

EDITORIAL

Efectele pleiotrope potențiale ale tratamentului anti-osteoporoză cu bisfosfonați Potential pleiotrope effects of anti-osteoporosis treatment with bisphosphonates

Prof. univ. habil. dr. Mira Florea

Președinte Consiliul Editorial al Revistei Române de Medicina Familiei

Osteoporoza este o boală cronică silențioasă caracterizată printr-un dezechilibru între resorbția osoasă și formarea osoasă. Conform ghidurilor, terapia antiresorptivă cu bisfosfonați rămâne terapia de primă linie pentru mulți pacienți cu osteoporoză. Deși efectele lor asupra oaselor sunt bine stabilite, cercetările sunt în curs de desfășurare pentru a înțelege cum pot bisfosfonații să contribuie la rezultate mai bune în managementul altor boli cronice.

Studiile au demonstrat efecte pleiotrope ale bisfosfonaților dincolo de efectele osoase care includ potențiale proprietăți anticancerigene (antiproliferative, antiangiogenice), protecție cardiovasculară și modulare imună. Bisfosfonații pot inhiba creșterea celulelor canceroase, pot bloca formarea de noi vase de sânge tumorale (angiogeneza) și pot modula sistemul imunitar.

Datorită efectelor lor biologice pleiotrope, ei ar putea fi agenți antineoplazici cu potențial de utilizare ca terapie adjuvantă pentru pacienții cu cancer ale sistemului digestiv (1). Acestea funcționează sinergic cu alte terapii în managementul cancerului colorectal (2), pancreatic (3), hepatic (4). În cancerul de sân, bisfosfonații pentru tratamentul osteoporozei au fost asociați cu un risc redus de cancer mamar (5) și, într-un alt studiu, acidul zoledronic ca si tratament adjuvant la pacienții cu cancer de sân în stadiu incipient și-a dovedit eficacitatea într-un studiu randomizat de fază 3 (6).

Grupul de colaborare al studiilor clinice privind cancerul de sân în stadiu incipient a arătat că bisfosfonații reduc semnificativ recurența la distanță, recurența osoasă și mortalitatea prin cancer mamar la femeile în postmenopauză. Rezultatele la pacientele cu tratament asociat cu bisfosfonați nu au fost influențate de statusul receptorilor, gradul tumorii, afectarea ganglionară sau de administrarea de chimioterapie adjuvantă.

În prezent, ghidurile susțin luarea în considerare a acidului zoledronic cu scop adjuvant timp de 3-5 ani la femeile în postmenopauză cu cancer de sân în stadiu incipient (7).

Unele dovezi sugerează că bisfosfonații ar putea avea un efect protector asupra sistemului vascular, putând aduce beneficii sănătății cardiovasculare, deși sunt necesare mai multe studii. Unele date observaționale au arătat că pacienții sub tratament cu bisfosfonați au avut o mortalitate mai mică, o progresie întârziată a calcificării vasculare în bolile aterosclerotice (8) și un risc mai mic de infarct miocardic (9).

Asocierea observată între terapia antiresorptivă și reducerea mortalității de orice cauză în studiile randomizate, controlate și cohorte observaționale mari poate fi mediată de acțiunile sale pleiotropice: protecție vasculară, modulare imună, reglare metabolică și efect antineoplazic (10).

Scopul principal al terapiei cu bisfosfonați rămâne cel pentru care ea este prescrisă (osteoporoza, metastazele osoase).

Medicii de familie ar trebui însă să considere osteoporoza ca o boală sistemică și să susțină aderența tratamentului antiresorptiv în osteoporoză pentru a îmbunătăți atât rezultatele scheletice, cât și cele legate de mortalitate.

Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma aceste beneficii pleiotrope și a ghida un tratament personalizat.

Potential pleiotropic effects of anti-osteoporosis treatment with bisphosphonates

Prof. habil dr. Mira Florea, Chairman of editorial board of Romanian Journal of Family Medicine

Osteoporosis is a chronic silent disease characterized by an imbalance between bone resorption and bone formation. According to the guidelines, antiresorptive treatment with bisphosphonates remains the first-line therapy for many patients with osteoporosis. While the bone-related effects are well-established, research is ongoing to understand how bisphosphonates may contribute to better results in managing other chronic diseases.

