



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Bifosfonatos y otros agentes óseos para el cáncer de mama (Revisión)

O'Carrigan B, Wong MHF, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A

O'Carrigan B, Wong MHF, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A.
Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer
(Bifosfonatos y otros agentes óseos para el cáncer de mama).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD003474.
DOI: [10.1002/14651858.CD003474.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub4).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Bifosfonatos y otros agentes óseos para el cáncer de mama

Brent O'Carrigan^{1,2}, Matthew HF Wong³, Melina L Willson⁴, Martin R Stockler⁵, Nick Pavlakis⁶, Annabel Goodwin^{7,8,9}

¹Medical Oncology, Chris O'Brien Lifehouse, Sydney, UK. ²The University of Sydney, Camperdown, Australia. ³Department of Medical Oncology, Gosford Hospital, Gosford, Australia. ⁴Systematic Reviews and Health Technology Assessments, NHMRC Clinical Trials Centre, The University of Sydney, Sydney, Australia. ⁵NHMRC Clinical Trials Centre and Sydney Cancer Centre, The University of Sydney, Camperdown, Australia. ⁶Department of Medical Oncology, Royal North Shore Hospital, St Leonards, Australia. ⁷Concord Clinical School, The University of Sydney, Concord Repatriation General Hospital, Concord, Australia. ⁸Medical Oncology Department, Concord Repatriation General Hospital, Concord, Australia. ⁹Cancer Genetics Department, Sydney Local Health District and South Western Sydney Local Health District, Sydney, Australia

Dirección de contacto: Annabel Goodwin, Concord Clinical School, The University of Sydney, Concord Repatriation General Hospital, Concord, NSW, 2137, Australia. Annabel.Goodwin@sswahs.nsw.gov.au, annabelg@me.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Cáncer de Mama.

Estado y fecha de publicación: Estable (no se espera ninguna actualización por las razones que se indican en "Novedades"), publicada en el número 11, 2018.

Referencia: O'Carrigan B, Wong MHF, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer (Bifosfonatos y otros agentes óseos para el cáncer de mama). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD003474. DOI: [10.1002/14651858.CD003474.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub4).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

El hueso es el sitio más común de enfermedad metastásica asociada con el cáncer de mama (CM). Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos, y las nuevas terapias dirigidas, como el denosumab, inhiben otras vías clave del metabolismo óseo. Se ha estudiado estos agentes tanto en los entornos de cáncer de mama temprano como en los de cáncer de mama avanzado. Ésta es una actualización de una revisión publicada originalmente en 2002 y actualizada posteriormente en 2005 y 2012.

Objetivos

Evaluar los efectos de los bifosfonatos y otros agentes óseos, además del tratamiento anticanceroso: i) en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana (CMET); ii) en mujeres con cáncer de mama avanzado sin metástasis en los huesos (CMA); y iii) en mujeres con cáncer de mama metastásico y metástasis en los huesos (CMMO).

Métodos de búsqueda

En esta actualización de la revisión, se realizaron búsquedas en el Registro Especializado de Cáncer de Mama Cochrane, CENTRAL, MEDLINE, Embase, la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICTRP de la OMS) y ClinicalTrials.gov el 19 de septiembre de 2016.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) que comparaban: a) un tratamiento con un bifosfonato/agente que actúa sobre los huesos con el mismo tratamiento sin bifosfonato/agente que actúa sobre los huesos; b) el tratamiento con un bifosfonato versus el tratamiento con un bifosfonato diferente; c) el tratamiento con un bifosfonato versus otro agente que actúa sobre los huesos con un mecanismo de acción diferente (p.ej. el denosumab); y d) el tratamiento inmediato con un bifosfonato/agente que actúa sobre los huesos versus el tratamiento tardío del mismo bifosfonato/agente que actúa sobre los huesos.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia. La principal medida de resultado fueron las metástasis óseas para CMET y CMA, y un evento relacionado con el esqueleto (ERE) para CMMO. Se derivaron los riesgos relativos (RR) para los resultados dicotómicos y los meta-análisis utilizaron modelos de efectos aleatorios. Los resultados secundarios incluyeron la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad para la CMET; se derivaron los cociente de riesgos instantáneos (CRI) para estos resultados de tiempo-evento cuando fue posible. Se recopiló información sobre toxicidad y calidad de vida. Se utilizó GRADE para evaluar la calidad de la evidencia de los resultados más importantes en cada contexto de tratamiento.

