

## ANALISE DA EFICÁCIA DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO NO TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA QUANTO A MORTALIDADE E RECIDIVA<sup>1</sup>

EXAMINE THE EFFECTIVENESS OF ZOLEDRONIC ACID IN THE ADJUVANT TREATMENT OF BREAST CANCER IN TERMS OF MORTALITY AND RECURRENCE

Camila Helena OLIVEIRA<sup>2</sup>, Danielle Rodrigues DOMINGUES<sup>2</sup>, Mariana Campos BOMFIM<sup>2</sup>, Nathalya Botelho BRITO<sup>3</sup>, Roberto César Nogueira JÚNIOR<sup>4</sup> e Nara Macedo BOTELHO<sup>5</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** realizar uma revisão da literatura para analisar a eficácia do ácido zoledrônico(ZOL) no tratamento adjuvante do câncer de mama quanto à mortalidade e recidiva. **Método:** para a realização da busca, foi utilizada a base de dados Medline, usando os descritores “zoledronic acid OR Diphosphonates” “AND Breast Neoplasms” e o filtro “Therapy Broad”. Os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos foram utilizados para selecionar os estudos incluídos nesta revisão. **Resultados:** Foram incluídos quatro estudos. O ABCSG-12 observou uma redução dos eventos de sobrevida livre de doença (p=0,008) e do número de mortes (p=0,09) no grupo com ZOL. Já no estudo AZURE, a sobrevida livre de doença (p= 0,79) e o número de mortes (p=0,07) não apresentaram diferença significativa entre os grupos na população geral, sendo observado benefício somente nas pacientes com menopausa há mais de cinco anos, com diferença na sobrevida global significativa (p= 0,04). Coleman et al, em 2010 verificou maior redução do tamanho do tumor invasivo residual no grupo que recebeu ZOL (p=0,0059). O ZO-FAST demonstrou uma diferença absoluta na sobrevida livre de doença de 3,2% (p= 0,0314) a favor do grupo que recebeu ZOL imediato. **Conclusão:** Não se pode afirmar que o ácido zoledrônico seja benéfico na terapia adjuvante do câncer de mama para todas as mulheres, porém os resultados são promissores quando utilizado em pacientes com baixos níveis estrogênico.

**DESCRITORES:**Ácido zoledrônico. Bifosfonados. Câncer de mama. Mortalidade. Recidiva.

### INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o tipo de neoplasia maligna que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Em 2012, esperam-se, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres<sup>1</sup>.

O ácido zoledrônico (ZOL), utilizado no tratamento para o câncer de mama, pertence à classe dos bisfosfonados que atuam especificamente no osso, impedindo a reabsorção óssea osteoclástica<sup>2-4</sup>. É usado na oncologia médica para reduzir eventos relacionados com a morbidade esquelética<sup>5</sup> visto que terapias para o tratamento do câncer de mama, como quimioterapia (QT) adjuvante e terapias endócrinas, podem resultar em

<sup>1</sup> Pesquisa realizada utilizando na base de dados Medline.

<sup>2</sup> Medicina. Faculdade de Ciências Médicas de Santos.

<sup>3</sup> Medicina. Graduada pela Universidade Estadual do Pará. Belém. Pará. Brasil

<sup>4</sup> Medicina. Faculdade de Ciências Médicas de Santos.

<sup>5</sup> Medicina. Universidade Estadual do Pará. Belém. Pará. Brasil

diminuição dos níveis de estrógeno e consequentemente em perda óssea.

Estudos recentes mostram que os bisfosfonados, além de preservar a densidade mineral óssea, atuam prevenindo metástases ósseas ao tornar o microambiente celular menos adequado à sobrevivência e proliferação das células cancerígenas<sup>6-9</sup>.

Seus efeitos incluem a prevenção da adesão da célula tumoral no osso e, consequentemente, a prevenção de metástases ósseas<sup>10-12</sup>, indução da apoptose das células tumorais<sup>13-15</sup>, antagonismo dos fatores de crescimento<sup>16</sup> e efeitos anti-angiogênicos<sup>14,15,17</sup>.

Acredita-se, com base em dados pré-clínicos, que o ácido zoledrônico tenha propriedades antitumorais que podem também torná-lo útil no tratamento do câncer de mama precoce<sup>5,14,15,18</sup>, apresentando efeitos sinérgicos com outros tratamentos para câncer, como quando combinados com o tratamento quimioterápico<sup>18,19</sup>.

