

PAMIDRONATO DISSÓDICO (APD) NO TRATAMENTO DAS METÁSTASES ÓSSEAS

LUÍS COSTA, CARLOS MOREIRA, EDUARDO BRUNO DA COSTA

Serviço de Medicina I. Hospital de Santa Maria. Hospital de Dia de Oncologia. Serviço de Medicina II. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os Biofosfonatos são potente inibidores da reabsorção óssea, sendo objecto de investigação clínica no tratamento da Osteopatia Neoplásica. Em estudo clínico pretendemos avaliar a acção terapêutica do Pamidronato Dissódico sobre a dor e a evolução radiológica das metástases ósseas em doentes com carcinoma da mama e mieloma múltiplo. Os resultados sobre os primeiros 10 doentes, permitem concluir pela boa tolerabilidade do fármaco, verificando-se uma acção analgésica significativa em 6 doentes e calcificação de lesões osteolíticas do crâneo numa doente com carcinoma da mama.

SUMMARY

Dissodium Pamidronate (APD) in the treatment of bone metastases

Diphosphonates are potent inhibitors of bone resorption, they have been evaluated in several clinical trials for bone metastases. We performed a clinical study to evaluate the therapeutic effect of Dissodium Pamidronate over pain and radiologic evolution in bone metastases (Breast Cancer and Multiple Myeloma patients). The results regarding the first 10 patients concluded that there is good drug tolerability and significant analgesic activity in 6 patients, with sclerosis of lytic skull lesions in one breast cancer patient.

INTRODUÇÃO

A Osteopatia Neoplásica representa um espectro variado de problemas clínicos — dor óssea, fractura patológica, complicações neurológicas, hipercalemia, invasão medular — com uma morbidade elevada e relativamente longa. Constitui um problema frequente no carcinoma da mama, pulmão, próstata, rim e tiróide, sendo uma característica quase sempre inerente ao mieloma múltiplo.

Sabemos hoje que na reabsorção óssea a estimulação da actividade osteoclástica é um elo importante na patogénese das metástases ósseas e na sua progressão.

Nos últimos dez anos a ciência Médica tem vindo a proporcionar avanços significativos, na interpretação e no despontar de novos fármacos para o tratamento dos estados de hiperreabsorção óssea. Para tanto, basta repararmos que nos últimos congressos internacionais de Oncologia¹⁻³ têm sido apresentados trabalhos importantes na investigação básica e clínica da osteopatia neoplásica. Com particular destaque para os Bifosfonatos como potentes inibidores da reabsorção óssea.

Os bifosfonatos são análogos estáveis do pirofosfato (componente da matriz óssea orgânica) e potentes inibidores dos osteoclastos. Representam actualmente, os fármacos mais promissores na inibição da reabsorção óssea, pelo que têm sido objecto de investigação clínica num número crescente de estudos. Particularmente com o APD (aminohidroxiopropilideno difosfonato dissódico), um dos mais recentes biofosfonatos, ocupando lugar de destaque no tratamento das hipercalemias, sendo um fármaco promissor na terapêutica de suporte das metástases ósseas sintomáticas⁴.

Em doentes com extensa osteopatia neoplásica, estudámos em ensaio clínico a acção terapêutica do APD sobre a dor óssea e evolução radiológica das lesões, bem como a tolerabilidade deste fármaco. Pretendemos assim na presente publicação, apresentar resultados preliminares sobre os primeiros dez doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo foram admitidos doentes com múltiplas metástases ósseas, documentadas radiologicamente de aspecto lítico ou misto, elegíveis quando evidenciassem, progressão das lesões ósseas e/ou persistência de quadro algico significativo, 8 se-

manas após o início da última terapêutica sistémica instituída (quimioterapia, hormonoterapia). Tratava-se assim duma população de doentes, que tinham progredido sob vários esquemas terapêuticos, e em que, a observação de alterações significativas na sintomatologia, ou eventos directamente relacionáveis com a osteopatia neoplásica poderiam ser motivo de avaliação da acção do APD.

