

Dolor y Osteoporosis en pacientes con **Cáncer de mama**



Dolor y Osteoporosis en pacientes con Cáncer de mama

Octubre es el mes de la sensibilización del cáncer de mama, el cual, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el más frecuente en las mujeres. También, se hace un llamado claro para la detección precoz, con la finalidad de mejorar el pronóstico, la supervivencia e incluso mejorar las expectativas de vida que conllevan consecuencias como la osteoporosis.

¿Qué es el cáncer de mama?

Todas las células en el organismo se renuevan de manera continua conforme a una información genética contenida en sus núcleos. En algunas personas, la correcta duplicación celular se daña y las células se reproducen de forma defectuosa, lo que propaga el error genético y genera células cancerosas.

En el caso del cáncer de mama, las células cancerosas forman una masa o tumor y si no se detectan a tiempo, tienen la capacidad de migrar al sistema linfático o a otros órganos a distancia. El impacto que tiene el cáncer de mama en la masa ósea es tan severo que puede causar un grave cuadro de osteoporosis.

¿Cómo se trata el cáncer de la mama?

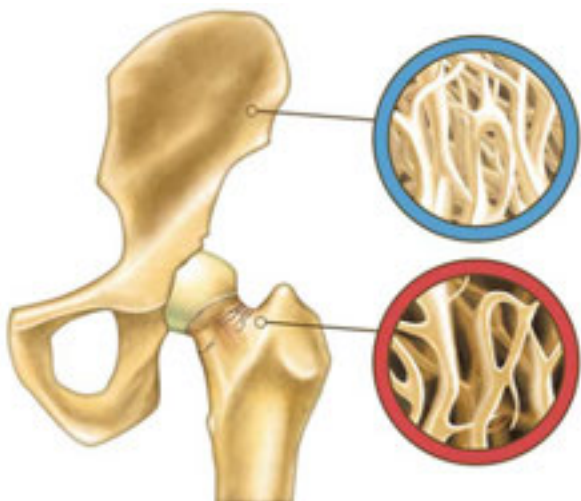
El tratamiento se basa en el tipo de cáncer de mama y otros factores. Se recurre a la cirugía para extirpar tejido canceroso en el seno u otras partes del cuerpo. A veces se extirpa uno o ambos ovarios para eliminar la fuente principal de estrógeno. La radiación y la quimioterapia pueden destruir las células cancerosas o detener su crecimiento. La terapia hormonal detiene el crecimiento de las células del cáncer de mama con receptor positivo de estrógeno al parar la producción de hormonas o bloquear sus efectos.

Entre los medicamentos que se usan para la terapia hormonal se encuentran los inhibidores de aromataza, antagonistas estrogénicos, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante y los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM, por sus siglas en inglés). En muchos pacientes, estas terapias hormonales contra el estrógeno aceleran la pérdida de masa ósea. Sin embargo, en las mujeres posmenopáusicas, la terapia con SERM ayuda a fortalecer los huesos y reduce el riesgo de fracturas.¹

¿Cuál es el vínculo entre el cáncer de mama con el dolor y la pérdida de masa ósea?

El dolor crónico secundario a patología ósea engloba dos problemas: la osteoporosis y el secundario a metástasis óseas.² Cinco carcinomas en concreto producen más de 80% de metástasis en hueso, mama, pulmón, próstata, riñón y tiroides. La columna vertebral, la pelvis, las costillas, el cráneo y el fémur proximal son los sitios en los que más se presentan.²

Algunos tratamientos para el cáncer de mama ocasionan pérdida de masa ósea, ya que disminuyen el estrógeno, la principal hormona femenina. Además de su función en el desarrollo y reproducción de la mujer, el estrógeno aumenta la densidad de los huesos (tamaño y fuerza), evita la pérdida de masa ósea y disminuye el



riesgo de fracturas. Con menos estrógeno, los huesos son más propensos a debilitarse y romperse fácilmente.

Entre los tratamientos que disminuyen el estrógeno se encuentran:

- Algunos tipos de terapia hormonal que afectan el nivel de estrógeno.
- La quimioterapia, que causa daños a los ovarios y menopausia prematura.
- La extirpación de los ovarios, donde se produce la mayor parte del estrógeno.¹

¿De qué manera se relaciona el estrógeno con el cáncer de mama?

La masa ósea de los seres humanos se mantiene fuerte gracias a las hormonas que se producen con normalidad. "Muchas veces el deterioro de la masa ósea en mujeres con cáncer se debe a que el tratamiento hormonal (ya sea con bloqueo de estrógenos o ablación ovárica) hace que la hormona desaparezca y el hueso se desgaste".

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, que son sometidas a terapia de ablación ovárica, ya sea por cirugía, quimioterapia o con el uso de análogos de LHRH (a-LHRH), se observan pérdidas > 13% de la densidad mineral ósea durante el primer año de tratamiento.

