



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Utilización de bifosfonatos en oncología**

**Autores:** Jorge Fernández Fradejas  
Laura Nieto Sampedro  
Carlos de Pablos Martínez

**Tutora:** Mercedes Campo Angora

**Convocatoria:** Junio 2015

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁG.</b>
RESUMEN .....	1
PALABRAS CLAVE .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	2
1.1. Afectación ósea en enfermedades onco-hematológicas .....	2
1.1.1. Etiología .....	2
1.1.2. Tipos .....	2
1.2. Bifosfonatos .....	3
1.2.1. Estructura química .....	3
1.2.2. Mecanismo de acción.....	3
1.2.3. Farmacología.....	4
2. OBJETIVOS .....	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
4. RESULTADOS.....	6
4.1. Bifosfonatos en cáncer de mama (CM) .....	6
4.1.1. Utilización en metástasis óseas de CM .....	6
4.1.2. Efecto antitumoral.....	6
4.1.3. Uso preventivo .....	8
4.1.4. Efecto sinérgico con radioterapia.....	8
4.2. Bifosfonatos en cáncer de próstata (CP).....	8
4.2.1. Utilización en CP con metástasis óseas .....	8
4.2.2. Tratamiento de CP resistente a castración .....	9
4.2.3. Uso en CP sensible a hormonoterapia .....	9
4.2.4. Prevención de metástasis óseas en CP no metastásico .....	10
4.3. Bifosfonatos en cáncer de pulmón.....	10
4.4. Bifosfonatos en otros tumores sólidos .....	11
4.5. Bifosfonatos en mieloma múltiple (MM) .....	11
4.5.1. Terapia de soporte en MM .....	11
4.5.2. Tratamiento antimieloma .....	12
4.6. Bifosfonatos en hipercalcemia de origen tumoral .....	12
4.7 Bifosfonatos como terapia antitumoral .....	13
5. CONCLUSIONES .....	15
6. BIBLIOGRAFÍA .....	16

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La afectación ósea es una complicación común a muchos tipos de cánceres. La aparición de metástasis óseas puede producir otras complicaciones como dolor, fracturas o compresión medular, que contribuyen a una peor calidad de vida del enfermo y a su muerte. Los bifosfonatos (BFs) son un grupo terapéutico que han sido usados durante décadas para tratar diversos problemas óseos relacionados con la actividad de los osteoclastos. **OBJETIVO:** En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica para conocer el uso de estos fármacos en oncología y sus perspectivas de futuro. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se ha realizado una búsqueda de fuentes primarias y terciarias en bases de datos de internet, como PubMed o Google Académico. **RESULTADOS:** Los BFs se emplean en el tratamiento de las complicaciones óseas y/o la prevención de metástasis en cáncer de mama, próstata, pulmón y otros tumores sólidos, así como en mieloma múltiple. Son empleados también en el tratamiento de la hipercalcemia asociada a cáncer y muestran efectos antitumorales per se que contribuyen a un sinergismo con la terapia habitual de éstos cánceres. **CONCLUSIONES:** Aunque son numerosas las evidencias, su uso es incierto. Es un grupo terapéutico que debe ser investigado, pues son aún muchos los aspectos que se desconocen sobre ellos.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Bone affectation is a complication common to many types of cancers. Bone metastases apparition may produce other complications, such as pain, fractures or medular compression, which contribute to patient's quality of life deterioration and death. Bisphosphonates (BPs) are a therapeutical group that had been used for decades to treat diverse bone problems related to osteoclast activity. **OBJECTIVE:** In the present report, a bibliographical research on the use of these drugs in oncology has been done, as well as on its future perspectives. **MATERIAL AND METHODS:** online databases of primary and tertiary sources, like PubMed or Scholar Google, were used in this report. **RESULTS:** BFs are used on bone complications and/or bone metastases prevention treatment in breast, prostate and lung cancer and other solid tumors, as well as multiple myeloma. They are also used on cancer related hypercalcemia treatment and they appear to have intrinsically antitumor effects, which contribute to current anticancer therapy synergy. **CONCLUSION:** Despite of many evidences existance, use of BFs is uncertain. This therapeutical group may be deeply investigated, as many aspects of these drugs are still unknown.

**PALABRAS CLAVE:** Bisphosphonates; oncoly; bone metastasis.

## 1. INTRODUCCIÓN

### **1.1. Afectación ósea en enfermedades onco-hematológicas**

La afectación ósea es una complicación común de diversos tumores sólidos y hematológicos. En el mieloma múltiple, casi todos los pacientes desarrollan metástasis óseas<sup>[1]</sup>. En el caso de los tumores sólidos, la incidencia es variable, desarrollándose principalmente en cáncer de mama y próstata (65-75%), glándula tiroidea (60%), pulmón (40%), vejiga (30-40%) y riñón<sup>[2]</sup>.

La aparición de metástasis óseas está vinculada a diversas complicaciones esqueléticas (CE), incluyendo entre otras, dolor óseo, fracturas patológicas y compresión medular<sup>[1]</sup>. El desarrollo de estas complicaciones afecta notablemente a la calidad de vida del paciente y, en algunos casos, aumentan el riesgo de muerte<sup>[3]</sup>.

#### **1.1.1. Etiología**

Las interacciones establecidas entre las células tumorales, los componentes de la médula ósea y las células óseas provocan la activación de osteoclastos y osteoblastos. Las células tumorales liberan diversos mediadores, entre ellos, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) o el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) que fomentan la activación de osteoclastos y la resorción ósea a través de diversos mecanismos, este proceso permite que las células óseas liberen factores de crecimiento que favorecen el crecimiento tumoral. Por otro lado, las células tumorales pueden liberar factores de crecimiento como los factores de crecimiento fibroblásticos (FGFs) y las proteínas morfogénicas óseas (BMPs) que estimulan la actividad de los osteoblastos, dando lugar a un incremento en la formación de hueso y estimulación de las células tumorales<sup>[4]</sup>.