Outros estudos recentes sugerem que os bisfosfonados também devem retardar a recorrência da doença em populações de mulheres com níveis estrogênicos baixos com câncer de mama<sup>20</sup>, entretanto, este mecanismo ainda não está totalmente esclarecido, havendo controvérsias<sup>20-22</sup>.

## OBJETIVO

Realizar uma revisão da literatura a fim de analisar a eficácia do uso do ácido zoledrônico no tratamento adjuvante do câncer de mama precoce em relação à mortalidade e à recorrência da doença.

## MÉTODO

Trata-se de uma metanálise, onde para a realização da busca foi utilizada a base de dados Medline, usando os descritores “zoledronic acid OR Diphosphonates AND Breast Neoplasms”, utilizou-se ainda o filtro “Therapy Broad”, a fim de selecionar apenas estudos terapêuticos.

Com a finalidade de direcionar o estudo, foram incluídos trabalhos que seguissem os seguintes critérios: estudos realizados em humanos, do sexo feminino, que se encontravam na pré ou pós-menopausa; além de estudos que analisavam os benefícios do ácido zoledrônico no câncer de mama em relação a mortalidade e recorrência. Foram excluídos artigos que abordassem apenas benefícios em relação à metástase óssea ou diminuição do índice de densidade mineral óssea.

Para a seleção dos trabalhos, realizou-se a leitura dos resumos dos trabalhos encontrados e seguiram-se

os critérios de inclusão e exclusão a fim de selecionar os artigos que condiziam com o objetivo do trabalho. Após a leitura na íntegra destes, foram incluídos aqueles apropriados para elucidação dos objetivos propostos por esta revisão.

Para avaliar o nível de evidência científica foi utilizada a escala de “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” atualizada em maio de 2001, na qual a correspondência entre o grau de recomendação e a força de evidência científica foi descrita a seguir:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Para a realização da análise estatística foi utilizado o programa catmakerde.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao se aplicar a estratégia de busca foram selecionados 1608 artigos, após incluir o filtro e realizar a leitura dos resumos, selecionaram-se 11 artigos para a leitura na íntegra, destes, quatro foram incluídos (figura 1).

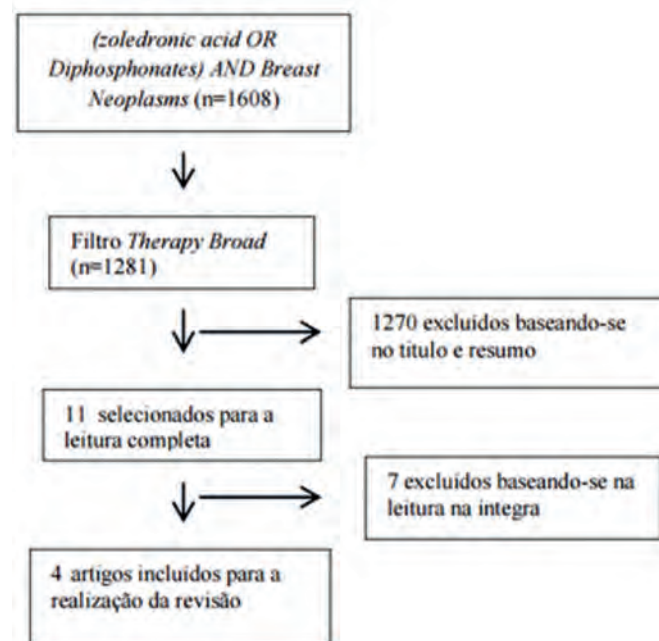


Figura 1: fluxograma da seleção dos estudos

O Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 12 (ABCSG-12)<sup>23</sup> é um estudo 2x2 fatorial controlado, randomizado e aberto, que analisou uma população de 1803 mulheres pré-menopausadas com

câncer de mama em estadios precoce (I ou II), receptor de estrogênio e/ou progesterona positivos, com um total de até nove linfonodos axilares comprometidos e que receberam tratamento adjuvante com hormonioterapia, onde foi realizada supressão ovariana com goserelina (3,6 mg a cada 28 dias) para todas as pacientes e adicionado tamoxifeno (20 mg por dia) ou anastrozol (1 mg por dia) com ou sem ácido zoledrônico (4mg a cada 6 meses) por 3 anos de tratamento.

