

Prevención con denosumab de la pérdida de masa ósea debida al tratamiento con inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama receptor estrogénico en estadio inicial.

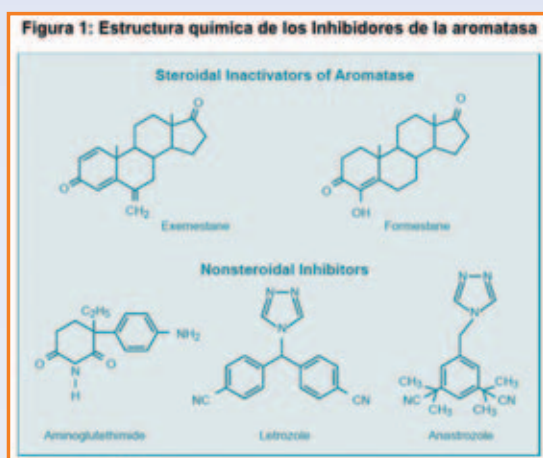
Cohorte B-ABLE

Xavier Nogués^{1,2}, Marta Pineda-Moncusí¹, Isabel Aymar^{1,2}, Ignasi Tusquets³, Guillem Casamayor², Maria Martínez³, Tamara Martos³, Adolfo Díez-Pérez^{1,2}, Natalia García-Giralt¹, Sonia Servitja³

1. IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Barcelona (España). 2. Departamento de Medicina Interna, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (España). 3. Departamento de Oncología Médica, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, (España).

Introducción

Los inhibidores de aromatasa (IA) (figura 1) son el tratamiento adyuvante recomendado para el cáncer de mama con receptores estrogénicos (RE) positivos en estadio inicial. Han logrado un aumento significativo de la supervivencia en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE (1). Sin embargo, los IA producen una pérdida ósea, aumentando el riesgo de fracturas. Los antiresortivos, bisfosfonatos (BF) o denosumab (Dmab) están indicados para minimizar este riesgo (2). Se describe la evolución de la masa ósea en pacientes con Dmab.



Pacientes y métodos

La cohorte B-ABLE es un estudio prospectivo, de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama con RE, en tratamiento con IA (3-7). Todas las pacientes reciben calcio y vitamina D de forma rutinaria. Previo a IA se realiza una densitometría HOLOGIC QDR 4500 SL de columna lumbar (DMO-CL), cuello femoral (DMO-CF) y cadera total (DMO-CT). Las pacientes con osteoporosis o con un T score $\leq -2,0$ y dos factores de riesgo se les prescribió BF orales o Dmab en caso de intolerancia o falta de adherencia o contraindicación (figura 2).

El estudio también incluyó análisis de marcadores de remodelado óseo, en concreto, C-telopéptido (Ctx) que se analizó mediante inmunoensayo (ECLIA) de Roche para el autoanalizador MODULAR ANALYTICS E170 (Roche) El CV intraserie del análisis es de 2.5% y el interserie de 4.1%.

Se ha realizado una ANOVA para medidas repetidas entre las DMO basales y anuales en las pacientes con Dmab.



Resultados

El estudio B-ABLE ha incluido 864 pacientes desde Nov 2011 a Abril 2018., 53 pacientes han iniciado tratamiento con Dmab, 5 habían recibido tamoxifeno previamente y 13 han finalizado los 5 años de tratamiento con IA

Edad media 63,3 \pm 6,6. La ingesta de calcio era de 791 \pm 293 mg/ día. Siete tenían antecedente de fractura por fragilidad. Ocho pacientes fueron retiradas del estudio, 4 por decisión personal, 2 por recidiva tumoral, 1 por segunda neoplasia y 1 por enfermedad concomitante no neoplásica.

En la tabla se muestran la evolución de los valores absolutos de la DMO en las diferentes localizaciones. La masa ósea se incrementó respecto la medición basal un 3,64%, 1,4%, 0,5% al año, 5,3%, 6,4%, 5,6% a los 2 años, 7,1%, 6,6%, 7,1% a los 3 años, 10,5%, 6,3%, 6,4% a los 4 años y 10,41%, 3,4%, 4,3% a los 5 años, en CL, CF y CT respectivamente.

