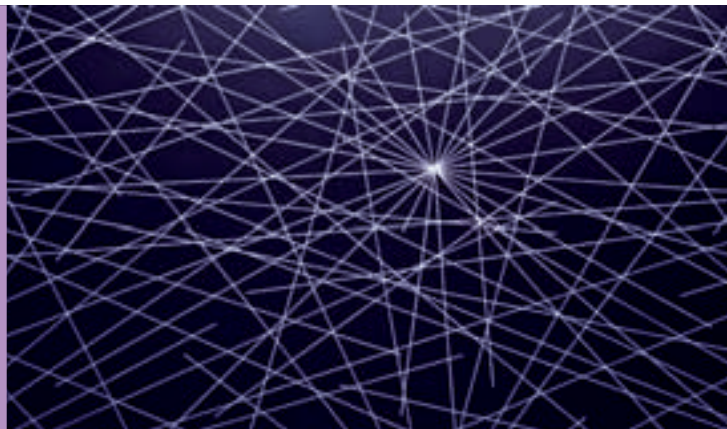


# Artículo Destacado



## Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid

Robert E. Coleman, M.B., B.S., M.D., Helen Marshall, M.Sc., David Cameron, M.B., B.S., M.D., David Dodwell, M.B., Ch.B., M.D., Roger Burkinshaw, B.Sc., Maccon Keane, M.D.; Miguel Gil, M.D., Stephen J. Houston, M.B., B.S., M.D., Robert J. Grieve, M.B., Ch.B., Peter J. Barrett-Lee, M.B., B.S., M.D., Diana Ritchie, M.B., Ch.B., M.D., Julia Pugh, C.I.M.Dip., Claire Gaunt, B.Sc., Una reá, B.Sc., Jennifer Peterson, B.App.Sc., Claire Davies, B.Sc., Victoria Hiley, B.Sc., Walter Gregory, Ph.D., and Richard Bell, M.B., B.S., for the AZURE Investigators\*

*Comentario realizado por la Dra. Cristina Grávalos*

### Comentario

En modelos preclínicos se ha observado sinergismo entre los aminobifosfonatos y los fármacos citotóxicos<sup>1</sup>. Los bifosfonatos además previenen o retrasan in vivo la aparición de metástasis óseas<sup>2</sup>. El fenómeno de la formación de metástasis es complejo y en él intervienen diversos procesos biológicos e interacciones celulares del tumor primario con los tejidos “huéspedes”. En el microambiente óseo, las células tumorales estimulan los osteoblastos a liberar el RANKL (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand), que se une a su receptor, RANK, en los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos maduros. Esto hace que se liberen factores de crecimiento derivados del hueso que proporcionan un ambiente fértil para el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales adyacentes<sup>3</sup>. Por esta razón, las “terapias dirigidas al hueso” pueden ser una estrategia adicional asociadas a la terapia adyuvante estándar<sup>4</sup>.

En mujeres con cáncer de mama precoz, varios estudios clínicos sugieren que la administración adyuvante de bifosfonatos reduce las tasas de recidiva y muerte<sup>5,6,7</sup>. El estudio que se comenta aquí, el estudio AZURE (Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence), evaluó el valor de asociar ácido zoledrónico adyuvante en pacientes con

estadio II y III de cáncer de mama (T3-4 o N1). Entre los criterios de exclusión destacaban la osteoporosis u otras enfermedades óseas que requirieran terapias dirigidas al hueso. En el año 2005 se incluyó una enmienda para excluir a las pacientes con problemas dentales significativos o en las que estaba prevista una cirugía mandibular.

Las pacientes fueron randomizadas 1:1 a recibir el tratamiento adyuvante sistémico con o sin ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico se administraba a dosis de 4 mg iv cada 3-4 semanas después de cada ciclo de quimioterapia, durante 6 ciclos. Las siguientes 8 dosis se administraban cada 3 meses y las 5 últimas cada 6 meses, hasta completar un total de 5 años. Se recomendaban suplementos orales de calcio (400 a 1000 mg) y vitamina D (200 a 500 IU) en todas las pacientes durante los 6 primeros meses y después a criterio del investigador. El objetivo principal era la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el secundario la supervivencia global (SG).