Após o fim da terapia estas pacientes foram seguidas por mais 62 meses a fim de esclarecer questões previamente não respondidas a respeito da sobrevida livre de doença e da sobrevida global, que eram os principais desfechos analisados no estudo inicial.

Do total de pacientes estudados, 900 foram randomizados para receber terapia endócrina associada ao ZOL, enquanto nos 903 pacientes restantes foi administrada terapia endócrina isolada, não havendo diferença significativa, neste estudo, entre o uso de tamoxifeno ou anastrozol na sobrevida livre de doença ( $p=0,608$ ). Comparando o grupo que recebeu ZOL ao que não o recebeu, notou-se melhora da sobrevida livre de doença na associação com ZOL, 92% neste grupo e 88% na terapia isolada, essa diferença absoluta de 4% correspondeu a uma redução do risco relativo significativa para esses pacientes (76 vs 110 eventos; IC 95% 0,51 – 0,91;  $p=0,008$ ).

Ocorreram 30 mortes (3%) no grupo que recebeu ZOL comparado ao grupo que não recebeu esta droga, no qual foram verificadas 43 mortes (5%), o risco de morte não diferiu significativamente entre esses grupos (IC 95% 0,41 – 1,07  $p=0,09$ ). Observou-se ainda uma recorrência locorregional em 15 pacientes do grupo em uso de ZOL, enquanto no grupo sem a associação desta droga este evento acometeu 30 pacientes (IC 95% 0,002 - 0,030). Para uma análise mais específica, a população geral do estudo foi analisada de acordo com a idade.

Em pacientes com 40 anos ou menos ( $n=403$ ), o ZOL não mostrou redução de risco relativo significativa nos eventos da sobrevida livre de doença (IC 95% 0,57 – 1,56); já nas pacientes com mais de 40 anos ( $n=1803$ ), foi possível observar uma redução de risco relativo significativa (IC 95% 0,40 – 0,83).

No estudo Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence (AZURE)<sup>24</sup> controlado, randomizado, aberto, fase 3, foi avaliado o uso adjuvante do ácido zoledrônico em uma ampla população de pacientes ( $N = 3360$ ) com estadios II ou III de câncer de mama, incluindo pacientes na pré e pós menopausa. O ácido zoledrônico foi administrado após cada ciclo de quimioterapia

adjuvante em uma dose de 4 mg por infusão IV a cada 3 a 4 semanas por 6 ciclos e a seguir a cada 3 a 6 meses até completar 5 anos de tratamento.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevida livre de doença, o que foi definido como uma ausência de recorrência a distância, de qualquer recorrência locorregional invasiva e ausência de morte. Os objetivos secundários analisados foram a sobrevida global e a sobrevida livre de doença invasiva.

Dos 3360 pacientes estudados, 1681 foram randomizados para receber ácido zoledrônico, enquanto 1679 entraram para o grupo controle. Do total de pacientes, 3208 (95,5%) receberam quimioterapia associada ou não à terapia endócrina, sendo que destes pacientes, 97,6% receberam uma antraciclina e 24,2% receberam um taxane. Destes pacientes tratados com quimioterapia, 208 receberam quimioterapia neoadjuvante e 3000 receberam quimioterapia pós-operatória. O tempo médio de seguimento foi de 59,3 meses no grupo do ácido zoledrônico e 58,6 meses no grupo controle. O restante dos pacientes, ou seja, 151 do total (4,5%) receberam terapia endócrina exclusiva.

Em 5 anos de seguimento, 1293 (76,9%) no grupo recebendo ácido zoledrônico e 1294 (77,1%) no grupo controle estavam vivos e livres de doença; 377 pacientes no grupo de tratamento e 375 pacientes no grupo controle tiveram doença recorrente ou morreram (IC 95% 0,85 - 1,13;  $p=0,79$ ). Em relação aos pacientes que estavam vivos e livres de doença invasiva, 75,4% e 75,3% estavam nos grupos de tratamento e controle, respectivamente. Observando as pacientes que tiveram doença invasiva ou haviam morrido, 404 eram do grupo de tratamento e 403 do grupo controle (IC 95% 0,85 - 1,12;  $p=0,73$ ).

