

Uso de Bisfosfonatos em Metástases Ósseas

Bisphosphonates in Bone Metastases

Jéferson Vinholes *

Resumo

As metástases ósseas representam uma complicação significativa em pacientes com câncer. A destruição óssea resultante, que frequentemente acompanha a doença metastática, resulta em morbidade significativa como complicações esqueléticas, dor e piora da qualidade de vida.

Os bisfosfonatos apresentam uma abordagem terapêutica inovadora para o tratamento das metástases ósseas, através da inibição dos osteoclastos. A aplicação clínica destes agentes se expandiu nos últimos 5 a 10 anos, indo além do tratamento da hipercalemia, para a redução da morbidade esquelética associada à doença metastática.

Uma considerável parte das evidências anteriores disponíveis envolvia estudos não randomizados ou com número insuficiente de pacientes. A quantidade e a qualidade dos estudos randomizados nesta área cresceu exponencialmente nos últimos anos. Estes estudos estão demonstrando que os bisfosfonatos são capazes de reduzir as complicações esqueléticas em um número cada vez mais crescente de neoplasias.

Claramente, ainda há diversos pontos no uso destas drogas que precisam ser melhor elucidados. Por exemplo, as comparações diretas entre os diversos agentes ainda são escassas. Além disto, novos bisfosfonatos estão emergindo e, principalmente, a procura de alvos específicos para o tratamento das metástases ósseas está atraindo muito interesse no "mundo ósseo".

Palavras-chave

Bisfosfonatos, metástases ósseas.

Abstract

Bone metastases are an important complication in patients with cancer. The bone lysis that frequently follows metastatic disease results in significant morbidity, pain and worsening of the quality of life.

The bisphosphonates represent an innovative therapy for the treatment of bone metastases, through the inhibition of the osteoclasts. Clinical application of these drugs has expanded in these last 5-10 years, going beyond the treatment of the hypercalcemia, to the reduction of the skeletal morbidity associated with metastatic disease.

A considerable part of the previous studies were non-randomized or had too few patients. The amount and the quality of the randomized studies have grown exponentially in the last few years. These studies have shown that bisphosphonates are able to reduce skeletal-related events in an increasing number of neoplasias.

Clearly, there are many issues in the use of these drugs that need to be addressed better. For instance, a direct comparison between the diverse agents is scarce. Besides, new bisphosphonates are emerging and, mainly, the search for new and more specific targets for the treatment of bone metastases, it is attracting a great deal of interest in the "bone world".

Key words

Bisphosphonates, bone metastases.

* Coordenador da área de Ensino e Pesquisa do Serviço de Oncologia do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil

INTRODUÇÃO

Metástases ósseas são um problema clínico comum. Uma grande percentagem de pacientes com câncer metastático apresentam metástases ósseas: mieloma 70%-95%; mama 65%-75%; próstata 65%-75%; pulmão 30%-40%; rim 20%-25%; bexiga 40%; melanoma 14%-45% e, tireóide, em 60% dos casos. O prognóstico depende fundamentalmente do tipo do tumor primário. As sobrevidas medianas mais longas são vistas em câncer de próstata (três anos), comparado com dois anos para o câncer de mama e o mieloma múltiplo, e menos de um ano para o câncer do pulmão e melanoma.

Vários tratamentos podem ser utilizados para as metástases ósseas como a radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, bisfosfonatos, radiofármacos e intervenções ortopédicas, cujas indicações dependem de cada tumor.

Os bisfosfonatos ligam-se preferencialmente às superfícies ósseas submetidas à remodelação ativa. Os mecanismos de ação destas drogas incluem: inibição da maturação dos osteoclastos; supressão da função dos osteoclastos; inibição do recrutamento de osteoclastos para o local da reabsorção óssea; redução na produção de citocinas da reabsorção óssea; inibição da invasão de células tumorais e sua aderência à matriz óssea; indução da apoptose em linhagens de células tumorais; inibição da secreção pelas células tumorais de fatores de crescimento estimuladores dos osteoblastos e inibição do número e da atividade dos osteoblastos.

Os estudos com bisfosfonatos avaliaram as complicações esqueléticas das metástases ósseas, chamadas neste caso, de eventos esqueléticos: fratura vertebral, fratura não-vertebral, necessidade de radioterapia, hipercalcemia, cirurgia ortopédica e compressão da medula espinhal. Outra característica destes estudos é que os pacientes também recebiam a terapia antineoplásica necessária para cada tumor.

Os níveis de evidência e graus de evidência para recomendações são aqueles empregados pela ASCO (American Society of Clinical Oncology), como está descrito abaixo.