Se incluyeron 3.360 mujeres entre septiembre de 2003 y febrero 2006 en 174 centros de varios países. El 95.5% de las pacientes recibieron quimioterapia (antraciclinas 97.6% y taxano 24%).

## Eficacia

En la valoración de la **eficacia**, destaca que a 5 años el 76.9% y 77.1% de las pacientes del grupo de tratamiento y del grupo control estaban vivas sin enfermedad ( $p=ns$ ). La distribución de la enfermedad invasiva fue similar: 65.8% metástasis a distancia (230 en hueso: 108 en el grupo del ácido zoledrónico y 122 en el grupo control). En cuanto a la SG a 5 años, fue 85.4% y 83.1% [Hazard ratio (HR) 0.85; IC95% 0.72-1.01;  $p=0.07$ ], respectivamente.

Respecto a la recaída en hueso, los efectos del ácido zoledrónico no fueron diferentes de forma significativa según el estado menopáusico. Sin embargo, para los otros componentes de “supervivencia libre de enfermedad invasiva” se observó una diferencia significativa en los efectos del ácido zoledrónico dependiendo del estado menopáusico, con un beneficio aparente en las mujeres postmenopáusicas y un daño potencial en las otras ( $p<0.001$ ).

## Eventos Adversos

En relación con los **eventos adversos**, los dentales fueron más frecuentes en el grupo de ácido zoledrónico que en el grupo control, como era esperable. Los investigadores reportaron 26 casos de osteonecrosis de mandíbula, 17 confirmados por revisión centralizada [todos en el grupo de ácido zoledrónico (tasa 1.1%; IC95% 0.6-1.7), incluyendo 3 casos que ocurrieron después de metástasis óseas]. De los 9 no confirmados, 4 no cumplían la definición estándar de osteonecrosis de mandíbula y 5 están pendientes de más información. La incidencia de otros eventos adversos fue similar en los dos grupos del estudio. Las toxicidades más severas estuvieron relacionadas con la quimioterapia u otros tratamientos del cáncer. Las reducciones y retrasos de quimioterapia fueron similares en los dos grupos. Por otro lado, la tasa de fracturas fue menor en el grupo del bifosfonato ( $n=65$ ) que en el grupo control ( $n=110$ ).

## Discusión

En la **discusión**, los autores comentan la disparidad de resultados entre los ensayos clínicos que han evaluado la administración adyuvante de bifosfonatos en estadios iniciales de cáncer de mama. En dos estudios con clodronato oral<sup>5,6</sup>, se observó un aumento de la supervivencia global y una reducción de las metástasis óseas, beneficio que no fue confirmado en otros dos estudios (uno con clodronato oral<sup>8</sup> y otro con pamidronato oral<sup>9</sup>). En un quinto estudio, el Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 12 (ABCSG-12)<sup>7</sup>, con 1.803 pacientes con receptores de estrógenos positivos tratadas con hormonoterapia, la administración de ácido zoledrónico cada 6 meses redujo el riesgo de recidiva en un tercio. Por otro lado, en el estudio ZO-FAST se randomizaron 1.065 pacientes a recibir letrozol (2.5 mg/día durante 5 años) con ácido zoledrónico (4 mg cada 6 meses) de inicio o de forma retardada. A 36 meses, la administración desde el inicio del ácido zoledrónico fue más eficaz en preservar la densidad mineral ósea que la retardada y redujo en un 41% el riesgo relativo para eventos de supervivencia libre de enfermedad (recaída o muerte) ( $p=0.031$ )<sup>10</sup>.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid

Robert E. Coleman, M.B., B.S., M.D., Helen Marshall, M.Sc., David Cameron, M.B., B.S., M.D., David Dodwell, M.B., Ch.B., M.D., Ringer Burkinshaw, B.Sc., Maccon Keane, M.D., Miguel Gil, M.D., Stephen J. Houston, M.B., B.S., M.D., Robert J. Gray, M.B., Ch.B., Peter J. Barrett-Lee, M.B., B.S., M.D., Diana Ritchie, M.B., Ch.B., M.D., Julia Pugh, C.I.M.Dip., Claire Gaunt, B.Sc., Una Rea, B.Sc., Jennifer Peterson, B.App.Sc., Claire Davies, B.Sc., Victoria Hiley, B.Sc., Walter Gregory, Ph.D., and Richard Bell, M.B., B.S., for the AZURE Investigators\*

ABSTRACT

**BACKGROUND**  
Data suggest that the adjuvant use of bisphosphonates reduces rates of recurrence and death in patients with early-stage breast cancer. We conducted a study to determine whether treatment with zoledronic acid, in addition to standard adjuvant therapy, would improve disease outcomes in such patients.