Analisando as mortes, 243 ocorreram no grupo que recebeu ZOL, sendo a taxa de sobrevida global em 5 anos de 85,4%, já no grupo controle, ocorreram em 276 pacientes, com taxa de sobrevida global em 5 anos de 83,1% (IC 95% 0,72-1,01;  $p=0,07$ ).

Outra análise foi feita ao dividir as pacientes em grupos de acordo com o estado menopausal: pré menopausa ( $n=1503$ ) e pós menopausa ou estado desconhecido ( $n=1856$ ). Nas pacientes com menopausa há mais de cinco anos notou-se uma heterogeneidade do efeito do tratamento em relação à sobrevida livre de doença invasiva.

Nos cinco anos de estudo, em pacientes na pós menopausa a sobrevida livre de doença invasiva foi de 78,2% no grupo que recebeu ZOL e 71% no grupo controle (IC 95% 0,59-0,96;  $P=0,02$ ); entre as outras

pacientes, as taxas foram de 74,1% no grupo que recebeu ZOL e 77,2% no grupo controle (IC 95% 0,97-1,36; P=0,11).

Entre as pacientes que entraram na menopausa há mais de 5 anos, a sobrevida global foi de 84,6% no grupo que recebeu ZOL e 78,7% no grupo controle (IC 95% 0,55-0,98; P= 0,04), enquanto nos outros pacientes foi de 85,7% no grupo que recebeu ZOL e 85,1% no grupo controle (IC 95% 0,78-1,21; P= 0,81). Essas diferenças foram independente do estado de receptor de estrógeno, estadiamento tumoral, e envolvimento linfonodal.

No grupo que recebeu ZOL, foram confirmados 17 casos de osteonecrose de andíbula e 9 casos suspeitos; no grupo controle nenhum caso foi relatado. Essas taxas foram observadas com uma frequência maior que o reportado na literatura (8 abc1 ,20 azure, o 20 é o zofast), provavelmente devido ao uso do ácido zoledrônico em maior número de mulheres neste estudo. A taxa de fratura foi reduzida em pacientes que receberam ácido zoledrônico, com 175 fraturas (65 no grupo ácido zoledrônico e 110 no grupo controle) em 152 pacientes (60 no grupo de ácido zoledrônico e 92 no grupo controle).

Coleman et al, em 2010<sup>25</sup>, realizou um estudo retrospectivo a partir da população do AZURE, onde foi selecionado um subgrupo de 205 pacientes que recebeu QT neoadjuvante, associada ou não ao ácido zoledrônico.

Para receber esta terapia as pacientes deveriam ter estadio da doença T3 ou T4, ou N1, além de ter cirurgia definitivamente programada e/ou radioterapia radical com intenção curativa. O ZOL deveria ser administrado logo após a quimioterapia na dose de 4 mg IV junto a 100 mL de SF a 0,9% durante 15 minutos. O desfecho primário foi a avaliação do tamanho do tumor residual invasivo no momento da cirurgia. Os desfechos secundários foram: a resposta patológica completa (RPC), ou seja, a ausência de qualquer tumor invasivo residual dentro da mama e da axila, e a taxa de envolvimento ganglionar axilar.

Da população selecionada pelo AZURE, 195 pacientes foram incluídas, pois tinham formas histopatológicas cirúrgicas disponíveis para a análise exploratória, 94 receberam QT + ZOL e 101 receberam QT isolada. O tamanho do tumor invasivo residual pôde ser determinado em 182 pacientes (93 QT isolada e 89 QT + ZOL), encontrando-se tumores, em média, de 30 mm (7 - 60 mm) no grupo que recebeu QT isolada e 21 mm (7 - 38 mm) na QT associada ao ZOL. Ao se realizar um ajuste da média do tamanho desses tumores, encontrou-se uma diferença estatística significativa de 12 mm (95% CI 3,5 - 20,4 mm; p=0,0059). Em relação aos

linfonodos axilares, foi possível analisá-los em 194 pacientes (99,5%) e a média de linfonodos positivos foi 3 (0 - 6) no grupo de QT isolada e 2 (0 - 6) na QT + ZOL, não havendo diferença significativa (p=0,6315). Os únicos fatores significativos na associação a um baixo envolvimento linfonodal são o aumento da duração do tratamento (p=0,0102) e a presença de receptor de estrógeno negativo (p=0,0129).