Resultados principales

Se incluyeron 44 ECA con 37.302 mujeres.

En las mujeres con CMET, los bifosfonatos se asociaron con un menor riesgo de metástasis óseas en comparación con el placebo/ningún bifosfonato (RR 0,86, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,75 a 0,99; $P = 0,03$, 11 estudios; 15.005 mujeres; evidencia de calidad moderada sin heterogeneidad significativa). Los bifosfonatos proporcionaron un beneficio de supervivencia general con datos de tiempo hasta el evento (CRI 0,91, IC del 95%: 0,83 a 0,99; $P = 0,04$; 9 estudios; 13.949 mujeres; evidencia de alta calidad con evidencia de heterogeneidad). El análisis de subgrupos según el estado menopáusico mostró un beneficio de supervivencia de los bifosfonatos en las mujeres posmenopáusicas (CRI 0,77; IC del 95%: 0,66 a 0,90; $P = 0,001$; 4 estudios; 6048 mujeres; evidencia de alta calidad sin evidencia de heterogeneidad) pero ningún beneficio de supervivencia en las mujeres premenopáusicas (CRI 1,03; IC del 95%: 0,86 a 1,22; $P = 0,78$; 2 estudios; 3501 mujeres; evidencia de alta calidad sin heterogeneidad). Hubo evidencia de que los bifosfonatos no tenían ningún efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad (CRI 0,94, 95% 0,87 a 1,02; $P = 0,13$; 7 estudios; 12.578 mujeres; evidencia de alta calidad con heterogeneidad significativa presente), sin embargo, los análisis de subgrupos mostraron un beneficio de supervivencia libre de enfermedad con los bifosfonatos en las mujeres postmenopáusicas solamente (CRI 0,82, IC del 95% 0,74 a 0,91; $P < 0,001$; 7 estudios; 8314 mujeres; evidencia de alta calidad sin heterogeneidad). Los bifosfonatos no redujeron significativamente la incidencia de fracturas en comparación con el placebo/no bifosfonatos (RR 0,77, IC del 95%: 0,54 a 1,08; $P = 0,13$, 6 estudios, 7602 mujeres; evidencia de calidad moderada debido a los amplios intervalos de confianza). Se esperan resultados definitivos de supervivencia general y de supervivencia libre de enfermedad para los ensayos de denosumab.

En las mujeres con CMA sin metástasis óseas clínicamente evidentes, no hubo evidencia de un efecto de los bifosfonatos sobre las metástasis óseas (RR 0,96; IC del 95%: 0,65 a 1,43; $P = 0,86$; 3 estudios; 330 mujeres; evidencia de calidad moderada sin heterogeneidad) o la supervivencia general (RR 0,89; IC del 95%: 0,73 a 1,09; $P = 0,28$; 3 estudios; 330 mujeres; evidencia de alta calidad sin heterogeneidad) en comparación con el placebo/sin bifosfonatos, sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios. Un estudio informó de una tendencia a un período de tiempo prolongado sin una ERE con bifosfonato en comparación con el placebo (evidencia de baja calidad). Un estudio informó sobre la calidad de vida y no hubo diferencias aparentes en las puntuaciones entre el bisfosfonato y el placebo (evidencia de calidad moderada).

