

## REPORTE DE CASOS

### Fracturas atípicas de fémur, un evento adverso infrecuente de los bisfosfonatos en oncología. Reporte de caso

#### Atypical femur fractures, a rare adverse event of bisphosphonates in oncology: Case report

Camilo Cáceres<sup>a, b</sup> , María Uribe<sup>c</sup> , Catalina Rúa<sup>a, d</sup> , Diego M. González<sup>a, e</sup> 

Fecha de sometimiento: 02/08/2020, fecha de aceptación: 24/01/2021

Disponible en internet: 02/02/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.716>

#### Abstract

Bisphosphonates are one of the fundamental pillars in the treatment of bone morbidities in patients with different types of solid tumors.<sup>1-3</sup> However, despite the experience that we have accumulated during decades, there are adverse events such as atypical fractures (AF) that due to their low frequency can go unnoticed and might not receive adequate management. There are few reports in the literature about AF in cancer treatments. We present a case of a patient with metachronous breast cancer and bone metastases at initial diagnosis, currently in remission, who presents AF of the femur after receiving bisphosphonates for 8 years.

**Keywords:** atypical fractures, bisphosphonates, bone morbidity, cancer.

#### Resumen

Los bisfosfonatos constituyen uno de los pilares fundamentales en el manejo de la morbilidad ósea de los pacientes con varios tipos de tumores sólidos (1, 3). Sin embargo, a pesar de la experiencia que tenemos por su uso desde hace décadas, existen eventos adversos como las fracturas atípicas (FA) que por su baja frecuencia pueden pasar desapercibidas y no recibir un manejo adecuado. Existen pocos reportes en la literatura de FA en el manejo de pacientes con cáncer.

Se presenta un caso en el cual una paciente con un tumor metacrónico de mama con metástasis ósea al debut, actualmente en remisión, presenta una FA de fémur tras recibir bisfosfonatos durante 8 años.

**Palabras clave:** fracturas atípicas, bisfosfonatos, morbilidad ósea, cáncer.

#### Introducción

Con el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer, incluyendo el escenario metastásico, la supervivencia de los pacientes con enfermedad neoplásica se ha incrementado considerablemente, especialmente en el carcinoma de mama receptor hormonal positivo (RH+) Her-2 negativo (1-4). Esto ha generado un

cambio significativo en la forma como concebimos el cáncer, en el que cada vez cobra más importancia la morbilidad de inicio tardío asociada.

El sistema óseo es con frecuencia uno de los más afectados en las enfermedades metastásicas, siendo un foco de morbilidad importante. Esto se traduce muchas veces en un deterioro de la calidad de vida

<sup>a</sup> Profesor del Departamento de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>c</sup> Médico General, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

<sup>d</sup> Médico especialista en endocrinología clínica y metabolismo. Medellín, Colombia.

<sup>e</sup> Oncólogo clínico Instituto de Cancerología las Américas, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

de los pacientes, requerimiento de hospitalizaciones o de otras intervenciones (5-6). Es allí donde los bisfosfonatos entran en el arsenal terapéutico de algunos tumores sólidos (7-9). Desde hace décadas conocemos su potencial en la reducción de eventos relacionados con el esqueleto (EREs), un término usado en investigación para agrupar fracturas patológicas, compresión medular, hipercalcemia y dolor con requerimiento de radioterapia o cirugía (7).

### Presentación del caso

Paciente de 60 años con antecedente de hipertensión, diabetes y 2 tumores metacrónicos de mama. El primero se trataba de un carcinoma de la mama izquierda diagnosticado en 2001, clasificado como pT2pN1M0 RH + Her-2 negativo, manejado con cirugía conservadora, vaciamiento axilar, tratamiento adyuvante con radioterapia y sistémico con 6 ciclos de esquema FAC y tamoxifeno (5 años). Presentó una segunda neoplasia en 2012, un carcinoma de la mama derecha pT1pNoM1 RH + Her-2 negativo con metástasis esternal, para lo cual estuvo en tratamiento paliativo con paclitaxel, seguido de cirugía conservadora de mama, metastasectomía

esternal, radioterapia en mama incluyendo campo esternal y ácido zoledrónico. Adicionalmente se indicó anastrozol, pero un año después por aparente recaída ósea y pulmonar se cambió a capecitabina y fulvestrant, junto con el ácido zoledrónico. Desde finales de 2016 se decidió suspender quimioterapia y continuar manejo con fulvestrant y ácido zoledrónico trimestral, sin evidencia de enfermedad visceral u ósea activas a la fecha (año 2020).