Considerando-se que cirurgia conservadora da mama é um frequente objetivo da terapia neoadjuvante, a taxa de mastectomia é um importante parâmetro a se analisar. No estudo em questão, de todas as pacientes incluídas, 80 (79,2%) do grupo da QT isolada foram submetidas à mastectomia, comparado com 66 (70,2%) do grupo QT + ZOL.

O Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial (ZO-FAST)<sup>30</sup> é um estudo randomizado, aberto, multicêntrico que compara a adição imediata ou tardia de ácido zoledrônico na terapia endócrina adjuvante em 1065 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama precoce (estadio I-IIIa) e receptor hormonal positivo. Todas as pacientes receberam diariamente letrozol oral adjuvante (2,5mg) por 36 meses e foram randomizadas para receber ácido zoledrônico (4mg em infusão IV de 15 minutos a cada 6 meses) imediatamente ou tardiamente.

A administração do ZOL para o grupo imediato foi realizada logo após a randomização; já o grupo de ZOL tardio, recebeu a droga apenas se o T-score fosse menor que -2,0, após fratura não traumática ou assintomática diagnosticada através de raio-X. Seu objetivo primário consiste em analisar a porcentagem de mudança na densidade mineral óssea da coluna lombar entre os grupos e os objetivos secundários são relacionados ao tempo de recorrência da doença (recidiva local ou metástase à distância), à sobrevida global e à segurança do ácido zoledrônico na terapia do câncer.

Para a realização do estudo, 1060 pacientes foram classificadas como população segura, estando aptas a receber as drogas a serem analisadas. Inicialmente, 524 pacientes foram selecionadas para o grupo ZOL-imediato e 536 para o grupo ZOL-tardio; deste último grupo, apenas 110 pacientes (21%) iniciaram a terapia com ZOL no período estudado.

Na população com intenção de tratar, 506 pacientes do grupo ZOL imediato e 489 do tardio estavam livres da doença e vivos, tendo uma diferença absoluta de 3,2% entre estes dois grupos. Esta diferença representa uma significativa redução do risco relativo (41%) em ter um evento de sobrevida livre de doença (recorrência da doença ou morte) para ZOL imediato versus tardio (IC 95%

= 0,361-0,959; p = 0,0314). Além disso, verificou-se que os efeitos do ZOL não foram limitados ao osso: pacientes do grupo ZOL imediato tiveram menos recorrência local [2 (0.4%) vs 10 (1.9%) do ZOL tardio] e à distância [20 (3.8%) vs 30 (5.6%) do ZOL tardio]. Apenas 9 pacientes (1.7%) do ZOL imediato vs 17 (3.2%) pacientes do ZOL tardio desenvolveram metástases ósseas. A síntese dos resultados pode ser observada na tabela 1.

Os estudos analisados avaliam o efeito do uso do ácido zoledrônico no tratamento adjuvante do câncer de mama. Há diferenças no que diz respeito à população estudada, tanto em relação a amostra, quanto ao estadiamento do câncer e ao estado menopausal dessas pacientes, o que pode comprometer a síntese da evidência disponível.

Tabela 1 – Síntese dos resultados pesquisados

	ABCSG-12	AZURE	Coleman et al 2010	ZO-FAST
<b>Desenho de estudo</b>	Estudo 2x2 fatorial randomizado, aberto	ECR, fase 3, aberto	Estudo retrospectivo	ECR, aberto
<b>Grau de recomendação / Nível de evidência</b>	A/1B	A/1B	B/2B	A/1B
<b>População</b>	1803 - Mulheres na pré-menopausa; - Câncer de mama estágio I ou II; - RE+/RP+	3360 - Mulheres na pré ou pós-menopausa ou estágio indeterminado - Câncer de mama estágio II ou III - RE+ e RE-	205 - Mulheres na pré ou pós-menopausa ou estágio indeterminado; - Câncer de mama T3, T4 ou N1 - 100% da população com tratamento QT	1065 - Mulheres na pós-menopausa ou menopausa recente - Câncer de mama estágio I-IIIa - RE+/RP+
<b>Perdas</b>	151 (8,3%)	894 (26,6%)	-----	192 (18%)
<b>Tempo de seguimento</b>	76 meses	60 meses	60 meses	36 meses
<b>Comparação</b>	- Goserelina + Tamoxifeno/ Anastrozol - Goserelina + Tamoxifeno/ Anastrozol +ZOL	- Terapia adjuvante + ZOL - Apenas terapia adjuvante	- QT neoadjuvante e adjuvante* + ZOL - Apenas QT neoadjuvante e adjuvante*	- Letrozole + ZOL imediato - Letrozole + ZOL tardio
<b>Desfecho</b>	- Eventos de sobrevida livre de doença: 76 vs 110 (p=0,008) • >40a: IC 95% 0,40 - 0,83 - Mortes: 30 vs 43 (p=0,09) - Recorrência local: 15 vs 30 (IC 95% 0,002 - 0,030)	- Eventos de sobrevida livre de doença: 377 vs 375 (p= 0,79) - Mortes: 243 vs 276 (p=0,07) - Sobrevida global: • Menopausa t>5a: p=0,04	- Tamanho do tumor invasivo residual: 21mm vs 30 mm (p=0,0059) - Linfonodos axilares positivos: 2 vs 3 (p=0,6315)	- Evento de sobrevida livre de doença: diferença absoluta = 3,2% (p = 0,0314) - Recorrência local: 2 vs 10