En las mujeres con CMMO, los bifosfonatos redujeron el riesgo de ERE en un 14% (RR 0,86; IC del 95%: 0,78 a 0,95; $P = 0,003$; 9 estudios; 2810 mujeres; evidencia de alta calidad con evidencia de heterogeneidad) en comparación con el placebo/ningún bifosfonato. Este beneficio persistió cuando se administraron bifosfonatos intravenosos u orales en lugar de un placebo. Los bifosfonatos retrasaron la mediana del tiempo hasta una ERE con un cociente mediano de 1,43 (IC del 95%: 1,29 a 1,58; $p < 0,00001$; 9 estudios; 2891 mujeres; evidencia de alta calidad sin heterogeneidad) y redujeron el dolor óseo (en 6 de 11 estudios; evidencia de calidad moderada) en comparación con el placebo/ningún bifosfonato. El tratamiento con bifosfonatos no pareció afectar a la supervivencia general (RR 1,01; IC del 95%: 0,91 a 1,11; $P = 0,85$; 7 estudios; 1935 mujeres; evidencia de calidad moderada con una heterogeneidad significativa). Las puntuaciones de calidad de vida fueron ligeramente mejores con los bifosfonatos que con el placebo en puntos de tiempo comparables (en tres de cinco estudios; evidencia de calidad moderada), sin embargo, las puntuaciones disminuyeron durante el curso de los estudios. El denosumab redujo el riesgo de desarrollar una ERE en comparación con los bifosfonatos en un 22% (RR 0,78, 0,72 a 0,85; $P < 0,001$; 3 estudios, 2345 mujeres). Un estudio informó de datos sobre la supervivencia general y no observó ninguna diferencia en la supervivencia entre el denosumab y el bifosfonato.

Las toxicidades reportadas en todos los entornos fueron generalmente leves. La osteonecrosis de la mandíbula era rara, ocurriendo menos del 0,5% en el entorno adyuvante (evidencia de alta calidad).

Conclusiones de los autores

Para las mujeres con CMET, los bifosfonatos reducen el riesgo de metástasis en los huesos y proporcionan un beneficio de supervivencia general en comparación con el placebo o la ausencia de bifosfonatos. Hay evidencia preliminar que sugiere que los bifosfonatos proporcionan un beneficio de supervivencia general y de supervivencia sin enfermedad en las mujeres posmenopáusicas sólo en comparación con el placebo o la ausencia de bifosfonatos. No era un subgrupo previsto para estos primeros ensayos, y se espera la conclusión de nuevos ensayos clínicos de gran envergadura que evalúen los beneficios para las mujeres posmenopáusicas. Para las mujeres con CMMO, los bifosfonatos reducen el riesgo de desarrollar ERE, retrasan el tiempo medio hasta una ERE y parecen reducir el dolor de huesos en comparación con el placebo o la ausencia de bifosfonatos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Los bifosfonatos y el denosumab para el cáncer de mama

Bifosfonatos y otros agentes óseos para el cáncer de mama (Revisión)

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

¿Cuál es el problema?

El cáncer de mama puede propagarse y reaparecer en los huesos. Esto puede causar fracturas, dolor y un alto nivel de calcio en el torrente sanguíneo (conocido como complicaciones).

Los medicamentos para la osteoporosis pueden prevenir estas complicaciones y pueden ayudar a curar el cáncer al reducir el crecimiento del cáncer en el hueso. Estos medicamentos se llaman "bifosfonatos". Un tipo más nuevo se llama "denosumab". Los bifosfonatos o el denosumab se administran además de otros medicamentos para el tratamiento del cáncer. Se pueden administrar junto con la quimioterapia, la terapia endocrina o la radioterapia.

Preguntas del estudio

El objetivo de los bifosfonatos y el denosumab difiere según el estado del cáncer de mama de la mujer.