Foram excluídos doentes com creatinina ou bilirrubina sérica, maior do que duas vezes o normal, bem como doentes com evidência de doença em progressão no fígado, pulmão ou Sistema Nervoso Central.

Os doentes receberam 60 mg de APD em perfusão e.v. (diluídos em 500 cc de soro fisiológico ou dextrosado e administrados durante 2h) de 21 em 21 dias, prevendo o protocolo um total de 8 administrações. A opção por esta posologia, deveu-se ao facto de acreditarmos que esta é a dose mínima eficaz para este tipo de patologia⁵.

No início do estudo e após a 1.ª, 3.ª, 5.ª e 8.ª administração de APD, os doentes eram avaliados radiologicamente (radiografia do esqueleto axial e outros segmentos ósseos envolvidos), utilizando os critérios da UICC (Union Internationale Contre le Cancer), clinicamente com a observação do índice de actividade de acordo com os critérios da ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) e classificação na escala de dor (I — ligeira e controlável com AINE, II — intensa obrigando à associação com analgésicos de acção central e com limitação considerável da mobilidade, III — muito intensa de difícil controlo farmacológico e grave repercussão no índice de actividade ECOG>3); foi preenchido questionário sobre a tolerabilidade do APD e procedia-se também à avaliação laboratorial, que incluía: Hemograma, Creatininemia, Ionograma com cálcio sérico e fósforo sérico, Transaminases. F. Alcalina, γ GT, LDH, e marcadores tumorais.

Não foram realizadas determinações de cálcio urinário ou hidroxiprolina urinária. Sabemos contudo, que aqueles parâmetros têm sido utilizados em estudos desta natureza para avaliar a inibição da reabsorção óssea alcançada. Todavia carecem de especificidade, e o doseamento da calciúria pode ser significativamente alterado pela dieta. Entretanto, são objecto de investigação⁶ novos marcadores bioquímicos (*Pyridinium collagen cross-links*) cuja elevação na urina é considerada específica da reabsorção óssea, pelo que serão provavelmente muito úteis no futuro para o seguimento destes doentes.



Fig. 1 - Radiografia do crânio evidenciando lesões osteolíticas 5 meses antes do início do Estudo clínico



Fig. 2 - Persistência das lesões ou mesmo ligeiro agravamento em radiografia realizada imediatamente antes do início do Protocolo, e tendo estado entretanto a fazer quimioterapia citostática

RESULTADOS

Existem dados avaliáveis em 10 doentes incluídos no protocolo, oito com carcinoma da mama e dois com mieloma múltiplo.

QUADRO 1 — Refere-se aos 6 doentes em que se observou estabilização das lesões ósseas (critérios UICC), com redução quantitativa no recurso a analgésicos, constatando-se modificação favorável na escala da dor em 3 doentes

Idade	Diagnóstico	Terapêutica Prévia	Lesões ósseas identificáveis por radiografia	Evolução na escala da dor	Evolução no índice de actividade
60	C. Mama	HT, QT	Coluna, Bacia, Fémur Dt° e Esq.°	I → I	II → II
64	C. Mama	HT, QT	Cranio, Bacia, Fémur Direito	II → I	I → 0
68	C. Mama	HT, QT	Coluna, Bacia, Umero direito	II → I	III → III
77	Mieloma múltiplo	QT	Cranio, Coluna	I → 0	I → 0
60	Mieloma múltiplo	QT	Cranio, Coluna, Fémur Dt° Esq.°	I → I	II → I
38	C. Mama	HT, QT	Cranio, coluna, Bacia, Fémur Dt.°	I → I	II → I

QT - Quimioterapia; HT - Hormonoterapia



Fig. 3 - Radiografia realizada 4 meses após terapêutica com APD evidenciando esclerose de lesões osteolíticas

Observámos redução significativa da dor óssea em seis doentes (4 com carcinoma da mama e 2 com mieloma múltiplo) com alteração do recurso quantitativo ou da classe de analgésicos, registando-se modificação de grupo na escala de dor em três doentes. Esta alteração na classificação da escala de dor que utilizámos, pressupõe uma modificação no índice de actividade e/ou suspensão da medicação com analgésicos de acção central. O efeito analgésico do APD na dose utilizada, começa a verificar-se entre a 1.ª e a 3.ª infusão, e manteve-se, ao longo do tempo de permanência no estudo.