Varios tipos de tumores de cáncer de mama son sensibles al estrógeno, lo cual implica que pueden crecer y propagarse cuando el estrógeno está presente. Estos tumores se denominan tumores de receptor positivo de estrógeno. Para detectarlos, una prueba de laboratorio indica si un tumor tiene receptores estrogénicos.¹

¿Por qué debe uno preocuparse por la pérdida de masa ósea?

La pérdida de masa ósea genera huesos frágiles (osteoporosis). Cuando alguien tiene osteoporosis, el riesgo

de fracturas de huesos aumenta. La fractura de huesos suele causar dolor y discapacidad. Por ejemplo, muchas personas mayores que se rompen la cadera pierden la capacidad de ser independientes.

"Es importante saber que no porque un paciente tenga cáncer de mama tendrá osteoporosis o viceversa. Sin embargo, el tratamiento del cáncer de mama sí puede provocar el desarrollo de osteoporosis".

¿Qué pueden hacer los sobrevivientes de cáncer de mama para evitar la pérdida de masa ósea?

Las opciones de tratamientos para la pérdida de masa ósea se basan en si el paciente está en peligro de tener fracturas. Aparte del tratamiento del cáncer, otros factores que aumentan el riesgo incluyen: historia personal o familiar de fracturas después de los 50 años, ser delgado, tabaquismo, ingesta de cuatro o más tragos al día, ciertas enfermedades como la artritis reumatoide y baja densidad mineral ósea.

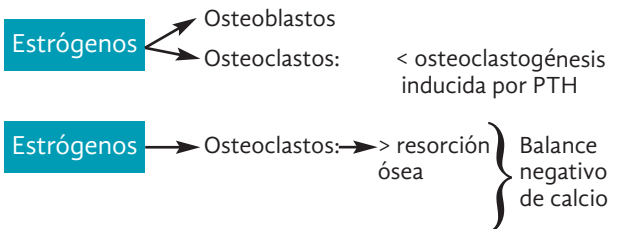
Osteoporosis

Disminución de la concentración de estrógenos

Aumento de la resorción ósea

- Inhibición de la PTH.
- Aumento de la excreción renal de calcio.
- Disminución de la absorción intestinal de calcio

Hipercalcemia



Recomendar los siguientes pasos para evitar la pérdida de masa ósea y las fracturas en sus pacientes:

- **Que el paciente tome sus medicamentos tal como lo indica.** La osteoporosis no se cura, pero algunos medicamentos ayudan a prevenirla o tratarla. Un tipo de medicamentos llamado bifosfonatos se puede tomar como pastilla cada semana o cada mes, o bien, se pueden inyectar por vía intravenosa en el consultorio médico u hospital. Los bifosfonatos mantienen fuertes los huesos porque los ayudan a retener el calcio.¹

- **Consumir suficiente calcio y vitamina D.** Debe consumir de 1,000 a 1,500 mg de calcio y de 1,000 a 2,000 UI de vitamina D todos los días. Entre los alimentos ricos en calcio están la leche, el yogur, el queso, la col silvestre y los alimentos con calcio añadido.

La vitamina D, que ayuda a que el cuerpo absorba calcio, se produce en la piel cuando las personas pasan tiempo en el sol.

Se encuentra también en el salmón, los camarones y la leche con vitamina D agregada. Además de escoger alimentos con calcio y vitamina D, algunos pacientes necesitan suplementos en su dieta para consumir cantidades suficientes de estos nutrientes.

- **Hacer ejercicio con frecuencia.** Los ejercicios cargando peso, caminar, correr, bailar y subir escaleras fortalecen los huesos. Por tanto, haga ejercicios que fortalezcan los músculos.

Tomar otras medidas para llevar un estilo de vida sano. Evitar fumar y limitar el consumo de bebidas alcohólicas a no más de un trago al día.

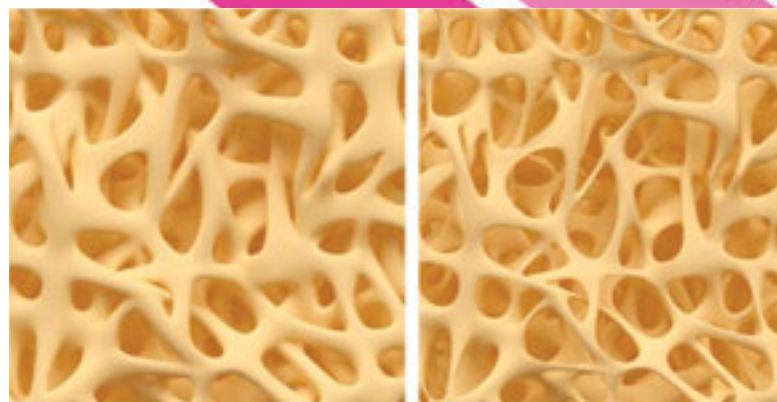
Papel de los bifosfonatos en el cáncer de mama

Tratamiento de las metástasis óseas

Los bifosfonatos intravenosos se han convertido en el estándar de los pacientes con cáncer de mama en estado avanzado y metástasis óseas. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomienda la administración de ácido zoledrónico (vía intravenosa) para la prevención de las complicaciones esqueléticas en pacientes con metástasis óseas;³ sin embargo, el tiempo de infusión relativamente corto (4 mg en una infusión de 15 min) y el perfil favorable de seguridad hacen que el ácido zoledrónico sea la opción preferida.