La activación de los osteoclastos es una característica común en las metástasis osteolíticas y osteoblásticas. Por tanto, el desarrollo de un tipo u otro de lesión depende de la acción de las células tumorales sobre los osteoblastos: su inhibición da lugar a lesiones osteolíticas típicas del mieloma múltiple y del cáncer de mama, mientras que su hiperactivación dará lugar a las lesiones osteoblásticas típicas del cáncer de próstata<sup>[1]</sup>.

#### **1.1.2. Tipos**

Las metástasis óseas pueden ser osteolíticas u osteoblásticas. Sin embargo, es común la coexistencia de ambos tipos de lesiones (metástasis mixtas)<sup>[4]</sup>.

- Metástasis osteolíticas: se deben a la liberación por las células tumorales de agentes osteoclastogénicos que favorecen la diferenciación y actividad de los osteoclastos. Son típicas del mieloma múltiple y del cáncer de mama y causan destrucción ósea<sup>[4]</sup>.
- Metástasis osteoblásticas: son típicas del cáncer de próstata, debiéndose a una estimulación de la actividad de los osteoblastos que da lugar a la formación de hueso en la zona adyacente al tumor. No obstante, hasta un 25% de pacientes de cáncer de mama que sufren metástasis óseas desarrollan lesiones osteoblásticas<sup>[4]</sup>.

## 1.2. Bifosfonatos

### 1.2.1. Estructura química

Los bifosfonatos (BFs) son análogos estables de pirofosfato, formados por dos grupos fosfonato unidos a un átomo de carbono al que se unen dos radicales ( $R_1$  y  $R_2$ )<sup>[5]</sup>. El grupo  $R_1$  determina la afinidad del BF, que es particularmente alta cuando  $R_1$  es un grupo -OH. El grupo  $R_2$  determina la potencia de los BFs y permite clasificarlos en BFs no nitrogenados (menos potentes) y BFs nitrogenados (más potentes). Los BFs que contienen un átomo de N primario dentro de una cadena alquímica son hasta 10-100 veces más potentes que los BFs no nitrogenados; esta potencia aumenta cuando el átomo de N es terciario y es aún mayor si el átomo de N forma parte de un anillo heterocíclico. Además, el grupo  $R_2$  también influye en la afinidad por los cristales de calcio, que es mayor en el caso de los BFs nitrogenados<sup>[5][6]</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de bisfonatos según su estructura química (adaptado de Russel, 2011)**

<u>No nitrogenados</u>	<u>Nitrogenados</u>			
	Alquilaminados	Alquilaminados sustituidos	Heterocíclicos	Con otros ciclos
Medronato(ME)	Pamidronato	Olpadronato	Risedronato	Icandronato (ICA) EB-1053
Oxidronato(OX)	(PAM)	(OLP)	(RIS)	
Etidronato(ETI)	Alendronato	Ibandronato	Zoledronato	
Clodronato(CLO)	(ALE)	(IBA)	(ZOL)	
Tiludronato(TIL)	Neridronato(NER)			

### 1.2.2. Mecanismo de acción

Los BFs tienen una gran afinidad por la hidroxiapatita que les permite depositarse en el hueso por adsorción a su superficie. Así, los BFs se sitúan en la proximidad de los osteoclastos y otros tipos celulares. La acidificación del medio inducida por la resorción ósea permite que los BFs se disocien de la superficie ósea y sean captados por los

osteoclastos mediante endocitosis. La incapacidad de otros tipos de células para acidificar la superficie ósea explica la selectividad de estos fármacos<sup>[7]</sup>.

Captados por los osteoclastos, el mecanismo de acción es diferente en los dos grupos de BFs ya mencionados<sup>[7]</sup>:

- Bifosfonatos no nitrogenados: son profármacos que se transforman en análogos no hidrolizables del ATP que se acumulan en la célula. Estos análogos inhiben la adenina nucleótido translocasa mitocondrial, desencadenando alteraciones del potencial de membrana mitocondrial e inducción de la apoptosis osteoclástica en último término<sup>[7]</sup>.
- Bifosfonatos nitrogenados: inhiben la vía del mevalonato (implicada en la síntesis de colesterol). Su principal diana es el enzima farnesildifosfato (FPP) sintasa. Esto impide la síntesis de lípidos como el farnesildifosfato (FPP) y el geranilgeranildifosfato (GGPP), necesarios para la modificación postraduccional (prenilación) de proteínas de señalización tipo GTPasa que regulan procesos clave para la función de los osteoclastos. Además, la inhibición de la FPP sintasa hace que se acumule el metabolito anterior en la ruta del mevalonato, el isopentenil pirofosfato (IPP), dando lugar a la producción de un nuevo metabolito, el Apppl, capaz de inhibir la adenina nucleótido translocasa mitocondrial e inducir la apoptosis del osteoclasto<sup>[7]</sup>.

El resultado es, en ambos casos, una reducción de la actividad resorptiva de los osteoclastos<sup>[7]</sup>.

### 1.2.3. Farmacología

Los BFs pueden administrarse por vía oral o intravenosa. La biodisponibilidad oral es muy baja (0,7-2,5%), siendo ligeramente mayor en el caso de los BFs no nitrogenados. La absorción es aún menor en presencia de alimentos y calcio, pero mejora cuando el pH gástrico es elevado<sup>[6]</sup>.

En el organismo, un 50% de la dosis es eliminada inalterada en riñón vía filtración glomerular y el 50% se deposita en el hueso<sup>[8]</sup>. Fijados en el hueso, los BFs sólo son liberados durante la subsiguiente resorción ósea, lo que explica su lenta eliminación del organismo. Esto permite una administración intermitente, ya que se mantienen en el hueso a concentraciones activas durante largos periodos de tiempo<sup>[6]</sup>.