Se intentó responder tres preguntas principales:

1. En el caso de **las mujeres con cáncer de mama en etapa temprana (CMET)**, ¿los bifosfonatos o el denosumab pueden reducir el riesgo de que el cáncer se extienda a los huesos? ¿Añadir este medicamento a los tratamientos contra el cáncer permitirá a las mujeres vivir más tiempo (mejorar la supervivencia)?
2. En el caso de **las mujeres con cáncer de mama avanzado que no parece afectar al hueso (CMA)**, ¿pueden los bifosfonatos reducir el riesgo de que el cáncer se extienda al hueso y mejorar la supervivencia? ¿Los bifosfonatos reducirán las complicaciones y mejorarán la calidad de vida?
3. En el caso de **las mujeres con cáncer de mama metastásico que se ha extendido a los huesos (CMMO)**, ¿pueden los bifosfonatos o el denosumab reducir el riesgo de complicaciones y mejorar la calidad de vida y la supervivencia?

Resultados de los estudios

Se encontraron 44 estudios con 37,302 participantes. Se incluyeron estudios publicados hasta septiembre de 2016.

Resultados de los estudios para mujeres con cáncer de mama en etapa temprana (CMET)

Para las mujeres con CMET, se incluyeron 17 estudios con 26.129 participantes. La salud de las mujeres se monitorizó durante al menos 12 meses desde el inicio del estudio. Algunos estudios monitorizaron a las mujeres durante diez años.

En los estudios se probaron diferentes tipos de medicamentos de bisfosfonato y denosumab, y diferentes dosis de estos medicamentos. Algunos estudios compararon los medicamentos con ningún tratamiento. Algunos estudios utilizaron medicamentos orales. Otros estudios dieron el medicamento como una inyección en una vena o bajo la piel.

Los bifosfonatos probablemente redujeron el riesgo de que el cáncer se extendiera a los huesos.

Se descubrió que los bifosfonatos mejoraban la supervivencia, pero el beneficio en todo el grupo de mujeres fue pequeño. Las mujeres posmenopáusicas se beneficiaron de los bifosfonatos con una mejor supervivencia y un menor riesgo de que el cáncer vuelva a aparecer. Las mujeres premenopáusicas no mejoraron su supervivencia ni redujeron el riesgo de que el cáncer volviera a aparecer. Se esperan nuevos estudios que analicen los bisfosfonatos según el estado menopáusico de las mujeres.

Se espera que se informe sobre los datos de supervivencia y otros resultados importantes de los ensayos con el denosumab.

Resultados de los estudios para mujeres con cáncer de mama avanzado (CMA)

Para las mujeres con CMA que no se había extendido a los huesos, se incluyeron tres estudios con 330 participantes. Los tres estudios compararon los bifosfonatos orales con ningún tratamiento.

Los bifosfonatos no redujeron el riesgo de que el cáncer se extendiera a los huesos ni mejoraron la supervivencia. Sólo se disponía de muy poca información sobre las complicaciones y la calidad de vida en un estudio.

Resultados de los estudios para mujeres con cáncer de mama metastásico que se ha extendido al hueso (CMMO)

Para las mujeres con CMMO, se incluyeron 24 estudios con 10.853 participantes. Su salud fue monitoreada por lo menos durante 12 meses. Algunas mujeres fueron seguidas durante 24 meses. La mayoría de los estudios compararon los bifosfonatos con no recibir ningún medicamento.

Los bifosfonatos redujeron las complicaciones (fracturas y dolor de huesos). Los bifosfonatos no parecían aumentar el tiempo de supervivencia de las mujeres. Los resultados de la calidad de vida fueron ligeramente mejores para las mujeres que recibieron bifosfonatos en comparación con mujeres similares que no tenían bifosfonatos.

El denosumab redujo el riesgo de complicaciones en comparación con los bifosfonatos en los tres estudios que recogieron estos datos. No hubo ningún beneficio en la supervivencia del denosumab en el único estudio que recogió datos.

Efectos secundarios para las mujeres con todo tipo de cáncer de mama

Los efectos secundarios fueron poco comunes y leves. Había un raro riesgo de daño al hueso de la mandíbula ("osteonecrosis de la mandíbula").

Calidad de la evidencia

En general, la calidad de la evidencia fue calificada de moderada a alta. Esto significa que se tiene bastante confianza en los hallazgos.