Tabela 1
Níveis de evidência e grau
de evidência para Recomendações

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA
Nível I - evidência obtida da meta-análise de estudos múltiplos, bem desenhados e controlados
Nível II - evidência obtida ao menos de um estudo experimental, randomizado e bem desenhado
Nível III - evidência obtida de estudos bem desenhados, mas não randomizados, casos controles, estudos de coorte
Nível IV - estudos bem desenhados, mas não experimentais, como estudos comparativos, descritivos ou de uma série de casos
Nível V - evidência de relatos de caso e de exemplos clínicos
GRAUS DE EVIDÊNCIA
A - há evidência do tipo I ou os resultados consistentes de múltiplos estudos dos tipos II, III ou IV
B - há evidência dos tipos II, III, ou o IV e os resultados são geralmente consistentes
C - há evidência dos tipos II, III, ou IV mas os resultados são inconsistentes
D - há pouca ou nenhuma evidência sistemática

A - Mieloma Múltiplo

A.1- Clodronato

Em um estudo placebo-controlado, 350 pacientes foram tratados com o melfalan oral e a prednisolona, e randomizados para receber clodronato oral (2.400 mg/dia) ou o placebo por 2 anos (1). A proporção dos pacientes com progressão das lesões osteolíticas no grupo do placebo (24%) foi o dobro do que no grupo do clodronato (12%) ($p = 0,026$). O grupo do clodronato experimentou uma taxa de progressão mais baixa das fraturas vertebrais (30% versus 40%), que não foi significativa. Uma taxa de progressão similar em fraturas não vertebrais foi observada em ambos os grupos (clodronato, 24% e placebo, 23%).

Em outro estudo randomizado duplo-cego, o clodronato oral foi usado na dose de 1.600mg/dia, além da quimioterapia em 536 pacientes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado (2, 3). A análise de complicações esqueléticas usou o número de eventos esqueléticos por paciente por ano, a qual foi uma das críticas a este estudo. Outra limitação foi que a avaliação radiológica no seguimento foi realizada apenas em pacientes sintomáticos. Somente a metade dos pacientes teve radiografias de follow-up. As fraturas não vertebrais foram 13.2% no grupo do placebo contra 6.8% no grupo do clodronato ($p = 0,036$). As fraturas vertebrais na avaliação de todos os pacientes randomizados (análise apenas realizada recentemente) foram de 22% no grupo do placebo contra 15.5% no grupo do clodronato ($p = 0,05$) (8). A hipercalcemia severa foi reduzida em 50% dos pacientes com clodronato.

O tempo para o primeiro evento esquelético não foi significativamente diferente entre os dois braços. Além disto, a droga não teve nenhum efeito estatístico significativo na dor, e o desempenho clínico também não melhorou.

A.2- Pamidronato

Um único estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado foi realizado com pamidronato endovenoso. Este estudo envolveu 392 pacientes com mieloma estádio III (4). O objetivo primário deste estudo foi a diminuição da taxa de eventos esqueléticos. A proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos foi significativamente menor no grupo que recebeu o pamidronato (28% vs 44% aos 12 meses, $p < 0,001$). O benefício persistiu no follow-up de 21 meses (38% vs 51%). O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 21 meses (5) no grupo que recebeu tratamento versus 10 meses no placebo ($p < 0,001$). Os pacientes que receberam pamidronato como adjuvante a uma segunda linha de tratamento sistêmico tiveram benefício em sobrevida: 21 vs 14 meses ($p = 0,04$). A qualidade de vida, os escores de dor e a performance clínica foram melhores no grupo que recebeu o pamidronato.

A.3- Zoledronato

Um estudo clínico fase III comparou o zoledronato versus pamidronato (6). Este estudo foi randomizado, duplo-cego, multicêntrico, e envolveu 518 pacientes. No início dos ensaios clínicos fase III com o zoledronato, a administração era em doses de 4 mg ou 8 mg em infusão intravenosa de 5 minutos, em intervalos de 3-4 semanas. Subseqüentemente, o volume de infusão foi aumentado para 100 ml e a duração da infusão foi aumentada para 15 minutos, para aumentar a segurança renal. Finalmente, a dose de 8 mg foi reduzida para 4 mg devido ao aumento na incidência de elevação da creatinina sérica. O objetivo deste estudo era demonstrar a não-inferioridade do zoledronato ao pamidronato na prevenção de eventos esqueléticos no estádio III.

Não houve diferenças significativas entre estes dois agentes. O zoledronato apresentou um perfil de segurança similar ao

pamidronato. A proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos com o zoledronato foi 47% vs 49% com o pamidronato. O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 13 meses no zoledronato versus 12 meses no pamidronato.

Este estudo foi atualizado em 2003, sendo que a proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos com o zoledronato foi 47% vs 51% com o pamidronato, mas isto não foi significativo (7). O risco desenvolver um evento esquelético foi 7% menor com o zoledronato, mais isto também não foi significativo ($p = 0,059$).