En general, los BFs tienen un perfil de seguridad aceptable. Los principales efectos adversos asociados a los BFs orales son molestias gastrointestinales. En los de

administración parenteral destacan la reacción de fase aguda (cuadro febril asociado a la activación de células T- $\gamma$   $\delta$ ) e hipocalcemia en pacientes tratados con ZOL. Menos frecuentes destacan el dolor osteomuscular y el daño renal<sup>[9]</sup>. La osteonecrosis mandibular y la fractura atípica de fémur son efectos adversos asociados a la administración de BFs, sin embargo, se desconocen los mecanismos responsables<sup>[10]</sup>.

Por su capacidad para inhibir la acción de los osteoclastos y el proceso de resorción ósea, los BFs son fármacos de elección para el tratamiento de enfermedades óseas en las que la actividad osteoclástica sea un rasgo patológico relevante. En la actualidad, los BFs son utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, en la enfermedad ósea de Paget, en las metástasis óseas y en la hipercalcemia inducida por tumores<sup>[5]</sup>.

## 2. OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica para analizar la utilización de los bifosfonatos en los pacientes oncológicos; así como describir los avances más actuales y las perspectivas de futuro a corto y medio plazo.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de la revisión bibliográfica del presente trabajo se consultaron fuentes primarias, secundarias y terciarias.

La principal herramienta empleada para la búsqueda de información más actualizada fue la base de datos Medline, en la cual se buscaron artículos y otras publicaciones de los años 2010 a 2015. Para ello se empleó la herramienta PubMed, realizando una búsqueda inicial por lenguaje libre mediante la introducción, por un lado, de los descriptores correspondientes tanto al nombre genérico del grupo de fármacos *bisphosphonates* (bifosfonatos) como a cada uno de los medicamentos, tales como *zolendronic acid* (ácido zolendrónico) o *ibandronic acid* (ácido ibandrónico), así como el de sus bases conjugadas *zolendronate* (zolendronato) o *ibandronate* (ibandronato), y por el otro, el descriptor *oncology* (oncología). Esta herramienta realizaba como asociación para la búsqueda el operador booleano AND. Los mismos descriptores fueron empleados en el buscador para artículos académicos de la plataforma Google (*Scholar Google*).

Por otro lado, se consultaron las fichas técnicas de los siguientes medicamentos: ácido alendrónico, ácido clodrónico, ácido ibandrónico, ácido pamidrónico, ácido risendrónico y

ácido zoledrónico a través de la página web de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Bifosfonatos en cáncer de mama (CM)

#### 4.1.1. Utilización en metástasis óseas secundarias al CM

Los primeros estudios realizados comparaban PAM frente a un placebo, concluyendo todos ellos con resultados positivos. Se aumentaba el tiempo transcurrido hasta necesitar sesiones de radioterapia y se disminuía el número de CE desarrolladas en las mujeres tratadas con el fármaco<sup>[2]</sup>. Ante estos resultados, en EEUU se decidió aprobar el uso de IBA, PAM y ZOL para el tratamiento de metástasis óseas en cáncer de mama; a pesar de no haberse obtenido ningún beneficio en la supervivencia global. Sin embargo, un análisis de varios ensayos clínicos en fase III con ZOL, demostró que aquellos pacientes con unos elevados niveles de NTX (marcador de la resorción ósea) sometidos a tres meses de tratamiento, mostraban una supervivencia media nueve meses mayor<sup>[11]</sup>.

La duración ideal del tratamiento no está definida. Basándonos en la probabilidad de que los beneficios proporcionados por los BFs se mantengan a lo largo de dos años, siendo incluso superiores en el segundo, la directrices recomiendan que el tratamiento continúe siempre y cuando sea bien tolerado o hasta que se observe un empeoramiento del paciente a nivel funcional<sup>[12]</sup>.

Un estudio reciente ha puesto de manifiesto la superioridad de denosumab (anticuerpo monoclonal anti-RANKL) en comparación con ZOL al disminuir el riesgo de sufrir CE<sup>[2]</sup>. Sin embargo, no se obtuvieron mejores resultados en cuanto a supervivencia global o progreso de la enfermedad<sup>[12]</sup>.

#### 4.1.2. Efecto antitumoral

Los BFs pueden limitar la invasión de la médula ósea por células cancerosas y limitar su supervivencia, actuando sobre el microambiente de la médula ósea que es propicio para dicha colonización. En ensayos preclínicos se han demostrado efectos sobre células cancerosas tales como: sinergismo con quimioterapia, inhibición de la proliferación, invasión, adhesión y migración, y reducción de la viabilidad o inducción de la apoptosis. Algunos de estos efectos han quedados demostrados en ensayos clínicos posteriores. En



ellos se han combinado las terapias antineoplásicas habituales con BFs, mostrando un aumento en el porcentaje de células que han sufrido apoptosis<sup>[2]</sup>.

El primero de los ensayos realizados fue el ABCSG-12, donde 1.803 mujeres premenopáusicas y con cáncer de mama (estadio I-II) fueron distribuidas al azar para recibir un tratamiento con anastrozol o tamoxifeno (terapia hormonal) con/sin ZOL. Los resultados mostraron que la terapia combinada durante 3 años redujo en un 36% el riesgo de progresión de la enfermedad, así como se produjo una mejora global de la supervivencia a los 76 meses del seguimiento<sup>[11]</sup>.