A finales de 2019, la paciente presentó una caída de propia altura, con la que desarrolló una fractura subtrocanterica de fémur izquierdo (Figura 1), que requirió reducción con osteosíntesis. No se realizó biopsia del foco de fractura, pero dado que no había evidencia de enfermedad neoplásica visceral u ósea en cadera (Figura 3), además de cumplir con los criterios clínicos y radiológicos de la ASBMR (Tabla 1), se consideró una fractura atípica asociada al uso de bisfosfonatos. El ácido zoledrónico se había suspendido un mes antes de la fractura por un procedimiento odontológico, y se encontraba suspendido en el último control por oncología y continuó fulvestrant.



**Figura 1.** Izq: Radiografía AP de pelvis: se aprecia fractura subtrocanterica de cadera izquierda, con trazo de fractura ligeramente oblicuo, sin conminución y con espícula medial. También se observa engrosamiento de las corticales que compromete ambas diáfisis femorales. Der: Acercamiento al foco de fractura subtrocanterica de cadera izquierda en proyección anteroposterior.

**Tabla 1.** Criterios revisados en 2013 por la ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) para definición de fracturas atípicas de fémur (10).

Debe estar localizada en la diáfisis femoral: distal al trocánter menor y proximal a la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal. Adicionalmente, se deben cumplir al menos 4 criterios mayores. No se requieren los criterios menores, pero habitualmente se encuentran presentes.

**Criterios Mayores\*:**

- Ausencia de trauma o traumatismo mínimo, equivalente a una caída de propia altura o menor.
- La línea de fractura se origina de la cortical lateral y tiene orientación transversa, aunque puede ser oblicua mientras progresa hacia la cortical medial.
- Ausencia total o mínima conminución.
- Completas, afectando ambas corticales y en ocasiones con una espícula medial; en ocasiones incompletas afectando la cortical lateral.
- Engrosamiento del periostio o endostio localizado en la corteza lateral y cercano al sitio de fractura (forma de “pico” o “llamarada”).

**Criterios menores:**

- Engrosamiento cortical generalizado de la diáfisis femoral.
- Presencia de pródomos: dolor unilateral o bilateral en pierna o ingle.
- Fracturas bilaterales completas o incompletas de las diáfisis femorales.
- Retraso en la consolidación de la fractura.

\*Se excluyen fracturas del cuello femoral, intertrocantéricas con extensión subtrocantérica, fracturas periprotésicas y facturas patológicas asociadas a tumores primarios o secundarios; también se excluyen otras enfermedades óseas (enfermedad de Paget, displasia fibrosa, etc.).

## Discusión

Los aminobisfosfonatos son fármacos de una estructura química simple (2 átomos de fósforo unidos a uno de carbono) que actúan como análogos de los fosfatos inorgánicos (11). Esta estructura le confiere una gran avidéz por iones divalentes como el calcio, el cual se encuentra en altas concentraciones en las superficies óseas sometidas a resorción, recambio o metástasis ósea (11, 12). Allí son internalizados por los osteoclastos, y mediante el bloqueo de la enzima farnesil-pirofosfato generan la pérdida de su función resortiva. Se desconocen todas las consecuencias de esta alteración

a largo plazo, sin embargo, sabemos muy bien que la modificación de la relación formación/resorción ósea, resulta benéfico en la prevención de EREs (disminución de incidencia y riesgo global, retraso en aparición), la disminución de fracturas en osteoporosis, entre otros efectos (10, 11).

Existen pocos eventos adversos reportados en los estudios pivotaes con los cuales la FDA autorizó el uso de los bisfosfonatos (11). No obstante, con el uso prolongado se han reportado cada vez más eventos de baja frecuencia. Las FA fueron descritas por primera vez en 2005 en un grupo de pacientes con osteoporosis, recibiendo dicha denominación por la localización y la ausencia de trauma significativo (13). Los estudios histomorfométricos de estos pacientes tenían en común una marcada disminución de la síntesis de matriz ósea, por lo cual la teoría más aceptada del origen de las FA radica en la acumulación de microdaños no reparados, sumados a cambios en la composición mineral que reducen la resistencia mecánica del hueso en individuos genéticamente susceptibles (10, 13-15).

Las FA son bastante infrecuentes en pacientes que usan bisfosfonatos para la osteoporosis, escenario en el que hay más reportes (3-9.8 x 100.000 personas/año) (16). Contrariamente a lo que se pensaría por las dosis y frecuencia usadas, en pacientes con cáncer las FA son aún más infrecuentes (0.05 x 100.000 personas/año) (12). Posiblemente, esto podría explicarse por la acumulación del medicamento en los sitios de metástasis, poca acción en las zonas no afectadas del hueso y menor tiempo de tratamiento relacionado con la menor supervivencia (12).

Por lo general, las FA se localizan la diáfisis femoral, pero también se pueden localizar en la zona subtrocantérica como en el caso de nuestra paciente. El principal factor de riesgo es la duración prolongada del tratamiento, que en el caso de la paciente fue de 8 años (Tabla 2) (10, 12, 14).