Seis doentes evidenciaram estabilização das lesões ósseas (critérios radiológicos da UICC), verificando-se calcificação de lesões líticas do crânio numa doente com carcinoma da mama (ver fig. 1, 2 e 3). Este caso não foi classificado como resposta parcial, de acordo com os critérios da UICC, uma vez que não se verificou qualquer alteração nas lesões de tipo blástico presentes nos ossos ilíacos da mesma doente. Todavia, em face dos excelentes resultados subjectivos então obtidos, e constatando que a radiografia realizada 5 meses após o início de quimioterapia (fig. 2) não revela qualquer melhoria, consideramos significativa a alteração radiográfica observada 4 meses após terapêutica com APD.

Neste grupo de doentes com resposta subjectiva e estabilização das lesões ósseas (por critérios radiológicos), assistiu-se a uma

descida dos valores da Fosfatase Alcalina durante o tratamento com APD (fig. 4). Pensamos que esta observação poderá significar um sinal indirecto da inibição da reabsorção óssea alcançada pela utilização deste bifosfonato. Sobre o mesmo grupo de doentes, apresentamos no quadro 1 alguns dos dados clínicos que consideramos significativos.

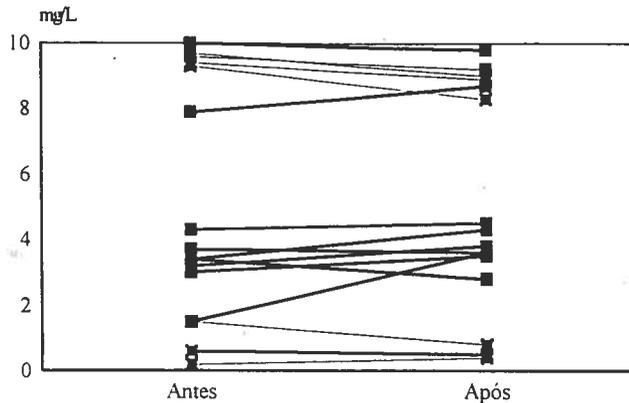


Fig. 4 — Evolução dos valores da fosfatase alcalina dos doentes durante o tratamento com APD

Abandonaram o protocolo por progressão das lesões ósseas três doentes e um por ausência de efeito analgésico após 2 meses de terapêutica como previa o protocolo. Uma doente necessitou de radioterapia paliativa sobre lesões da bacia e cólo do fêmur.

Verificaram-se reacções adversas ligeiras em 4 doentes: 3 com mialgias e exarcebação das dores ósseas nas 24 a 48 horas após administração de APD e um doente com hipertermia — 38° C transitória (24 horas). Laboratorialmente num doente assistiu-se a uma ligeira elevação da creatinina sérica, de 1,1 mg/dl para 1,5 mg/dl (sem alteração posterior). Não encontramos descidas significativas nos valores da calcemia e da fosforemia (ver fig. 5), outros autores têm reportado hipocalcemias e hipofosfatemias assintomáticas.

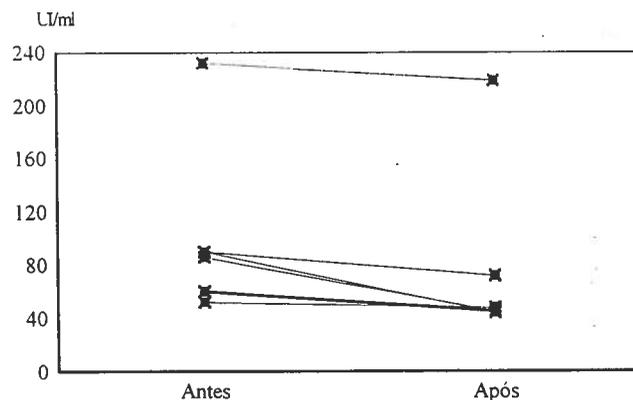


Fig. 5 — Evolução do valor da calcemia e fosforemia nos 6 doentes com resposta subjectiva, e estabilização das lesões ósseas