Los ensayos ZO-FAST y Z-FAST incluyeron a mujeres menopáusicas a las que se les administró de forma aleatoria ZOL, ya fuese de manera inmediata o tardía (tras sufrir una rotura), junto con letrozol. En ZO-FAST se obtuvo una reducción del 34% en la progresión de la enfermedad a los 60 meses de seguimiento tras la administración de ZOL inmediato a 1.065 mujeres durante 36 meses. En Z-FAST también se redujo el riesgo de progreso pero con una diferencia poco significativa respecto al grupo de ZOL tardío. Aún así, todos estos resultados en conjunto avalan la idea de que ZOL mejora la supervivencia en cáncer de mama temprano<sup>[11]</sup>.

En el ensayo AZURE participaron 3.360 mujeres pre y post-menopáusicas con cáncer de mama (estadio II-III) a las que se les trataba o con terapia estándar o con ésta más ZOL; sólo las mujeres post-menopáusicas por más de 5 años lograron una disminución del 25% en el riesgo de progresión de la enfermedad. Este hecho fue constatado también por el estudio NSABP-B34; en él se utilizó CLO como terapia adyuvante en mujeres con estadio I-III, observándose una reducción en la progresión de la enfermedad en el caso de las mujeres post-menopáusicas<sup>[2]</sup>.

En definitiva, todos los ensayos llegan a la misma conclusión. Tanto ZOL como CLO pueden llegar a prevenir recidivas del cáncer siempre y cuando exista un ambiente pobre en estrógenos, característico de las mujeres menopáusicas. De esta forma queda entonces evidenciado el potencial efecto antitumoral de los BFs<sup>[13]</sup>.

A pesar del gran número de estudios realizados, aún son muchas las dudas existentes en relación al uso de los BFs en mujeres con cáncer de mama que se encuentren en un estadio temprano de la enfermedad. El momento de inicio del tratamiento, la duración, el fármaco óptimo para cada situación y la dosificación del mismo, son todavía preguntas faltas de respuesta para garantizar el beneficio de los pacientes. De esta forma, también existen

dudas en torno al uso de denosumab, a priori considerado un tratamiento más eficaz debido al aumento del tiempo transcurrido hasta la primera CE y a pesar de no mejorar la supervivencia. Sin embargo, no está claro su potencial efecto antitumoral ni si éste se ve afectado por el estado menopáusico del paciente, al igual que ocurre con los BFs<sup>[14]</sup>.

#### **4.1.3. Uso preventivo**

Los BFs tienen un papel importante en la prevención de ciertos efectos que los tratamientos antineoplásicos ocasionan sobre la salud ósea. Puesto que la supervivencia de los pacientes es cada vez mayor, es importante seguir los tratamientos y sus consiguientes alteraciones endocrinas, con el fin de minimizarlas, situación en la que este grupo de fármacos puede realizar una gran función. Se ha visto que las mujeres menopáusicas que reciben anastrozol como parte de la terapia, presentan mayor riesgo de sufrir osteoporosis o fracturas óseas, hecho que podía verse contrarrestado al añadir a la terapia RIS puesto que aumenta la densidad ósea. Así mismo, ALE ha demostrado reducir la posibilidad de contraer un cáncer primario en la mama contralateral en aquellas mujeres con receptores positivos de estrógenos<sup>[2]</sup>.

#### **4.1.4. Efecto sinérgico con radioterapia**

Se han realizado estudios con el fin conocer las ventajas que aporta la adición de los BFs a la radioterapia. Se tomó como población a enfermos de cáncer de mama con metástasis óseas, observándose en ellos ventajas tales como: aumento de la densidad ósea (83.1% a los 10 meses), reducción de la escala de dolor (de 5,1 a 0,8 a los 3 meses) y del consumo de analgésicos opioides y, en definitiva, una mejora en la calidad de vida. El efecto aditivo desemboca en una estabilidad del hueso a nivel de su micro-estructura que mejora su resistencia mecánica. Sin embargo no se obtuvieron grandes diferencias, entre ambos grupos, respecto al tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera CE<sup>[2]</sup>.

### **4.2. Uso en cáncer de próstata (CP)**

#### **4.2.1. Utilización CP con metástasis óseas**

Dos son los BFs que, por vía intravenosa, han sido aprobados para el tratamiento del cáncer por la FDA. Por un lado, PAM, que fue aprobado en 1995 para la prevención de las CE en MM y en metástasis por cáncer de mama, y por otro, ZOL que fue aprobado en 2002 además para los casos de cáncer de próstata y pulmón<sup>[15]</sup>. En casos de cáncer de próstata

resistente a la castración (CRPC) se ha demostrado que ZOL previene la aparición de CE, pero no es así en casos sensibles al tratamiento hormonal o sin metástasis<sup>[15][16]</sup>.

#### 4.2.2. Tratamiento de CP resistente a castración

ZOL es el tratamiento estándar en la prevención de CE en cáncer de próstata resistente a la terapia hormonal (CPRC). Otros bifosfonatos como CLO y PAM no han demostrado reducir las CE<sup>[15]</sup>.

En el estudio Zometa 039, se escogieron 643 pacientes con CRPC sin síntomas de metástasis ósea o con mínimos indicios de la misma. Todos recibieron la terapia de deprivación androgénica (ADT) y recibieron aleatoriamente ZOL (4 u 8 mg cada 3 semanas durante 15 meses) o placebo. La aparición de alguna CE suponía la salida del estudio<sup>[15][17]</sup>.

Como resultado, los sujetos que recibieron ZOL experimentaron menos CE que los que recibieron placebo (33,2% frente al 44,2%,  $P=0,02$ ) y el tiempo medio de aparición de estos eventos se extendió de 321 a 488 días ( $P=0,009$ ). La supervivencia global no fue significativamente mayor (aunque el estudio no fue diseñado para evaluar dicha supervivencia)<sup>[15][17]</sup>. A partir de los resultados de este estudio, ZOL fue aprobado para tratar las metástasis en cáncer de próstata en dosis de 4 mg IV cada 3-4 semanas<sup>[17]</sup>.

