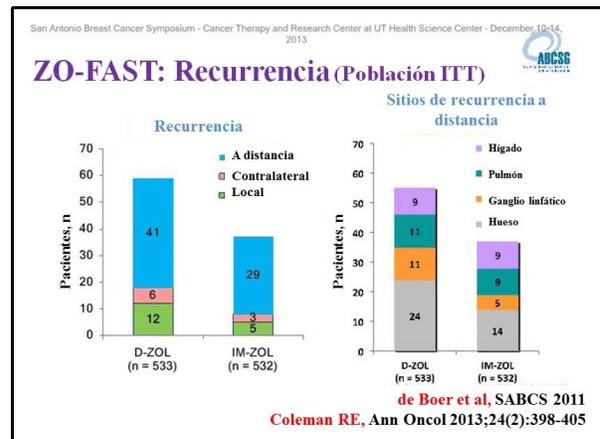


Figura 6

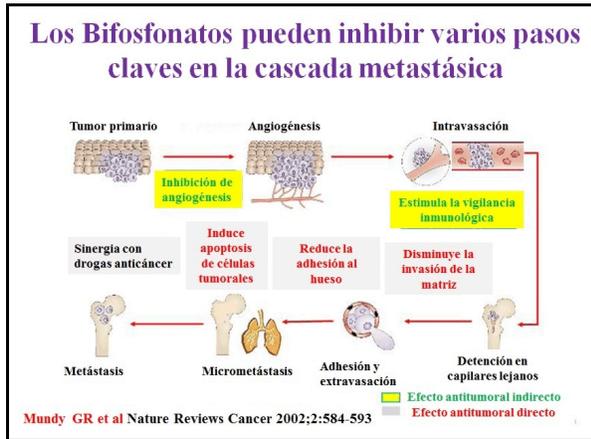


Figura 7

tener los bifosfonatos en la cascada metastásica.

También mostró la distinta potencia de los bifosfonatos, siendo el de mayor efecto el ácido zoledrónico y el de menor efecto el clodronato. Se usa también el ibandronato y el alendronato.

En el ensayo austríaco ABCSG 12, se pueden ver pacientes premenopáusicas que fueron tratadas con cirugía más radioterapia, después con análogos y después fueron randomizadas a tamoxifeno; tamoxifeno más ácido zoledrónico; anastrozol; o bien, anastrozol más ácido zoledrónico (Figura 8).

El objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad y mostró que las pacientes que

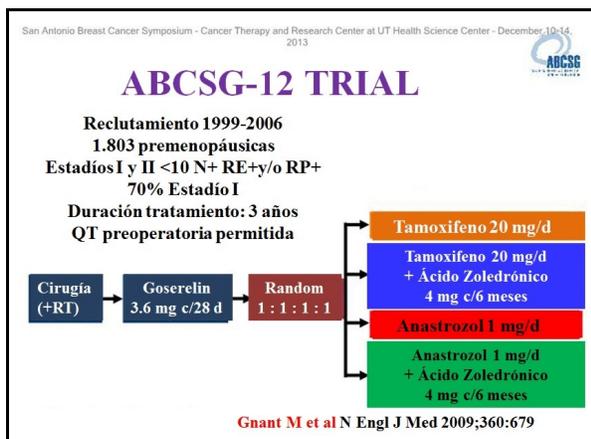


Figura 8

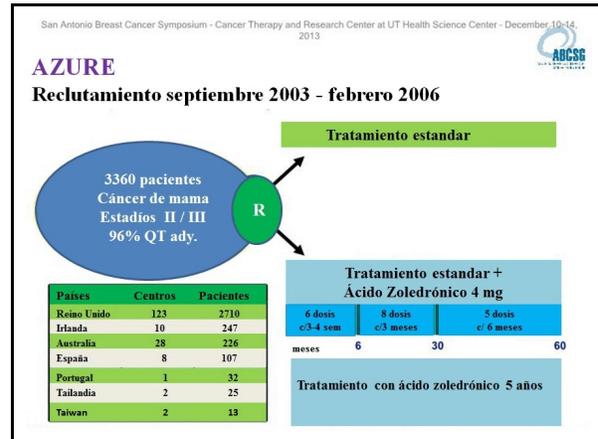


Figura 9

fueron tratadas con ácido zoledrónico tuvieron una supervivencia libre de enfermedad mayor que las que no fueron tratadas con éste, con una $p=0,01$.

En el mismo estudio, se mostró que en los primeros eventos de recurrencia en el cáncer, la mitad por lo menos son a distancia; y según la malignidad, recurrencia local/regional o cáncer de mama contralateral.

El estudio AZURE con 3.360 pacientes tratadas con cáncer de mama estadio II-III, todas con quimioterapia adyuvante; el estudio austríaco tenía casi todas estadio I y casi ninguna tenía quimioterapia. Tratamiento estándar y tratamiento estándar más ácido zoledrónico: 6 dosis cada 3-4 semanas; 8 dosis cada 3 meses; 5 dosis cada 6 meses. En total 5 años de tratamiento con ácido zoledrónico (Figura 9).