**METHODS**  
In this open-label phase 3 study, we randomly assigned 1360 patients to receive standard adjuvant systemic therapy either with or without zoledronic acid. The zoledronic acid was administered every 3 to 4 weeks for 6 doses and then every 3 to 6 months to complete 5 years of treatment. The primary end point of the study was disease-free survival. A second interim analysis revealed that a prespecified boundary for lack of benefit had been crossed.

**RESULTS**  
At a median follow-up of 59 months, there was no significant between-group difference in the primary end point, with a rate of disease-free survival of 77% in each group (adjusted hazard ratio in the zoledronic acid group, 0.96; 95% confidence interval [CI], 0.85 to 1.13;  $P=0.79$ ). Disease recurrence or death occurred in 177 patients in the zoledronic acid group and 175 of those in the control group. The numbers of deaths — 243 in the zoledronic acid group and 276 in the control group — were also similar, resulting in rates of overall survival of 85.4% in the zoledronic acid group and 83.1% in the control group (adjusted hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.72 to 1.01;  $P=0.07$ ). In the zoledronic acid group, there were 17 confirmed cases of osteonecrosis of the jaw (cumulative incidence, 1.1%; 95% CI, 0.6 to 1.7;  $P<0.001$ ) and 9 suspected cases; there were no cases in the control group. Rates of other adverse effects were similar in the two study groups.

**CONCLUSIONS**  
These findings do not support the routine use of zoledronic acid in the adjuvant management of breast cancer. (Funded by Novartis Pharmaceuticals and the National Cancer Research Network; AZURE Current Controlled Trials number, ISRCTN79811382.)

DOI:10.1056/NEJMoa1200005

Los resultados del estudio AZURE difieren de los del ABCSG-12, aunque es de destacar que existen importantes diferencias entre los dos ensayos clínicos en cuanto al tratamiento antitumoral administrado, el estado menopáusico y el pronóstico de las pacientes (más desfavorable para las

mujeres premenopáusicas en el estudio AZURE). Por otro lado, la tasa más elevada de osteonecrosis de mandíbula en el ensayo AZURE puede deberse a la mayor intensidad del tratamiento con ácido zoledrónico en comparación con los estudios ABCSG-12 y Z-FAST.

## Conclusiones

Como **conclusiones**, los resultados del estudio AZURE no apoyan el uso rutinario de ácido zoledrónico como tratamiento adyuvante en mujeres no seleccionadas de cáncer de mama en estadios iniciales. Es necesario aumentar el conocimiento sobre las posibles interacciones entre el ácido zoledrónico y las hormonas. En mujeres postmenopáusicas, los autores concluyen que el uso de bifosfonatos sigue siendo apropiado para

prevenir la pérdida ósea asociada al tratamiento y la osteoporosis, y podría tener efectos beneficiosos en la evolución del cáncer. Sin embargo, el esquema, la duración y el tipo de bifosfonatos todavía no están claramente establecidos. Los estudios randomizados actualmente en marcha aportarán más información sobre este aspecto tan importante de la terapia adyuvante del cáncer de mama.

## Referencias

- <sup>1</sup> Ottewill PD, Mönkkönen H, Jones M, et al. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1167-78.
- <sup>2</sup> Neville-Webbe HL, Coleman RE. Bisphosphonates and RANK ligand inhibitors for the treatment and prevention of metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 2010; 46:1211-22.
- <sup>3</sup> Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
- <sup>4</sup> Woodward EJ, Coleman RE. Prevention and treatment of bone metastases. *Curr Pharm Des* 2010;16:2998-3006.
- <sup>5</sup> Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:2007-11.
- <sup>6</sup> Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006;8:R13.
- <sup>7</sup> Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-91.
- <sup>8</sup> Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, Blomqvist C. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004; 43:650-6.
- <sup>9</sup> Kristensen B, Ejlertsen B, Mouridsen HT, et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47:740-6.
- <sup>10</sup> Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, 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;21:2188-94.