PAM no resulto efectivo en el estudio CGP032/INT05, en el que 350 individuos sintomáticos recibieron dosis de 90 mg cada 3 semanas durante 27 semanas y placebo de forma aleatoria. No se observaron diferencias significativas en el uso analgésico o en la prevención de CE<sup>[15][17]</sup>.

A su vez, CLO también fue evaluado en el NCIC CTG Pr.06 en 209 individuos tratados con mitoxantrona y prednisona que recibieron de manera aleatoria 1.500 mg de CLO cada 3 semanas y placebo. No se observó ninguna diferencia significativa en la respuesta paliativa, la supervivencia sin progresión de la enfermedad, la supervivencia global y la calidad de vida total<sup>[15][17]</sup>.

Denosumab, parece demostrar una mayor eficacia frente a la prevención de CE, pero no así en la supervivencia global, como demostró el Denosumab protocol 20050103<sup>[17]</sup>.

#### 4.2.3. Uso en CP sensible a la hormonoterapia

El uso de BFs en estos casos ha sido menos estudiado. CLO sódico vía oral fue evaluado en combinación con la ADT en el estudio MRC Pr05, un ensayo de doble ciego aleatorizado

con 311 pacientes que recibieron 2.080 mg diarios o placebo durante 3 años. No se encontraron beneficios significativos en la supervivencia libre de síntomas de enfermedad ósea ni en la supervivencia global<sup>[15][17][18]</sup>. Sin embargo, la supervivencia global a largo plazo fue significativamente mayor en el grupo que recibió CLO<sup>[15]</sup>.

Un estudio más reciente ha evaluado el uso de ZOL en estos tipos de cáncer de próstata. El CALGB/CTSU 90202 ha tomado a 680 sujetos con CP sensible a la ADT y con metástasis a los que les ha administrado de manera aleatoria 4mg ZOL IV cada 4 semanas o placebo<sup>[15][17][18]</sup>. Los resultados obtenidos no han encontrado asociación entre el uso de este bifosfonato y la prevención de la aparición de CE. La supervivencia global y el ratio de efectos secundarios fueron similares entre los grupos que recibieron ZOL y placebo<sup>[18]</sup>.

#### **4.2.4. Prevención de la metástasis óseas en CP no metastásico**

Los BFs no han demostrado tener eficacia en la prevención de las metástasis en cáncer de próstata. El uso del CLO fue evaluado en el estudio MRC Pr04 en el que no se observó una menor incidencia de la metástasis en el grupo que recibió este fármaco, como tampoco se observó alguna diferencia en la supervivencia global. En el ensayo Zometa 704 evaluó la eficacia del ZOL con resultados similares al anterior<sup>[15][17]</sup>. Recientemente, se han revelado los resultados del estudio ZEUS (Zometa European Study), que evaluaba la eficacia del ZOL en dosis IV de 4 mg cada 3 meses durante 4 años en algo más de 1.400 pacientes con cáncer de próstata. Este estudio ha vuelto a evidenciar la ineficacia de este BF en la prevención de las metástasis ósea en este cáncer<sup>[19][20]</sup>.

#### **4.3. Bifosfonatos en cáncer de pulmón**

Los BFs, y particularmente ZOL, han demostrado eficacia en la prevención de CE en carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). En un ensayo doble ciego con 733 pacientes con tumores sólidos (siendo 224 pacientes de CPNM y 36 de CPM) se evaluó la eficacia de ZOL en infusiones de 4 mg en 15 minutos cada 3 semanas en la prevención de CE. En los pacientes que recibieron el fármaco, se redujo en un 31% la aparición de estos eventos frente al grupo placebo, con un retraso medio de más de 80 días en la aparición del primer evento (P=0,009). Esta reducción en la aparición de CE puede mejorar significativamente la calidad de vida de estos pacientes y reducir los costes sanitarios<sup>[2][21][22]</sup>.

Por otro lado, ZOL parece tener efectos antitumorales en CPNM. En estudios preclínicos, este BF ha demostrado reducir los niveles de VEGF (factor de crecimiento vascular

endotelial) con una correlación directa con la respuesta clínica. Además, ha demostrado tener actividad sinérgica con otros antitumorales, con el cisplatino o el genitininib<sup>[22]</sup>.

#### **4.4. Bifosfonatos en otros tumores sólidos**

Se ha evaluado el uso de ZOL en cáncer de riñón con nódulos linfáticos, que suele ir acompañado de metástasis ósea. Se ha demostrado una reducción del riesgo de complicaciones óseas, la incidencia de la metástasis y el desarrollo de la primera CE en el primer año frente al placebo. También se han obtenido resultados positivos en carcinoma renal, cáncer de tiroides y cáncer de vejiga urinaria. Por otro lado, IBA ha dado resultados satisfactorios en cáncer colorectal metastásico<sup>[2]</sup>.

#### **4.5. Bifosfonatos en mieloma múltiple (MM)**

##### **4.5.1. Terapia de soporte en MM**

Los BFs están indicados en MM con lesiones osteolíticas, fracturas patológicas e hipercalcemia y también en casos de osteopenia u osteoporosis grave. Se pueden usar también en caso de lesiones no observadas por radiología pero si con resonancia magnética o tomografía computarizada. Sin embargo, no están indicados en gammapatía monoclonal de significado incierto ni en mieloma asintomático<sup>[23]</sup>.

Para el control de la hipercalcemia se emplean CLO, ZOL y PAM, pero es ZOL el que muestra mejores resultados y CLO el que peores. Estos tres BFs son los únicos aprobados para esta indicación en Europa. También se emplean en el control del dolor óseo asociado a la afectación ósea en pacientes con MM. En este caso se asocian a analgésicos según las recomendaciones de la OMS<sup>[23]</sup>.