Studies have demonstrated pleiotropic effects of bisphosphonates beyond bone that include potential anti-cancer properties (antiproliferative, antiangiogenic), cardiovascular protection, and immune modulation. Bisphosphonates can inhibit cancer cell growth, block new blood vessel formation (antiangiogenesis), and modulate the immune system.

Due to their pleiotropic biological effects, they could be antineoplastic agents potentially used as adjuvants for patients with cancers of the digestive system (1). They work synergistically with other cancer therapies in colorectal (2), pancreatic (3), liver (4) cancer management.

In breast cancer bisphosphonates for osteoporosis treatment were associated with reduced breast cancer risk (5) and in another study adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer proved efficacy in a randomized phase 3 trial (6). The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group showed that bisphosphonates significantly reduce distant recurrence, bone recurrence, and breast cancer mortality in postmenopausal women. The results on patients with associated bisphosphonates treatment was not influenced by receptor status, tumor grade, nodal involvement, or administration of adjuvant chemotherapy.

Currently, the guidelines support consideration of adjuvant zoledronic acid for 3-5 years in postmenopausal women with early-stage breast cancer (7).

Some evidence suggests bisphosphonates may have a protective effect on the vascular system, potentially benefiting cardiovascular health, though more research is needed. Some observational data showed that bisphosphonate users may have lower mortality, delayed progression of vascular calcification in atherosclerotic diseases (8) and a lower risk of myocardial infarction (9).

The observed association between antiresorptive therapy and reduced all-cause mortality in randomized controlled trials and large observational cohorts may be mediated by its pleiotropic actions: vascular protection, immune modulation, metabolic regulation, and antineoplastic effect (10).

The primary goal of bisphosphonate therapy is for which it is prescribed (e.g., osteoporosis, bone metastases).

However, family physicians should consider osteoporosis as a systemic disease and advocate adherence to antiresorptive therapy to improve both skeletal and survival outcomes.

Further studies are needed to confirm these pleiotropic benefits and guide personalized treatment.

Bibliografie/References

1. Ang C, Doyle E, Branch A. Bisphosphonates as potential adjuvants for patients with cancers of the digestive system. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):906-16. Available from: doi: 10.3748/wjg.v22.i3.906.
2. Singh S, Singh AG, Murad MH, Limburg PJ. Bisphosphonates are associated with reduced risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:232-9.e1. Available from: doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.026.
3. Zhao M, Tominaga Y, Ohuchida K, Mizumoto K, Cui L, Kozono S, et al. Significance of combination therapy of zoledronic acid and gemcitabine on pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 2012;103:58-66. Available from: doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02113.x).
4. Honda Y, Takahashi S, Zhang Y, Ono A, Murakami E, Shi N, et al. Effects of bisphosphonate zoledronic acid in hepatocellular carcinoma, depending on mevalonate pathway. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:619-627. Available from: doi: 10.1111/jgh.12715.
5. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2010;102:799-802. Available from: doi: 10.1038/sj.bjc.6605555).
6. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:997-1006. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(14)70302-X.
7. Goldvaser H, Amir E. Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(4):26. Available from: doi: 10.1007/s11864-019-0623-8.
8. Billington EO, Reid IR. Benefits of Bisphosphonate Therapy: Beyond the Skeleton. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(5):587-596. Available from: doi: 10.1007/s11914-020-00612-4.
9. Tabasum P, Umar M, Richard RM, Khan S, Momna F, Shahwar DE, et al. Beyond the Bone Health: A Narrative Review Unveiling the Role of Bisphosphonates in Reducing the Risk of Myocardial Infarction. *Cureus*. 2025;17(3):e80089. Available from: doi: 10.7759/cureus.80089.
10. Kim KJ. From Bone Health to Lifespan: Pleiotropic Effects of Antiresorptive Agents. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2025;40(4):508-516. Available from: doi: 10.3803/EnM.2025.2571.