A.4- Conclusões

Estes dados foram avaliados pelo Cochrane Myeloma Review Group em 2001 (8) e atualizados em 2002 (9). Este grupo concluiu que o clodronato é superior ao placebo. No Canadá, há alguns meses atrás, foram elaboradas novas guidelines, as quais incluem clodronato como uma das opções a serem usadas (10).

Entretanto, o painel de experts da ASCO (11) não considerou os dados com clodronato com robustez suficiente para indicação nesta situação clínica. Os motivos arrolados para isto são: a não avaliação de todos os eventos esqueléticos, um seguimento incompleto em um dos estudos, a não aprovação do uso do clodronato nos Estados Unidos, além de outros fatores. O grupo do NCCN (National Comprehensive Cancer Network), um dos maiores grupos que elaboram guidelines nos Estados Unidos, não menciona o clodronato como uma opção nesta situação clínica (12). Uma recente e extensa revisão feita na Inglaterra, realizada por um painel de experts do sistema de saúde também considerou os dados do clodronato menos expressivos (13).

Nos estudos com bisfosfonatos em mieloma, o tempo de uso foi 21-24 meses. A duração desta terapia não foi definida em estudos clínicos. Desta forma, os bisfosfonatos devem ter seu uso continuado até haver diminuição significativa da performance clínica (grau de recomendação- D).

Os estudos com pamidronato e zoledronato nos mais diversos tumores envolveram pacientes com creatinina sérica inferior a 3mg/dl. O uso destes compostos em pacientes com uma função renal pior do que esta, não está bem estudada. A função renal e albuminúria devem ser avaliadas a cada 3-6 meses em pacientes recebendo pamidronato ou zoledronato. Deve se ter cuidado quando os bisfosfonatos forem administrados com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. O pamidronato não deve ser administrado em menos de duas horas, pois aumenta a chance de toxicidade renal.

Os bisfosfonatos estão indicados na doença lítica óssea presente em radiografias, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). O zoledronato ou pamidronato, a cada 3 a 4 semanas, estão recomendados. A presença apenas de alterações na cintilografia óssea (sem evidência radiológica de doença), não caracteriza indicação para o uso de bisfosfonatos.

Nível da evidência: II. Grau da recomendação: B

B - Câncer de Mama

B.1- Clodronato

Em um estudo randomizado duplo-cego, placebo controlado, o clodronato oral foi usado na dose de 1.600mg/dia, em 173 pacientes (14). Houve uma diminuição do número de eventos esqueléticos por ano em pacientes recebendo clodronato ($p < 0,001$). Entretanto não houve diminuição no número de fraturas não vertebrais, nem da necessidade de radioterapia, e o tempo para o primeiro evento esquelético também não foi superior no grupo do clodronato.

Assim sendo, o clodronato oral influi na história das metástases ósseas, mas o seu benefício não é de grande porte. O clodronato endovenoso não foi propriamente estudado na prevenção de eventos esqueléticos a longo prazo.

B.2- Pamidronato

Dois grandes estudos randomizados (com mais de 370 pacientes em cada estudo), duplo-cegos, placebo-controlados com pamidronato na dose de 90mg definiram o benefício desta droga no estágio IV (15, 16). No primeiro estudo, no qual os pacientes também receberam quimioterapia, a proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos foi significativamente menor no grupo que recebeu o pamidronato (65% vs 46%, $p < 0,001$). O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 13 meses no grupo que recebeu tratamento versus 7 meses no placebo ($p < 0,0005$). Estes efeitos foram mantidos com um seguimento prolongado (17).

No segundo estudo, no qual os pacientes receberam hormonioterapia, a proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos foi significativamente menor no grupo que recebeu o pamidronato (67% vs 56%, $p < 0,026$). Estes efeitos foram mantidos com um seguimento prolongado (18).

Na média destes dois estudos, o número de eventos esqueléticos foi reduzido em 35% ao longo do tempo. Além disto, 20% menos pacientes no grupo do pamidronato chegaram a apresentar qualquer evento esquelético. A deterioração da qualidade de vida, os escores de dor e a performance clínica foram menores no grupo que recebeu o pamidronato nos dois estudos.

Outros dois estudos clínicos compararam pamidronato com placebo, mas utilizaram doses inferiores ao recomendado atualmente (19, 20). O pamidronato oral não está mais sendo desenvolvido.

B.3- Zoledronato

Um único estudo clínico fase III (publicado apenas em forma de abstract) comparou o zoledronato versus placebo (21). Este estudo foi randomizado, duplo-cego, multicêntrico, envolvendo 227 pacientes no Japão. A proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos com o zoledronato foi 31% vs 52% com o placebo ($p < 0,001$). O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 360 dias no grupo placebo e não foi atingido para o zoledronato ($p < 0,004$). O risco de desenvolver um evento esquelético foi calculado usando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill, sendo 44% menor com o zoledronato ($p = 0,0009$).