A pesar del beneficio sobre los EREs, no es claro cuánto debe durar la terapia con bisfosfonatos en cáncer de mama metastásico, y con frecuencia las pacientes son sometidas a largos periodos de tratamiento. Más allá de 2-3 años es escasa la evidencia, por lo que se debe individualizar (riesgo/beneficio) teniendo en cuenta el estado funcional (recomendaciones ASCO y NCCN) (17, 18).

**Tabla 2.** Factores de riesgo para fracturas atípicas por bisfosfonatos (10, 12, 14)

Duración del tratamiento (mayor a 3-5 años)
Género femenino
Alendronato (comparado con otros bisfosfonatos)
Coadministración de esteroides, estrógenos, inhibidores de bomba de protones, quimioterapia (alquilantes, taxanos, metotrexate), entre otros.
Insuficiencia paratiroidea o hipocalcemia
Diabetes mellitus
Alendronato (comparado con otros bisfosfonatos)
Osteopenia - osteoporosis de base (incluye inducida por hormonoterapia).
Osteonecrosis maxilar concomitante

De acuerdo con algunas series, hasta el 70% de los pacientes tuvieron dolor sordo en el muslo o la ingle previo a la fractura (19, 20), por lo que debe indagarse durante el seguimiento. En caso de presentarse, es pertinente realizar imágenes diagnósticas (radiografía inicialmente), procurar reposo, administrar calcio+vitamina D, y considerar suspensión del bisfosfonato (transitoria o definitiva) o incluso la fijación profiláctica (14, 15, 21).

Existen unos criterios diagnósticos mundialmente aceptados para el diagnóstico de las FA (Tabla 1), de los cuales nuestra paciente cumplía 4/5 criterios mayores y algunos de los menores.

Una vez se ha establecido la fractura, se procede al manejo de esta, siendo la fijación con clavo endomedular la sugerida por algunos expertos (21). Es frecuente la lenta consolidación, aunque se suspenda el bisfosfonato (12)2 (Figura 2). Dentro del manejo integral, se debe estar alerta sobre la posibilidad de fractura del fémur contralateral, que según una cohorte de pacientes con osteoporosis puede ocurrir en menos de un año (22). Los cambios radiológicos (engrosamiento cortical, o del periostio/endostio en cortical lateral) y especialmente el dolor en muslo o ingle son hallazgos de una inminente FA, que deben motivar intervenciones. Aunque hay algunos reportes en la literatura, la terapia anabólica con teriparatide no está autorizada en pacientes con cáncer (14, 15).

No hay una recomendación basada en la evidencia que sustente la continuación/suspensión del bisfosfonato después de una FA. Algunos grupos recomiendan suspensiones transitorias o incluso definitivas basados en que posiblemente se disminuya el riesgo de fractura contralateral, y que su beneficio probado sobre los EREs en estudios pivotaes ha sido en seguimiento menores a dos años (14, 15, 21).

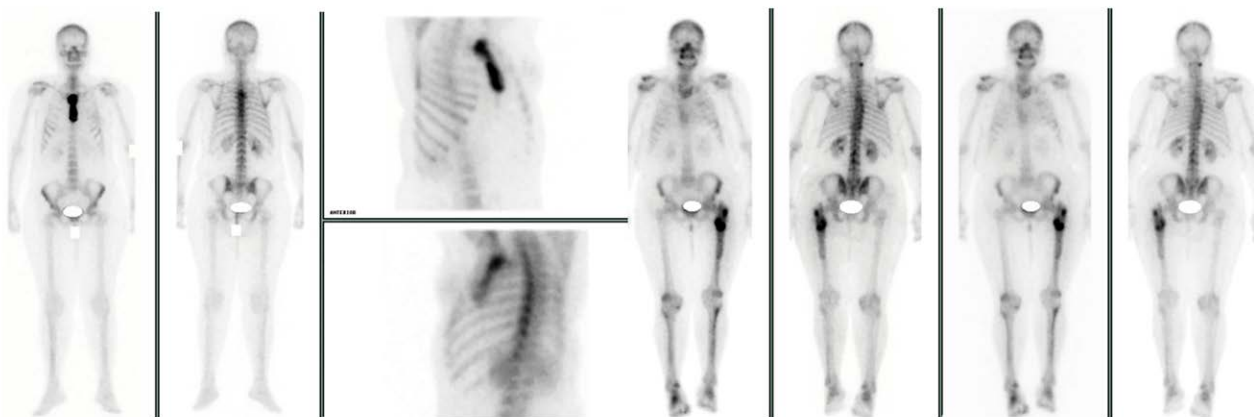


**Figura 2.** Posoperatorio de reducción de fractura con clavo endomedular. Radiografía de control tras 2 meses (izq.) y tras 5 meses de la intervención (der.). Se observa la lenta consolidación de la fractura.