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; RE+: Receptor Estrógeno positivo; RP+: Receptor Progesterona positivo; QT: Quimioterapia; t: tempo.

Enquanto o estudo ABCSG12 inclui pacientes na pré-menopausa e com estadiamento I ou II para o câncer de mama, ou seja, um estadiamento precoce, o estudo AZURE avalia, além de mulheres na pré menopausa, as mulheres em estado de pós menopausa ou estado menopausal indeterminado e com estadiamento II ou III, se tratando de um estadiamento com prognóstico menos favorável do que o do ABCSG12. Já o estudo ZO-FAST avalia mulheres na pós menopausa ou em menopausa recente, ou seja, menopausa devido à supressão ovariana ou à quimioterapia utilizadas no tratamento do câncer de mama precoce e com estadiamento mais abrangente, entre I e IIIa.

Em relação ao tempo de seguimento das pacientes, o ABCSG12 seguiu as pacientes por 78 meses; no AZURE o tempo de seguimento foi em torno de 60 meses e no ZO-FAST de 36 meses, porém se analisarmos as perdas, podemos verificar que no estudo de maior seguimento elas foram inferiores aos estudos de menor seguimento, portanto, dentre todos, o ABCSG12 poderia ser considerado o mais fidedigno em relação à população que iniciou e terminou o estudo.

Embora todos os estudos comparassem a adição do ZOL no tratamento adjuvante do câncer de mama, as terapias para este fim diferem entre os estudos: o ABCSG12 fez uso de goserelina associada a tamoxifeno ou anastrozol, enquanto que o AZURE realizou terapia endócrina isolada ou associada a QT ou QT isolada. O ZO FAST fez o emprego de letrozol associado ao ZOL precoce ou tardio em todos os seus pacientes e no estudo de Coleman et al de 2010 foi utilizada apenas QT. Neste último, o desfecho analisado foi o tamanho do tumor antes da realização da cirurgia programada, diferindo dos demais estudos que analisaram em comum a sobrevida livre de doença.

É importante ressaltar que apesar de existirem alguns desfechos em comum, há uma abordagem diferente em cada estudo, resultando em uma heterogeneidade entre eles, portanto devemos analisá-los separadamente. Acredita-se que o ácido zoledrônico possa reduzir a recorrência da doença devido a sua ação em diminuir a prevalência de células tumorais disseminadas detectadas na medula óssea<sup>26,27</sup>. Uma diferença do risco absoluto de recorrência local foi demonstrada em alguns estudos, como o ZO-FAST e o ABCSG-12, porém esta não foi significativa. Não é possível analisar este dado no estudo AZURE, pois os valores absolutos da recorrência da doença são fornecidos juntamente aos valores de morte.

O benefício encontrado neste trabalho foi em relação à sobrevida global nas mulheres com menopausa há mais de 5 anos antes da entrada no estudo, demonstrando uma redução do risco absoluto de morte de 5,9% ( IC 95% 0,55 – 0,98, p= 0,04).

No ABCSG-12, a sobrevida livre de doença nas pacientes que fizeram o uso de ZOL foi mais evidente em mulheres acima de 40 anos de idade no início do estudo, que provavelmente tiveram supressão ovariana mais completa do que as mulheres com 40 anos ou menos.