El marcador de resorción C-telopéptido (Ctx) descendió de forma significativa durante el todo el tratamiento. A los tres meses de iniciado el tratamiento antiresortivo los valores de Ctx pasaron de 0,493 \pm 0,20 a 0,083 \pm 0,05 (media \pm DE) p= 0,0001 y al año 0,198 \pm 0,21 p<0,0001

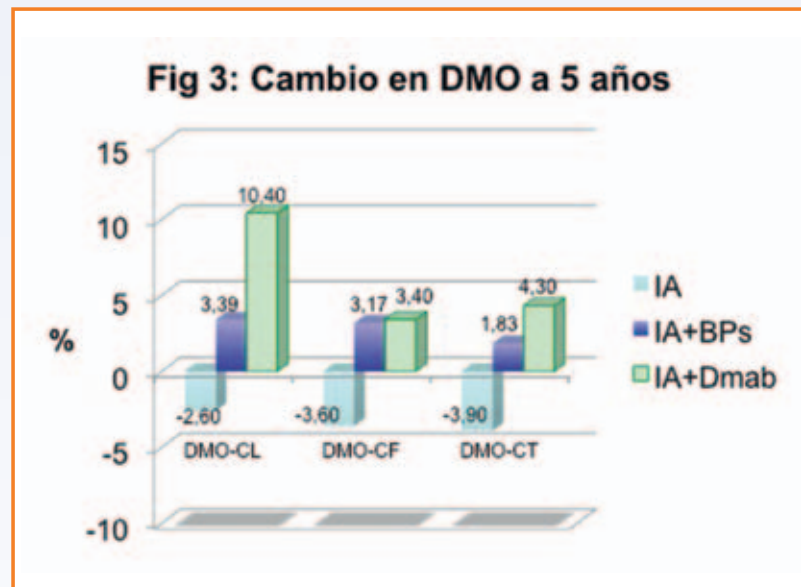
Tabla: Valores de DMO

	Basal N=53	12 m N=45	24m N=35	36m N=30	48m N=21	60m N=13
DMO_CL	0,768 \pm 0,07	0,796 \pm 0,01*	0,809 \pm 0,07*	0,823 \pm 0,07*	0,849 \pm 0,07*	0,848 \pm 0,05*
DMO_CF	0,632 \pm 0,09	0,641 \pm 0,13	0,673 \pm 0,10*	0,674 \pm 0,11#	0,672 \pm 0,10*	0,654 \pm 0,07*
DMO-CT	0,756 \pm 0,07	0,760 \pm 0,07*	0,799 \pm 0,08*	0,810 \pm 0,08*	0,805 \pm 0,07*	0,789 \pm 0,05*

T-test *p<0,001 respecto basal, #p<0,005 respecto basal &p=0,008 respecto basal

Conclusiones

Considerando la evolución de la DMO en la cohorte B-ABLE sin tratamiento antiresortivo que se sitúa en CL -2.62%, CF -3.64% y CT-3.96% a los cinco años y con BP CL +3.39%, CF+3.17% y CT+1.83% (8,9) (figura 3) el tratamiento con Dmab se ha de considerar como también muy eficaz para prevenir la pérdida de masa ósea en estas pacientes, aunque el estudio no estaba diseñado para realizar una comparación entre los dos fármacos.



Bibliografía

- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005;23:619-29.
- Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12
- Nogués X, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, Albanell J, Díez-Pérez A, Tusquets I. Vitamin D Deficiency and Bone Mineral Density in PostMenopausal Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer. *Maturitas* 2010;66:291-297
- Servitja S, Nogués X, Prieto-Alhambra D, Martínez-García M, Garrigós L, Peña MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast.* 2012;21:95-101
- Servitja S, Martos T, Rodríguez-Sanz M, García-Giralt N, Prieto-Alhambra D, Garrigós L, et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7:291-6.
- García-Giralt N, Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, Torres-Del Pilego E, Balcells S, et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:385-95.
- Pineda-Moncusí, M.; Rodríguez-Sanz, M.; Díez-Pérez, A.; Aymar, I.; Martos, T.; Servitja, S.; Tusquets, I.; García-Giralt, N.; Nogués, X. Análisis genético de enzimas de la vía esteroidea asociadas a efectos adversos musculoesqueléticos de los inhibidores de la aromatasa. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2017; 9: 72 - 81.
- Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, García-Giralt N, Garrigós L, Rodríguez-Morera J, Albanell J, Martínez-García M, González I, Díez-Pérez A, Tusquets I, Nogués X. AI-related BMD variation in actual practice conditions: A prospective cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23:303-12.
- Rodríguez-Sanz, M.; Prieto-Alhambra, D.; Servitja, S.; García-Giralt, N.; Garrigós, L.; Albanell, J.; Martínez-García, M.; González, I.; Martos, T.; Díez-Pérez, A.; Tusquets, I.; Nogués, X. Evolución de la DMO durante el tratamiento con inhibidores de aromatasa y su relación con el gen CYP11A1: estudio prospectivo de la cohorte B-ABLE *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2015;7:98-105