

## Manejo de la Pérdida Ósea Asociada a Inhibidores de la Aromatasa (AIBL) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible: Recomendaciones de IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS y SIOG

*Hadji, et al, 2017*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2017.03.001>

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres con significativa morbilidad y mortalidad. El diagnóstico precoz y los tratamientos actuales han aumentado la supervivencia, lo que conduce a una mayor probabilidad de experimentar efectos secundarios a largo plazo, incluyendo la pérdida ósea y fracturas.

La disminución fisiológica de los niveles de estrógeno después de la menopausia conducen a un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas, la cual puede ser exacerbada por el tratamiento del cáncer de mama.

La mayoría de los cánceres de mama son hormonosensible, y la terapia hormonal sistémica, ya sea tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, se utiliza rutinariamente para prevenir su recurrencia y mortalidad.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) han ido reemplazado al tamoxifeno como tratamiento de elección para el cáncer de mama hormonosensible dada la menor incidencia de efectos adversos como patología endometrial y eventos tromboembólicos.

Los IA inhiben la producción periférica (no ovárica) de estrógenos, generando niveles mucho más bajos que los esperados a partir de una menopausia natural, lo que conduce a una pérdida ósea acelerada y un mayor riesgo de fractura.

Un estudio reciente informó que las mujeres que tomaban inhibidores de la aromatasa tenían un mayor riesgo de fracturas en comparación con las mujeres que tomaban tamoxifeno.

Además, las pacientes con cáncer de mama hospitalizadas por una fractura ósea mostraron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellas sin fracturas.

Las mujeres que reciben terapia de IA adyuvante tienen un mayor riesgo de fracturas, lo que conduce a una mayor morbilidad.

La incidencia de fracturas en las mujeres con cáncer de mama en tratamiento con IA sería alrededor del 18-20% luego de 5 años de seguimiento.

De extenderse la duración del tratamiento, se debe tener en cuenta un aumento del riesgo de 2-3% por año.

## Cómo evaluar el riesgo de fractura relacionado con la osteoporosis

El FRAX es una herramienta accesible *on line* que permite calcular el riesgo de fractura en base a factores de riesgo.

Como no está diseñado para evaluar el riesgo en mujeres con cáncer de mama, puede subestimar el efecto de los IA.

Sin embargo, el uso combinado de DMO y factores de riesgo clínicos podrían ayudar a identificar a mujeres candidatas a terapia para prevención de osteoporosis.

La edad y el IMC se asociarían particularmente con un mayor riesgo de fractura de cadera en mujeres con cáncer de mama.

## Identificación del riesgo de fractura en mujeres con cáncer de mama

Datos recientes sugieren que la medición de la DMO por sí sola no debe ser el único criterio para determinar el riesgo de fractura.

Debe realizarse una evaluación global, teniendo en cuenta factores de riesgo asociados.

Los factores de riesgo que aumentan el riesgo en mujeres con cáncer de mama además de la terapia con IA incluyen:

- T-score  $\leq -1.5$
- Edad  $> 65$  años
- Bajo IMC ( $<20$  kg / m<sup>2</sup>)
- Antecedentes familiares de fractura de cadera
- Antecedentes personales de fractura osteoporótica después de los 50 años
- Uso oral de corticosteroides  $\geq 6$  meses
- Artritis reumatoide
- Tabaquismo

Además, un estudio reciente sugiere que la debilidad muscular asociada al cáncer conduce a una mayor inmovilidad con un mayor riesgo de osteoporosis y fractura.

Es importante no olvidar identificar y manejar causas secundarias de osteoporosis.

## Elección de tratamiento antirresortivo

Fármacos como el denosumab y los bifosfonatos (intravenosos y orales) pueden prevenir efectivamente la pérdida ósea asociada a IA en pacientes con cáncer de mama.

### 1) *DENOSUMAB*

El estudio "*The Adjuvant Denosumab in Breast Cancer Trial (ABCSC-18)*" demostró una reducción significativa del riesgo de cualquier fractura clínica en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible tratadas con denosumab.

La reducción del riesgo de fractura parece ser independiente de la edad y la DMO basal.

### 2) *BIFOSFONATOS IV*

Los datos de la DMO demuestran que el zoledronato, al inicio del tratamiento con IA puede prevenir eficazmente la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas.

El zoledronato administrado en un esquema cada 6 meses parece ser muy bien tolerado.

Los efectos adversos más comunes son reacciones transitorias en el lugar de la infusión y síntomas pseudogripales, con raros efectos adversos renales y excepcionalmente osteonecrosis del maxilar inferior.

### 3) *BIFOSFONATOS ORALES*

Los bifosfonatos orales demostraron ser eficaces para evitar la pérdida ósea y fueron generalmente bien tolerados.

Sin embargo, los rigurosos requisitos de dosificación para los bisfosfonatos orales (ayuno antes y después del comprimido, la necesidad de permanecer en posición vertical después de la toma, etc.) se han asociado con algunos inconvenientes para los pacientes.

Para asegurar el beneficio de estos agentes, debe enfatizarse en el cumplimiento del tratamiento.