Ácido zoledrónico

En un estudio aleatorio que incluyó 76 pacientes con



Normal

Osteoporosis

metástasis óseas por cáncer de mama, la administración de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 a 4 semanas por 24 semanas fue tan efectiva como la de 90 mg de pamidronato en la prevención de eventos relacionados con los huesos (ERH), y fue significativamente más efectivo en la reducción del riesgo de estos fenómenos luego de 25 meses de seguimiento, según el análisis de eventos múltiples de Andersen-Gill.⁴⁻⁶ Además, con el empleo de un sólido análisis de eventos múltiples ajustado por supervivencia, Major y cols.⁷ observaron que el ácido zoledrónico redujo de manera notable la incidencia acumulativa de ERH en esta población de pacientes, en comparación con el pamidronato ($p = 0.46$).

De manera reciente, en un ensayo aleatorio, controlado con placebo, que incluyó 227 mujeres con cáncer de mama metastásico, el ácido zoledrónico (4 mg en infusión de 15 min cada 4 semanas y por 12 meses) redujo de manera sustancial 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 39% vs. el grupo placebo ($p = 0.027$) [tabla 1].⁸

El ácido zoledrónico también redujo de modo importante el porcentaje de pacientes con uno o más ERH (29.8% vs. 49.6% de placebo; $p = 0.003$) y retrasó el promedio de tiempo hasta la aparición del primero de estos eventos en comparación con placebo (promedio de tiempo no alcanzado en el grupo tratado vs. 364 días con placebo; $p = 0.007$). Además, este bifosfonato redujo la media del puntaje de dolor, según la BPI (*Brief Pain Inventory*) desde el inicio y

“El mayor riesgo de la osteoporosis son las fracturas, las cuales son más comunes en muñeca, cuello, fémur, columna y cadera”, destacando que 50% de quienes sufren una fractura de cadera muere”.

Tabla 1. Beneficios del ácido zoledrónico vs. placebo en pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama

Criterio clínico de valoración	Ácido zoledrónico (n = 114)	Placebo (n = 113)	Razón ajustada de tasas ERH	Valor p
Criterio de valoración primario: tasa de ERH, eventos/año (ERH, con exclusión de HCM)				
Pacientes con fracturas previas	1.55	1.91	0.61*	0.027*
Pacientes sin fracturas previas	0.33	0.78		
Criterios secundarios: (ERH, con exclusión de HCM)				
Porcentaje de pacientes con ≥ 1 ERH, %	29.8	49.6		0.003**
Promedio de tiempo a la aparición de la ERH, días	NA	364		0.007†
Razón de peligro para la aparición o desarrollo de ERH‡	0.59			0.019§

ERH: eventos relacionados 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.

** Pruebas 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.

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

en cada periodo más allá de la semana 2 ($p = 0.0004$ a los 12 meses).⁸

Prevención de las metástasis óseas

Estudios preclínicos sugieren que los bifosfonatos tienen actividad antitumoral contra diversas líneas celulares tumorales de los seres humanos. Rack y col.⁸ demostraron 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. Esto sugirió un posible papel de los bifosfonatos en el ámbito de la terapéutica adyuvante del cáncer de mama.

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

El ensayo AZURE (*adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence*) 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.⁹ 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 o ibandronato oral junto con el tratamiento adyuvante estándar.⁹

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 ha demostrado un amplio beneficio clínico en diversos tipos tumorales, con reducción significativa de la morbilidad esquelética, en pacientes con cáncer de mama avanzado.

Las normas actuales de consenso recomiendan el empleo de ácido zoledrónico para los pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama. 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 pérdida de masa ósea inducida por tratamiento (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 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.

Zolnic®

ácido zoledrónico

Ketorolaco SUPRADOL®

Sólido hasta los huesos... Suprime el dolor



Cáncer de mama
(6 meses de protección)



Referencias bibliográficas

- 1 El Cáncer de mama y la pérdida de masa ósea. The hormone foundation, www.hormone.org
- 2 Dolor óseo de origen no oncológico y dolor óseo de origen oncológico. Rev. Fac. Med. (Méx.) vol. 58 no. 3 Ciudad de México may/jun 2015.
- 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(21):4042-4057.
- 4 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):377-387.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Clézardin P. The antitumor potential of bisphosphonates. Semin Oncol 2002;29 (suppl 21):33-42.
- 8 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.
- 9 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.

Registro Num. 027M2012 SSA IV

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx.