De fato, relatos de gravidez ou menstruação durante a supressão ovariana em mulheres muito jovens na pré-menopausa com câncer de mama, assim como relatos de amenorréia induzida por quimioterapia ocorrem menos freqüentemente em mulheres até 40 anos de idade quando comparados a pacientes com mais de 40 anos, sugerindo que a idade influencia fortemente na função ovariana e, assim, nos níveis estrogênicos circulantes durante a terapia do câncer<sup>28-31</sup>.

Ao analisar os níveis hormonais da população dos estudos, observou-se que pacientes do ABCSG12 na pré-menopausa tratadas com goserelina (com anastrozol ou tamoxifeno) tinham baixos níveis hormonais no início do estudo, sendo similares às pacientes pós menopausadas do estudo AZURE e ZO-FAST, havendo desfechos semelhantes em relação à sobrevida global e/ou sobrevida livre de doença.

No subgrupo do AZURE houve redução de 44% no volume do tumor residual (p=0,006) e praticamente dobrou a taxa de resposta patológica completa no grupo que fez associação do ZOL à QT neoadjuvante<sup>29</sup>, porém existem limitações quanto à interpretação dos resultados finais em relação ao tamanho do tumor antes da cirurgia após o uso do ZOL, pois o tamanho dos tumores basais não havia sido coletado prospectivamente no estudo AZURE.

Além disso, existem problemas inerentes relacionados à variabilidade interobservador na avaliação clínica do tamanho do tumor da mama e discrepâncias entre o exame físico, a mamografia e a ultrassonografia de mama.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não se pode afirmar que o ácido zoledrônico seja benéfico na terapia adjuvante do câncer de mama para todas as mulheres, porém os resultados são promissores quando utilizado em mulheres com baixos níveis estrogênicos, o que pôde ser avaliado pela melhora da sobrevida livre de doença e da sobrevida global, sendo estas, mais significativas quando o ZOL é administrado precocemente. Ademais, quando associado à QT neoadjuvante, pode reduzir o tamanho do tumor, permitindo um menor número de mastectomias. Apesar destes benefícios, houve heterogeneidade quanto à população analisada, demonstrando a necessidade de novos estudos, mais homogêneos, para que se possa provar a evidência disponível.

## ABSTRACT

### EXAMINE THE EFFECTIVENESS OF ZOLEDRONIC ACID IN THE ADJUVANT TREATMENT OF BREAST CANCER IN TERMS OF MORTALITY AND RECURRENCE

Camila Helena OLIVEIRA, Danielle Rodrigues DOMINGUES, Mariana Campos BOMFIM, Nathalya Botelho BRITO, Roberto César Nogueira JÚNIOR e Nara Macedo BOTELHO<sup>5</sup>

**Objective:** It is a literature review to examine the effectiveness of zoledronic acid (ZOL) in the adjuvant treatment of breast cancer in terms of mortality and recurrence. **Method:** It was used the Medline database, using the keywords “Diphosphonates OR zoledronic acid” “AND Breast Neoplasms” and the filter “Therapy Broad”. The inclusion and exclusion criteria previously established were used to select the studies included in this review. **Results:** Four studies were included. The ABCSG-12 observed a reduction in the event-free survival ( $p = 0.008$ ) and in the number of deaths ( $p = 0.09$ ) in the group with ZOL. In the AZURE trial, the disease-free survival ( $p = 0.79$ ) and the number of deaths ( $p = 0.07$ ) did not show significant difference between groups in the general population. The benefit was observed only in patients with menopause for more than five years, with significant difference in overall survival ( $p = 0.04$ ). Coleman et al, in 2010, found a further reduction in tumor size invasive residual in the group receiving ZOL ( $p = 0.0059$ ). The ZO-FAST demonstrated an absolute difference in disease-free survival of 3.2% ( $p = 0.0314$ ) in favor of the group receiving ZOL immediately. **Conclusion:** It is not possible to assert that zoledronic acid is beneficial in the adjuvant therapy of breast cancer for all women; however, the results are promising when used in patients with low estrogen levels.