PAM y ZOL se administran en infusión IV en hospitalización ambulatoria una vez cada 4±1 semanas y CLO por vía oral 4 veces al día. En general se prefiere la administración IV ya que al requerir ser administrada de manera ambulatoria facilita el cumplimiento y la monitorización<sup>[23]</sup>.

El tratamiento suele durar unos 2 años, aunque existen evidencias para tratamientos de menor duración. Además está indicado reiniciar el tratamiento en el caso que un paciente presente una recaída en la enfermedad ósea<sup>[23]</sup>.

#### 4.5.2. Tratamiento antimieloma

El uso de BFs por sus propiedades antitumorales en MM no está establecido, aunque existen numerosas evidencias que demuestran tal actividad. En los primeros ensayos clínicos en los que se usaron BFs para prevenir eventos óseos no se observaron efectos antimieloma. CLO demostró una prolongación significativa en la tasa de supervivencia, así como PAM. En otro ensayo también se usó ZOL junto a la quimioterapia convencional, aumentando la supervivencia a 5 años con respecto a la quimioterapia sola<sup>[2][24]</sup>.

Hasta la fecha el ensayo más importante llevado a cabo en este sentido es el *MRC Myeloma IX*. Este ensayo fue llevado a cabo por el *Medical Research Council* de Londres en 120 centros de Reino Unido y buscaba comparar la eficacia relativa y la seguridad de ZOL frente a CLO. Se emplearon dosis de 4mg en infusión mensual y 1.600 mg por vía oral respectivamente<sup>[24][25]</sup>. De los 1.960 individuos que participaron en el estudio, 981 recibieron ZOL y 979 CLO. El seguimiento medio fue de 3,7 años y el tratamiento duró una media de un año para los individuos de ambos grupos. Aproximadamente el 60% estaban en tratamiento hasta la progresión de la enfermedad y en torno al 12% continuaban en tratamiento en el momento que se cesó en la recopilación de datos<sup>[24][25]</sup>. Todos los pacientes eran mayores de 18 años y habían sido diagnosticados de MM por primera vez<sup>[2][25]</sup>. En conclusión, ZOL redujo sustancialmente la morbilidad ósea, y aumento el tiempo libre de enfermedad y la tasa de supervivencia frente a ZOL. Estos resultados fueron asociados a la reducción de las CE, pero también a la actividad de los BFs frente al mieloma<sup>[2][25]</sup>.

Por último, los BFs han demostrado tener actividad sinérgica con agentes usados en la terapia antimieloma, tales como la dexametasona, la talidomida o el bortezomib<sup>[24][26]</sup>.

#### 4.6. Bifosfonatos en hipercalcemia de origen tumoral

La hipercalcemia es la urgencia metabólica más frecuente en pacientes con cáncer<sup>[27]</sup>. Esta complicación tiene un mal pronóstico, pues hasta un 50% de los pacientes oncológicos hospitalizados que sufren hipercalcemia fallecen en los 30 días subsiguientes<sup>[28]</sup>.

Los BFs de alta potencia, vía IV (ZOL, PAM e IBA) son efectivos en el tratamiento de la hipercalcemia de origen tumoral en ensayos clínicos aleatorizados. Así, PAM es capaz de hacer que los pacientes alcancen la normocalcemia en un 40%, 61% y 100% de los casos tras la administración de 30, 60 y 90 mg respectivamente. Su eficacia depende del nivel de calcemia, del mecanismo responsable de la hipercalcemia (la efectividad es superior en la

hipercalcemia inducida por metástasis óseas) y, en el caso de la hipercalcemia humoral, de los niveles de PTHrP<sup>[29]</sup>.

ZOL tiene una potencia superior a PAM. El análisis de dos ensayos clínicos paralelos aleatorizados evaluó la eficacia de 4 u 8 mg de ZOL frente a 90 mg de PAM. En ambos casos, ZOL demostró ser superior a PAM: 10 días después del tratamiento, los niveles de calcio se habían normalizado en un 88%, 87% y 70% de los pacientes respectivamente. Además, el tiempo medio de respuesta completa fue de 32, 43 y 18 días respectivamente<sup>[29]</sup>.

IBA también es eficaz en el tratamiento de la hipercalcemia: dosis de 2, 4 y 6mg consiguen tasas de éxito del 50%, 76% y 77% respectivamente; además, la duración de la respuesta es superior a la obtenida con PAM<sup>[29]</sup>. Adicionalmente, se ha demostrado que una sola infusión de 2 ó 4 mg de IBA es equivalente a PAM (15, 30, 60 ó 90mg) reduciendo los niveles de calcio cuatro días después de la administración (76,5% en el caso de IBA y 75,8% en el caso de PAM). No obstante, el uso de IBA en el tratamiento de la hipercalcemia de origen tumoral no está autorizado<sup>[30]</sup>.

#### **4.7. Bifosfonatos como terapia antitumoral**

Los bifosfonatos, como inhibidores de la osteolisis, pueden limitar la invasión de la médula ósea por parte de cualquier célula cancerosa inactiva y limitar su supervivencia, actuando sobre el microambiente de la médula ósea que es propicio para dicha colonización. En ensayos preclínicos se han demostrado efectos sobre células cancerosas tales como: sinergismo con quimioterapia, inhibición de la proliferación, invasión, adhesión y migración, y reducción de la viabilidad o inducción de la apoptosis<sup>[2]</sup>.

Esta actividad de los BFs puede ser explicada por diversos mecanismos:

- **Inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos:** los BFs nitrogenados reducen la carga tumoral esquelética, como demuestran estudios realizados en ratones para metástasis secundarias a distintos tumores sólidos, y es atribuido a su actividad antiresortiva<sup>[31]</sup>. Dicha actividad es llevada a cabo mediante la inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos<sup>[32]</sup>. El hueso es una fuente de diversos factores de crecimiento (tales como factores de crecimiento transformantes  $\beta$  o insulínicos) que son liberados durante la resorción ósea. Ya que dichos factores son necesarios para el crecimiento tumoral, la inhibición de la resorción por parte de los BFs nitrogenados puede indirectamente producir una inhibición de dicho crecimiento<sup>[11]</sup>.