DISCUSSÃO

A análise preliminar deste estudo clínico sugere que o Pamidronato dissódico — APD — é bem tolerado e possui considerável actividade analgésica em doentes com extensa metastatização óssea. Concordando portanto com resultados de estudos fase II, realizados na Europa^{7,8} e EUA⁹, nos quais se tem observado (com doentes em progressão sob tratamentos prévios) efeitos analgésicos consideráveis em cerca de 50% dos doentes, e calcificação de lesões osteolíticas em 10 a 20%. Torna-se necessária a utilização de critérios mais objectivos no estudo de doentes com metástases ósseas; a avaliação por radiografia do esqueleto ósseo ou por cintigrafia é frequentemente insuficiente para definir respostas terapêuticas. A tomografia axial computadorizada e a ressonância electromagnética são exames mais específicos e sensíveis, todavia são dispendiosos, pelo que os reservamos habitualmente para a avaliação de problemas clínicos concretos (risco de compressão medular e outros).

Acreditamos que os bifosfonatos não devem ser encarados como alternativa à terapêutica sistémica, mas antes, possam ser usados conjuntamente em fases mais precoces da metastatização óssea. Nesta perspectiva, poder-se-ão ampliar os resultados obtidos em grupos de doentes *Heavily pretreated* (condição necessária no tipo de estudos realizados). Os bifosfonatos parecem ser muito úteis na terapêutica paliativa dos doentes com osteopatia neoplásica, mas não devem ser confundidos com terapêutica etiológica disponível para cada caso.

Estão a decorrer nos E.U.A. estudos multicêntricos fase III (APD 90 mg de 4 em 4 semanas *versus* placebo) em doentes com mieloma múltiplo e carcinoma da mama, nos quais será possível concluir pela capacidade que os bifosfonatos podem ter na prevenção de complicações como sejam: fracturas, compressão medular, desenvolvimento de hipercalcémia.

BIBLIOGRAFIA

1. The management of bone metastases and hypercalcaemia by osteoclast inhibition — An International symposium held during the 5th European Conference on Clinical Oncology (ECCO5), London, September, 1989.
2. Osteoclast inhibition in the management of malignancy-related bone disorders — An International symposium held during the 15th International Cancer Congress, Hamburg, Germany, August 1990.
3. Clarke, N. W. Machare, J. George, N. J.R.: *Effects of disodium pamidronate in metastatic prostate cancer*. University Hospital, South Manchester, Sixth European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, Fireze, 1991 27-31, October
4. Pamidronate: A review of this pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1991, 41 (2): 289-318.
5. Thuerlimann, B. Moraut, R.: *Pamidronate disodium (APD) for osteolytic bone metastases: is there a dose effect?* *European Journal of Cancer (G. B)* 1991 27, Suppl. 2, S 203.
6. Lipton A, et al. Elevated urinary excretion of Pyridinium crosslinks in Cancer Patients. *Proceedings of American Society of Clirical Oncology*, S. Diego, USA May, 1992.
7. Thiebaud, D. Leyvraz — S, Burckhardt, P.: *Treatment of bone metastases from breast cancer and myeloma with pamidronate*. *European J. Cancer* vol. 1991; 27, n.º 1, pp 37-41
8. Coleman RP, Woll P. J., Millwa m. Rubens M. D.: *Treatment of bone metastases from breast cancer with (3-amino-1-hydroxipropylideno)-(APD)*. *British J. of Cancer*. 1988, 58:621-625.
9. Lipton A., Harold, H. Gabrelsfky, S. Glover, d. Seaman, J. *European J. Cancer (G.B)* 1991; 27, Suppl. 2, S323.