La supervivencia libre de enfermedad por estado menopáusicos, mostró que en las premenopáusicas no tienen ningún efecto. Sólo en las pacientes posmenopáusicas de más de 5 años, el ácido zoledrónico mostró beneficios en la supervivencia libre de enfermedad.

Habló también sobre la osteonecrosis del maxilar, que es el efecto secundario más temido. Es poco frecuente, por vía oral muy bajo, pero en el intravenoso bastante más alto. En el AZURE, en el grupo control no tuvieron ningun-

San Antonio Breast Cancer Symposium - Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center - December 10-14, 2013

Eficacia variable en poblaciones no seleccionadas

<u>Estudio</u>	<u>SLE global</u> <u>(95% IC)</u>	<u>P</u>
AZURE (n=3359)	0.98 (0.85-1.13)	0.79
ABCSG-12 (n=1803)	0.71 (0.55-0.92)	0.011
ZO-FAST (n=1065)	0.66 (0.44-0.97)	0.04

Coleman RE et al. N Engl J Med 2011;365:1396-1405
Gnant M et al. SABCs 2011 Abstract S1-2
de Boer R et al. SABCs 2011; Abstract S1-3

Figura 10

no y con ácido zoledrónico 17 casos confirmados y 9 casos posibles.

En la Figura 10 se puede observar una eficacia variable en poblaciones no seleccionadas. En AZURE se puede ver que no tiene eficacia, cuando se hace todo el grupo de pacientes. Sólo en las posmenopáusicas tiene valor el ácido zoledrónico en disminuir la sobrevida libre de enfermedad. En el austríaco y en el ZO-FAST tiene eficacia.

El efecto preventivo de los bifosfonatos sobre las metástasis puede explicarse por su efecto sobre el microambiente de la médula ósea, el cual provee un sitio a las células cancerosas para evadir la vigilancia inmunológica y el tratamiento adyuvante sistémico. Estas micrometástasis se cree que son la última fuente de enfermedad persistente y se sugiere que los bifosfonatos conviertan el microambiente de la médula ósea menos propicio para la supervivencia de estas células cancerosas.

La Figura 11 la pasó porque después se hizo una presentación de Livi; la hizo después Coleman (así que ésta no la pasó Gnant). Habla de que las mujeres posmenopáusicas tienen una reducción significativa del 17% en el riesgo de muerte; reduce la tasa de mortalidad específica por cáncer de mama también significativamente; y no hay ningún efecto significativo con la recurrencia en hueso en la premenopáusicas, mien-

"Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials"

El meta-análisis incluyó 36 ensayos de los bifosfonatos adyuvante en el cáncer de mama, con 17.791 pre y posmenopáusicas.

Para las mujeres posmenopáusicas, se observa una **reducción del 17%** en el riesgo de muerte [HR, 0,83], que es estadísticamente muy significativa (**P=0,004**).

En términos del beneficio absoluto, los bifosfonatos redujeron la tasa de mortalidad por cáncer de mama del **18,3% al 15,2%** en las mujeres posmenopáusicas (**P = 0,003**).

En las mujeres premenopáusicas, no hay ningún efecto significativo sobre la recurrencia en hueso (HR: 0,93), mientras que en las mujeres posmenopáusicas, hubo una **reducción del 34%** (**P=0,00001**).



Coleman RE, et al. SABCs 2013; Abstract S4-07

Figura 11

tras que en las posmenopáusicas hubo una reducción del 30%, altamente significativa.

Las conclusiones fueron: que tratamientos blanco sobre el hueso modifican el microambiente de la médula ósea; en varios ensayos clínicos los bifosfonatos adyuvantes reducen el riesgo de metástasis y la mortalidad por cáncer de mama; un medio ambiente con "bajo estrógeno" puede ser un requisito previo para beneficios clínicos relevantes; si esto se confirma los bifosfonatos adyuvantes deberían considerarse un tratamiento estándar en posmenopáusicas con cáncer de mama.

La segunda charla fue de Jack Cuzick, que hablaba sobre los resultados del IBIS-II, tratamiento de prevención con anastrozol o placebo en posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama. Ocho ensayos de tratamiento adyuvante mostraron claro beneficio de diferentes inhibidores de aromatasa, comparados con tamoxifeno o placebo. Además, el MAP3 comparando exemestano con placebo, mostró una significativa reducción en la incidencia de cáncer de mama en posmenopáusicas.