- Inhibición de células cancerosas: en estudios *in vitro* se ha descubierto que los BFs (en especial los nitrogenados) pueden inhibir la adhesión celular, migración, invasión y proliferación de células tumorales e inducir su apoptosis cuando son usados individualmente o en combinación con quimioterápicos<sup>[31]</sup>. Por otro lado, se ha evidenciado en estudios *in vivo* con diversos animales que ciertos BFs nitrogenados pueden inhibir el crecimiento de tumores de tejidos blandos y metástasis viscerales. Algunos de los mecanismos por los que se pueda demostrar actividad antitumoral directa se asocian con mecanismos de muerte celular programada<sup>[11]</sup>. Sin embargo, para la mayoría de estos estudios se emplearon dosis muy altas de BFs que son incompatibles con la dosificación aprobada para pacientes con metástasis<sup>[11][31]</sup>.
- Inhibición de la angiogénesis asociada a tumores: se han observado propiedades antiangiogénicas de varios BFs nitrogenados (en especial ZOL) *tanto in vivo* como *in vitro* en diferentes modelos de cáncer animal. Esto puede sugerir que podrían interferir en la vascularización del nicho premetastásico, obteniéndose así un efecto antitumoral indirecto<sup>[11]</sup>.
- Desestabilización del microambiente de la médula ósea: la médula ósea es un lugar adecuado para el establecimiento de DTCs, haciéndoles resistentes al tratamiento. Se cree que el uso de BFs en los primeros estadios de un proceso neoplásico puede alterar los niveles de factores de crecimiento y otros moduladores que hacen de la médula ósea un lugar menos acogedor para estas células<sup>[11]</sup>.
- Inhibición del reclutamiento de TAMs a tumores: en modelos animales se ha visto una reducción en macrófagos asociados a tumores (TAMs en inglés) de la serie CD11b+ infiltrados en estos tumores<sup>[11]</sup>. Además se ha observado una reversión de este grupo de macrófagos de fenotipo protumoral M1 a tumoricida M2<sup>[33]</sup>. Se cree por tanto que los BFs nitrogenados pueden bloquear el reclutamiento de los CD11b+ en el nicho premetastásico<sup>[11]</sup>.
- Estimulación de la toxicidad de las células T- $\gamma\delta$ : son células con actividad antitumoral, cuya estimulación se produce como consecuencia de la acumulación de IPP<sup>[31]</sup>. Recientemente se ha descubierto que también son capaces de aumentar la expresión de receptores ICAM-I en éstas células inmunes, estimulando el reconocimiento de tumores en mama con receptores estrogénicos<sup>[34]</sup>.



En la tabla 2 se puede observar un resumen de los resultados obtenidos.

**Tabla 2. Utilidad de los bifosfonatos en oncología clínica (elaboración propia)**

	<u>PAM</u>	<u>CLO</u>	<u>ZOL</u>	<u>IBA</u>	<u>RIS</u>	<u>ALE</u>
<b><u>Hipercalcemia asociada a cáncer</u></b>	*	*	*	*		+
<b><u>Tratamiento metástasis ósea</u></b>						
Cáncer de mama	x		x	x		
Cáncer de próstata		x	x			
Cáncer de pulmón			x			
Cáncer renal			x			
Cáncer de tiroides			x			
Cáncer de vejiga			x			
Cáncer colorectal				x		
Mieloma múltiple	*	x	x			
<b><u>Sinergismo con terapia antineoplásica</u></b>						
Quimioterapia		x	x	x		
Hormonoterapia		x	x			
Terapia con radionucleidos			x			
Radioterapia	x		x	x		
<b><u>Reducción de osteopenia por terapia antineoplásica</u></b>						
Cáncer de mama y próstata	x	x	x		x	x
<b><u>Aumento de la supervivencia en metástasis ósea</u></b>						
Cáncer de próstata		x				
Cáncer de pulmón			x			
Mieloma múltiple	x	x	x			

- X: Tolia M, Zygogianni A, Kouvaris JR, Meristoudis C, Margari N, Karakitsos P, et al. The key role of bisphosphonates in the supportive care of cancer patients. *Anticancer Res* 2014;34:23–37.

- \*: Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing Clinical Benefits of Bisphosphonates in Cancer Patients with Bone Metastases. *The Oncologist*. 2010;15(11):1147-1158. doi:10.1634/theoncologist.2007-0245.

- +: García-Sanz R, Alegre A, Capote FJ, Hernández JM, Rosiñol L, De la Rubia J, et al. Utilización de bifosfonatos en pacientes con mieloma múltiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa Español de Tratamientos en Hematología. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134:268-78.

## 5. CONCLUSIONES

1. Los bifosfonatos (BFs), y en especial el ácido zoledrónico, se utilizan en la **prevención de las metástasis óseas y sus posibles complicaciones**, en cáncer de mama, próstata, pulmón, renal, tiroides, vejiga, colorectal y mieloma múltiple. Además, en el caso del cáncer de próstata, pulmón y mieloma múltiple **mejoran la supervivencia global**.

2. También se usan como la **terapia de soporte algunos tipos de cánceres** debido al sinergismo con terapias antineoplásicas habituales (quimioterapia o radioterapia) aumenta el número de células cancerosas que sufren apoptosis y con ello proporciona un mayor control del tumor, especialmente en el caso del mieloma múltiple. Además, reducen la osteopenia asociada a los cánceres de mama y próstata; y se usan para tratar la hipercalcemia asociada a ciertas neoplasias.

3. El **ácido zoledrónico es el bifosfonato más potente**, seguido por el minodrato, el risedronato, el ibadronato, el aledronato y, por último, el pamidronato.