## Tratamiento y seguimiento para pacientes que reciben inhibidores de la aromatasa

### 1) *Prevención de fractura*

- A todos los pacientes que comienzan la terapia con IA se les debe aconsejar que hagan ejercicio moderado (resistencia y ejercicio de carga de peso).
- *La Fundación Internacional de Osteoporosis* recomienda una ingesta diaria de 1200 mg de calcio y 800-1000 UI de vitamina D para las mujeres postmenopáusicas.

Mujeres ancianas, o aquellas con actividad física reducida y baja exposición a la luz solar, pueden necesitar niveles más altos de estos nutrientes.

- Para mujeres postmenopáusicas que reciben IA, se recomienda una dosis de al menos 800 (y hasta 2000) UI de vitamina D todos los días para mantener los niveles.

Las pacientes con osteopenia y ningún otro factor de riesgo de fractura: Se aconseja reevaluar después de 1 año, con nueva DMO y factores de riesgo

Si no se inicia una terapia antirresortiva adyuvante, una disminución anual de la DMO  $\geq 5$ -10% indica la necesidad de investigar causas secundarias de pérdida ósea, como la deficiencia de vitamina D, etc e iniciar tratamiento antirresortivo para la prevención de fracturas.

- Todos las pacientes que inician IA y presentan dos de los siguientes factores de riesgo deben recibir tratamiento antirresortivo

T-score  $\leq -1.5$

Edad  $> 65$  años

Bajo IMC  $< 20$

Antecedentes familiares de fractura de cadera

Antecedentes personales de fractura osteoporótica después de los 50 años

Uso de corticosteroides orales de  $\geq 6$  meses

Tabaquismo

- Cualquier paciente que inicie AI con osteopenia (T-score  $\leq$  -2,0) debe recibir tratamiento antirresortivo independientemente de la presencia de otros factores de riesgo.

De acuerdo con la evidencia actual, el denosumab sc (60 mg dos veces al año) y el zoledronato intravenoso (4 mg c/6 m) son los agentes preferidos para la prevención y el tratamiento de la pérdida ósea asociada a IA

Con respecto a los bifosfonatos orales, 35 mg de risedronato/semana es el de elección.

En todos los pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos por vía oral, se debe realizar densitometría ósea y evaluar el cumplimiento cada 1-2 años.

La evaluación periódica de los marcadores de resorción ósea puede ser útil.

Para los pacientes que reciben denosumab, bifosfonatos intravenosos u otros agentes, la evaluación de la DMO durante el tratamiento debe realizarse de forma individualizada y de acuerdo con las directrices locales.

- Las pacientes que reciben IA tienen un riesgo elevado de fracturas

Por lo tanto se recomienda continuar con la terapia antirresortiva, mientras dure el tratamiento con IA.

En la actualidad, el denosumab y el zoledronato son los únicos que han demostrado eficacia y seguridad a largo plazo.

### *2) Prevención de recurrencia de la enfermedad -Terapia adyuvante con bifosfonatos*

- El reciente metaanálisis "Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)" mostró evidencia importante de que los bifosfonatos adyuvantes (zoledronato iv, clodronato oral e ibandronato oral) reducirían las recurrencias en el hueso y prolongarían la sobrevida en mujeres postmenopáusicas.

A pesar de la evidencia y su magnitud, los bifosfonatos no se encuentran actualmente aprobados para su uso en la prevención de la recurrencia del cáncer de mama.

### *3) Prevención de recurrencia de la enfermedad - Denosumab*

- Se necesita aún mayor investigación.

Aunque se ha demostrado mejoría significativa de la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes bajo tratamiento con denosumab.

## Conclusiones

Es evidente que, además de la DMO, los factores de riesgo clínicos pueden influir en gran medida en el riesgo de fracturas.

Además de la morbilidad, las fracturas están asociadas con altos costos de atención en salud y el aumento de la utilización de la atención médica durante varios meses después de la fractura,

Las fracturas vertebrales y especialmente las de cadera probablemente resulten en una discapacidad y pérdida de la independencia, lo que conduce a un aumento de los costos indirectos.

Las mejoras en la evaluación del riesgo de fractura pueden ayudar a identificar pacientes que necesitan una intervención farmacológica para mejorar la densidad ósea, reduciendo así la incidencia de fracturas.

De acuerdo con la evidencia actual, se recomienda seis meses de denosumab o zoledronato durante el uso de IA para la prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

El zoledronato sería más adecuado para evitar la recurrencia de la enfermedad y denosumab cuando el riesgo de fractura es la preocupación más importante.

El denosumab y los bifosfonatos son agentes seguros y eficaces para preservar la densidad ósea durante la terapia hormonal sistémica en el tratamiento del cáncer de mama. Además, los beneficios adicionales de los bifosfonatos proporcionarían razones extra para usarlos proactivamente.

### **Bárbara De Nardo**

Becaria de Perfeccionamiento de Sección de Endocrinología Ginecológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### **María Alejandra Belardo**

Jefa de Sección de Endocrinología Ginecológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.