La Figura 12 muestra el esquema del IBIS-II, posmenopáusicas de 40 a 70 años, con alto riesgo para cáncer de mama. Fueron *randomizadas*

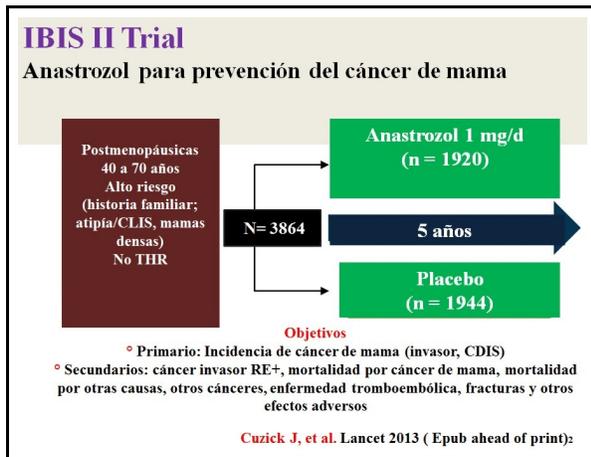


Figura 12

para anastrozol 1 mg por día *versus* placebo durante 5 años. El objetivo primario era incidencia de cáncer de mama y el secundario cáncer invasor receptor positivo, mortalidad por cáncer de mama, otros cánceres, tromboembolismos, fracturas y otros efectos adversos.

El análisis por subgrupos mostró beneficio significativo de anastrozol *versus* placebo en todos los cánceres invasivos, en los cánceres receptores de estrógeno positivos. En el único que no mostró beneficios fue en el cáncer en pacientes con receptores de estrógeno negativo obviamente. En los carcinomas ductal in situ también, con valores altamente significativos (Figura 13).

De otra forma, la incidencia acumulativa de todos los cánceres de mama y cánceres invasivos con receptores positivos. En el grupo place-

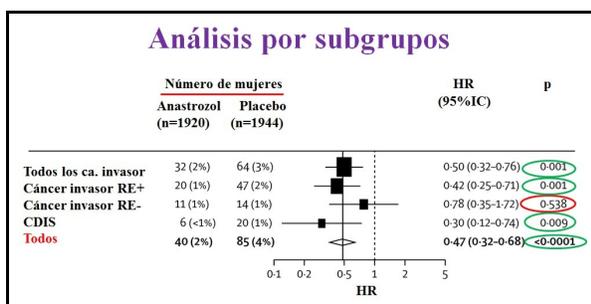


Figura 13

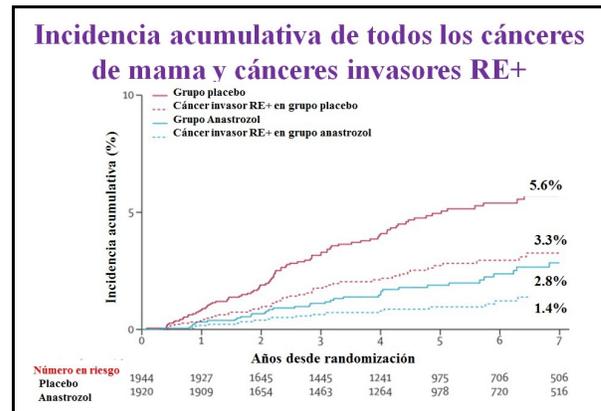


Figura 14

bo; en el grupo placebo cáncer invasivo receptores positivos; en el grupo anastrozol; y en grupo cáncer invasivo receptor de estrógeno positivo en el grupo anastrozol. En este último donde hubo menos incidencia acumulativa de cánceres (Figura 14).

Las causas de muerte fueron prácticamente similares en los dos grupos. En la frecuencia de otros cánceres, hubo una llamativa reducción del número en pacientes tratadas con anastrozol *versus* placebo. Por ejemplo, cáncer colorrectal 3 vs.11 y un riesgo relativo de 0,28%; en el cáncer de piel, también. Globalmente 40 vs. 70 eventos, con un riesgo relativo de 0,58.

Con relación a fracturas y efectos músculo-esqueléticos, anastrozol *versus* placebo mostró que hubo una incidencia más alta de fracturas en el grupo anastrozol. Efectos músculo-esqueléticos hubo un 10% más en el grupo anastrozol, pero un porcentaje también importante en el grupo placebo, incluidos artalgia, rigidez articular y túnel carpiano. Se incluyen otros efectos adversos, como síntomas vasomotores, sequedad vaginal, glaucoma, sequedad ocular, hipertensión, accidente cerebro-vascular.

En resumen y como conclusiones, hubo en el riesgo de cáncer de mama una reducción del 53% en el IBIS-II, anastrozol *versus* placebo. Un pequeño incremento no significativo en fractu-

ras, 8,5% vs. 7,7%. Incremento significativo de 10% en eventos músculo-esqueléticos adversos con anastrozol; también hubo efectos adversos, bastante frecuentes en el grupo placebo. El 68% de adherencia de las pacientes en el grupo anastrozol y 72% grupo placebo, el resto abandonan el tratamiento. Inesperada reducción de otros cánceres. Los resultados avalan fuertemente el uso de anastrozol en posmenopáusicas con alto riesgo. El seguimiento prolongado es esencial

para determinar riesgos y beneficios del anastrozol. Muchas gracias.

Dr. Cortese: Un comentario breve. Me llamó la atención del IBIS-II, es que incluye las pacientes simplemente por mamas densas. Los otros ensayos de quimioprevención no consideraban las mamas densas como un factor de riesgo; es un factor subjetivo y difícilmente comparable.