4. **Debido a sus efectos secundarios, muchos de los pacientes interrumpen o discontinúan el tratamiento** en los primeros 12 meses, lo cual tiene un gran impacto en la eficacia.

5. **El uso de los BFs debería ser siempre evaluado en la terapia de cánceres con marcada afectación ósea**, incluso si no existiera dolor, ya que en los primeros estadios de la enfermedad, se sabe que pueden contribuir al mantenimiento de la salud ósea. Y, en estadios más avanzados, pueden suponer una mejora, debido al sinergismo con los fármacos habituales.

6. **Queda mucho por investigar en el campo de los BFs**. Se desconocen aún muchos mecanismos de acción que contribuyen a su uso terapéutico y a la aparición de efectos adversos. También deben estudiarse sus aplicaciones en otros tipos de cáncer u otras enfermedades. Incluso se podría explorar su uso en otros campos, como es el caso del diagnóstico de metástasis y otras lesiones óseas usando una técnica que combina el Tecnecio 99 con BFs para escáneres de esqueleto.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Vallet S, Smith MR, Raje N. Novel bone-targeted strategies in oncology. Clin Cancer Res. 2010; 16(16):4084-93.

2. Tolia M, Zygogianni A, Kouvaris JR, Meristoudis C, Margari N, Karakitsos P et al. The key role of bisphosphonates in the supportive care of cancer patients. Anticancer Res. 2014; 31(1):23-37.

3. Verron E, Schmid-Antomarchi H, Pascal-Mousselard H, Schmid-Alliana A, Scimeca JC,

Boular JM. Therapeutic strategies for treating osteolytic bone metastases. Drug Discov Today. 2014; 19(9):1419-26.

4. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, Griffin RJ. Bone metastases: mechanisms and therapeutic opportunities. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7(4):208-18.

5. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone. 2011; 49(1):2-19.

6. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49(1):42-49.
7. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49(1):34-41.
8. Giger EV, Castagner B, Leroux JC. Biomedical applications of bisphosphonates. *J Control Release*. 2013; 167(2):175-88.
9. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Adverse effects of bisphosphonates. *Rumatol Clin*. 2011; 7(3):189-97.
10. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *J Transl Med*. 2013; 11:303.
11. Clézardin P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *BoneKey Reports*. 2013; 2(267).
12. Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing Clinical Benefits of Bisphosphonates in Cancer Patients. *Oncologist*. 2010; 15(11):1147-58
13. Ottewill PD, Wang N, Brown HK, Reeves KJ, Fowles CA, Croucher PI et al. Zoledronic acid has differential anti-tumour activity in the pre-and post-menopausal bone microenvironment in vivo. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11):2922-32.
14. Morikawa A, Van Poznak C. Osteoclast Inhibitors: A Multifaceted Tool in the Management of Breast Cancer. *Oncology* [Internet]. 2015 [citado 15 Mayo 2015]; 29(1):39-42. Disponible en: [http://www.cancernetwork.com/oncology-](http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/osteoclast-inhibitors-multifaceted-tool-management-breast-cancer#sthash.tYBELj4J.dpuf)
15. Saylor PJ, Smith MR. Bone health and prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2010; 13(1): 20-27.
16. Saad F, Eastham J. Zoledronic acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer. *Urology*. 2010; 76(5): 1175-81.
17. Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone*. 2011; 48(1):88-95.
18. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (Alliance). *Journal of Oncology*. 2014; 32(11): 1143-1551.
19. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, Gomez Veiga F, Delaere K, Miller K et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol*. 2015; 67(3):482-491.
20. Tombal B. Zometa European Study (ZEUS): another failed crusade for the holy grail of prostate cancer bone metastases prevention? *Eur Urol*. 2015; 67(3): 492-4.
21. Langer C, Hirsh V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer*. 2010; 67(1):4-11.

22. Mahtani R, Khan R, Jahanzeb M. The potential application of zoledronic acid as anticancer therapy in patients with non-small-cells lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2011; 12(1):26-32.
23. García-Sanz R, Alegre A, Capote FJ, Hernández JM, Rosiñol L, de la Rubia J et al. Utilización de bisfosfonatos en pacientes con mieloma múltiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa Español de Tratamientos en Hematología. *Medicina Clínica*. 2010; 134(6): 268–278.
24. Morgan GJ. Can bisphosphonates improve outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77(Suppl 1): S24-30.
25. Morgan GF, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9757):744-751.
26. Suzuki K. Current therapeutic strategy for multiple mieloma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(2): 116-24.
27. Namendys Silva Sa, Hernández-Garay M, García-Guillén FJ, Correa-García P, Herrera Gómez A, Meneses-García A. Metabolic emergencies in critically ill cancer patients. *Nutr Hosp*. 2013; 28(6):1851-9.
28. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(5):287-314.
29. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(10):1722-9.
30. Loftus LS, Edwards-Bennett S, Sokol GH. Systemic therapy for bone metastases. *Cancer Control*. 2012; 19(2):145-53.
31. Clézardin P. Bisphosphonates' antitumor activity: An unravelled side of a multifaceted drug class. *Bone*. 2011; 48(1):71-9.
32. Fournier PG, Stresing V, Ebetino FH, Clézardin P. How do bisphosphonates inhibit bone metastasis in vivo? *Neoplasia*. 2010; 12(7):571-8.
33. Rogers TL, Hoken I. Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates. *J Transl Med*. 2011; 9: 177.
34. Benzaïd I, Mönkkönen H, Bonnelye E, Mönkkönen J, Clézardin P. In Vivo Phosphoantigen Levels in Bisphosphonate-Treated Human Breast Tumors Trigger Vg9Vd2 T-cell Antitumor Cytotoxicity through ICAM-1 Engagement. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(22):6249-6259.