Las fracturas atípicas son eventos adversos infrecuentes que de ninguna manera contraindican el uso de bisfosfonatos. En cambio, su conocimiento debe motivar al clínico a indagar en cada seguimiento los factores de riesgo, síntomas prodrómicos y cambios radiológicos. Dada la falta de evidencia, la suspensión o continuación del bisfosfonato debe ser individualizada.

En resumen, el presente caso demuestra la necesidad de ajustar el juicio clínico de acuerdo al contexto (23), y evitar la inercia diagnóstica y terapéutica (24). Se trata de una paciente con cáncer de mama metastásico con fractura patológica, por lo tanto, el principal diagnóstico diferencial sería progresión de la enfermedad, lo que llevaría a cambiaría del

tratamiento oncoespecífico y a continuar posiblemente con bisfosfonatos; pero la ausencia de progresión en otros sitios, la documentación de fractura diafisaria femoral helicoidal en una paciente con exposición prolongada a bisfosfonatos hizo necesario considerar como diagnóstico más probable una fractura asociada al uso de zoledronato, a pesar de no disponer de reporte histopatológico. Se tomó la decisión de continuar el manejo con fulvestrant 500mg/IM/cada 4 semanas, sin zoledronato, evidenciándose consolidación de la fractura (Figura 2) y a la fecha (un año después de fractura) continúa el mismo tratamiento con beneficio clínico e imagenológico manifiesto (Figura 3), lo que descarta la progresión ósea.



**Figura 3.** Izq: Gamagrafía ósea Enero/2019 se evidencia sólo captación en esternón sin lesiones a nivel de fémur ocho meses antes de fractura Der: Gamagrafía Sep/2020 lesión en cadera por fractura, menor actividad en esternón, sin actividad sospechosa en cadera contralateral.

## Bibliografía

1. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-1936. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
2. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy - MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-124. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
4. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>
5. Zhang Z, Pu F, Shao Z. The skeletal-related events of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Oncol.* 2017;9:21-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2017.09.003>
6. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(16):3082-3092. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.002>
7. Goldvaser H, Amir E. Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(4). doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-019-0623-8>
8. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(2). doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub3>
9. Polascik TJ, Mouraviev V. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):261-268. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/tcrms.s2707>



10. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1998>
11. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Adverse effects of bisphosphonates. *Reumatol Clinica (English Ed.)* 2011;7(3):189-197. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s2173-5743\(11\)70039-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2173-5743(11)70039-9)
12. Edwards BJ, Sun M, West DP, et al. Incidence of Atypical Femur Fractures in Cancer Patients: The MD Anderson Cancer Center Experience. *J Bone Miner Res.* 2016;31(8):1569-1576. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2818>
13. Odvina C V., Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1294-1301. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0952>
14. Lockwood M, Banderudrappagari R, Suva LJ, Makhoul I. Atypical femoral fractures from bisphosphonate in cancer patients - Review. *J Bone Oncol.* 2019;18:100259. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100259>
15. Cheung E, Borno HT. The limitations of today's clinical guidance: Atypical femoral fracture and long-term bone-modifying agents in the oncology setting. *J Oncol Pharm Pract.* March 2020:107815522090796. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155220907965>
16. Khaw KSF, Shibu P, Yu SCY, Chegade MJ, Visvanathan R. Epidemiology and postoperative outcomes of atypical femoral fractures in older adults: A systematic review. *J Nutr Heal Aging.* 2017;21(1):83-91. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-015-0652-3>
17. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1221-1227. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5209>
18. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(4):452-478. doi: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016>
19. Guillermo Laura Asillo E, José Román Pérez F, Villarín Castro Azucena Hernández Sanz A. Fractura Atípica de Fémur Secundaria Al Uso de Bifosfonatos. Vol 10.; 2017.
20. Rosenthal Y, Arami A, Kosashvili Y, Cohen N, Sidon E, Velkes S. Atypical fractures of the femur related to prolonged treatment with Bisphosphonates for osteoporosis. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(2):78-82. <https://europepmc.org/article/med/24645224>. Accessed July 2, 2020.
21. Méndez-Gil A, Prat-Fabregat S, Domingo-Trepas A, et al. ¿Qué sabemos de las fracturas atípicas en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos? Revisión bibliográfica a raíz de una serie de casos. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2013;57(2):95-105. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2012.11.002>
22. Kumar N, Tejjwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2009;91(11):2556-2561. doi: <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.H.01774>
23. Whiting, Penny F et al. "How well do health professionals interpret diagnostic information? A systematic review." *BMJ open* vol. 5,7 e008155. 28 Jul. 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008155>
24. Srinivasan, Preethi et al. "Propagation of uncertainty in Bayesian diagnostic test interpretation." *Southern medical journal* vol. 105,9 (2012): 452-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3182621a2c>