**KEYWORDS:** Zoledronic acid. Diphosphonate. Breast neoplasms. Mortality. Recurrence.

## REFERENCIAS

- 1 Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativas 2012: incidência de câncer no Brasil.
- 2 Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(8):584–93.
- 3 Norton L, Massague J. Is cancer a disease of self-seeding? *NatMed*. 2006;12(8):875–8.
- 4 Green JR. Biphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 4): 3-13.
- 5 Fox KR. Adding Zoledronic Acid to Endocrine Therapy in the Adjuvant Treatment of Hormone-Sensitive Breast Cancer in Premenopausal Women: A New Care Standard or a Provocative Idea?. *Curr Oncol Rep* 2010; 12:1-3
- 6 Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(2):77–85.
- 7 Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4875–82.
- 8 Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, et al. Zoledronic acid prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: EZO- FAST 36-month follow-up. Presented at American Society of Clinical Oncology 2009 Breast Cancer Symposium; October 8–10, 2009; San Francisco, CA.
- 9 Shapiro CL, Halabi S, Hars V, Archer L, Weckstein D, Kirshner J, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer*. 2011;47(5):683–9.

- 10 Daubine F, Le Gall C, Gasser J, Green J, Clézardin P. Antitumor effects of clinical dosing regimens of bisphosphonates in experimental breast cancer bone metastasis. *J Natl cancer Inst* 2007; 99: 322 – 330.
- 11 Van der Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E, van der Wee-Pals, Lowik C, Papapoulos S. Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J clin Invest* 1996; 98: 698 - 705.
- 12 Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949 – 2954.
- 13 Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 82: 1459 – 1468.
- 14 Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the antitumour activity of bisphosphonates in early breast cancer, *Cancer Treat Rev* 34 (2008), 453–475.
- 15 Green J, Lipton A. Anticancer properties of zoledronic acid, *Cancer Invest* 28 (2010), 944–957.
- 16 Fromigue O, Kheddoumi N, Body JJ. Bisphosphonates antagonize bone growth factors effects on human breast cancer cells survival. *Br J Cancer* 2003; 89: 178 – 184.
- 17 Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538 – 6544.
- 18 Mauri D, Valachis A, Polyzos NP, Tsali L, Mavroudis D, Georgoulas V et al. Does adjuvant bisphosphonate in early breast cancer modify the natural course of the disease? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Mar;8(3):279-86.
- 19 Rowan T. Chlebowski, Nananda Col. Bisphosphonates and breast cancer incidence and recurrence. *Breast Disease* 33 (2011/2012) 93–101 93.
- 20 Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin- Ebengreuth G, Pööstlberger S, Menzel C et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer, *N Engl JMed* 360 (2009), 679–691.
- 21 Kristensen B, Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Bjerregaard B et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomized comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta Oncol*. 2008;47(4):740-6.
- 22 Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23 (2008), 1569–1575.
- 23 Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 631–41.
- 24 Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M et al. Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid. *N Engl J Med* 2011;365:1396-1405.
- 25 Coleman RE, Winter MC, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane MM et al. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. *British Journal of Cancer* (2010) 102, 1099 – 1105.
- 26 Lin AY, Park JW, Scott J et al. Zoledronic acid as adjuvant therapy for women with early stage breast cancer and disseminated tumor cells in bone marrow. *J Clin Oncol* 2008;26: 20s (Abstr 559).



- 27 Rack B, Schindlbeck C, Strobl B, Sommer H, Friese K, Janni W. Efficacy of zoledronate in treating persisting isolated tumor cells in bone marrow in patients with breast cancer. A phase II pilot study. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 285–289.
- 28 Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;43(2):183–90.
- 29 Gnant M. Bisphosphonates in the prevention of disease recurrence: current results and ongoing trials. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009;9(7):824–33.
- 30 Jiménez-Gordo AM, de las Heras B, Zamora P, Espinosa E, González-Barón M. Failure of goserelin ovarian ablation in premenopausal women with breast cancer: two case reports. *Gynecol Oncol.* 2000;76(1):126–7.
- 31 Uncu G, Benderli S, Esmer A. Pregnancy during gonadotrophin releasing hormone agonist therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1996;36(4):484–5.

**Endereço para correspondência**

CAMILA HELENA OLIVEIRA

Endereço: Dr. Fernando Magalhães, 297, apto 7

São José do Rio Preto – São Paulo

Tel: (55 017) 99650-2128

E-mail: camilafcms47@yahoo.com.br

**Recebido em 06.06.2015 – Aprovado em 11.02.2016**