Um único estudo clínico fase III comparou o zoledronato versus pamidronato nesta situação clínica (7). Este estudo foi randomizado, duplo-cego, multicêntrico, envolvendo 1130 pacientes. O objetivo do estudo era demonstrar a não-inferioridade do zoledronato ao pamidronato na prevenção de eventos esqueléticos.

Na análise inicial do estudo não houve diferenças significativas entre estes dois agentes. A proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos com o zoledronato foi 43% vs 45% com o pamidronato. O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 376 dias no zoledronato versus 356 dias no pamidronato.

A análise de 25 meses do estudo foi recentemente publicada (22). O risco desenvolver um evento esquelético foi calculado usando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill, sendo 20% menor com o zoledronato ($p = 0,025$).

Recentemente, foi publicada uma análise de subgrupo envolvendo apenas os pacientes com lesões osteolíticas (23). Neste subgrupo, a proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos com o zoledronato foi 48% vs 58% com o

pamidronato ($p = 0,058$). O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 310 dias no zoledronato versus 174 dias no pamidronato ($p < 0,013$). Usando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill, o risco desenvolver um evento esquelético foi 30% menor com o zoledronato ($p = 0,01$).

Outra análise de subgrupo recentemente publicada envolveu pacientes que já tinham apresentado algum evento esquelético antes de entrar no estudo (24). O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 296 dias no zoledronato versus 196 dias no pamidronato ($p < 0,013$). Usando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill, o risco desenvolver um evento esquelético foi 20% menor com o zoledronato ($p = 0,029$).

Os resultados do zoledronato em câncer de mama comparados com pamidronato são superiores aos resultados obtidos em mieloma múltiplo. Esta questão foi avaliada (25), através da comparação da taxa de reabsorção óssea no estudo que comparou pamidronato e zoledronato (7). Observou-se uma maior taxa de reabsorção óssea nos pacientes com câncer de mama comparados com os pacientes com mieloma múltiplo. Esta maior taxa de reabsorção foi associada a uma maior taxa de eventos esqueléticos e a ocorrência mais precoce de eventos esqueléticos. Este estudo mostrou que o zoledronato é mais eficiente em suprimir as taxas de reabsorção ósseas altas do que o pamidronato, e que estas drogas são semelhantes em pacientes com média ou baixa reabsorção óssea.

B.4- Ibandronato

Ibandronato é um novo bisfosfonato que apresenta formulações oral e endovenosa. Um estudo randomizado fase III comparou ibandronato nas doses de 2 e 6mg versus placebo (26). A droga foi administrada a cada 3-4 semanas por 2 anos. O objetivo primário do estudo foi a comparação da taxa de morbidade esquelética em um grupo de 466 pacientes. Na dose de 6mg houve uma diferença significativa em favor do ibandronato ($p < 0,004$). O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 50,6 semanas para o ibandronato 6mg versus 33 semanas para o placebo ($p < 0,018$). A qualidade de vida foi avaliada e apresentou-se significativamente melhor com o ibandronato 6mg, além de também haver uma diferença significativa em relação à dor óssea (27). Não houve diferenças significativas entre a dose de 2mg e o placebo.

Outro estudo randomizado fase III comparou ibandronato nas doses de 20 e 50mg oral versus placebo por 2 anos (28). O objetivo primário do estudo foi a comparação da taxa de morbidade esquelética em um grupo de 435 pacientes. Nas doses de 20 mg e 50mg houve uma diferença significativa em favor do ibandronato ($p < 0,024$, e $p < 0,037$, respectivamente). Houve uma redução de 38% dos eventos esqueléticos nos pacientes que receberam ibandronato. O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 54 semanas para o ibandronato 50mg versus 48 semanas para o placebo ($p < 0,28$).

Uma análise conjugada deste estudo e de outro estudo foi recentemente publicada (29). Os resultados demonstraram uma superioridade da dose de 50mg. Esta dose foi recentemente aprovada na União Européia pela Agência Européia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMA), para a prevenção de eventos esqueléticos em pacientes com metástases ósseas de câncer de mama. No Brasil, esta droga ainda não é disponível. O ibandronato ainda precisa ser comparado com outros bisfosfonatos para avaliar melhor definição do seu papel. Entretanto, a sua formulação oral é um claro atrativo para alguns pacientes que necessitam o uso dos bisfosfonatos cronicamente.

B.5- Conclusões

Os dados foram avaliados pelo Cochrane Breast Cancer Group em 2002 (30), que considerou os dados do clodronato suficientes

superiores aos do placebo. No Canadá, há alguns meses atrás, foram elaboradas novas guidelines, as quais incluem clodronato como uma das opções a ser usada (10).

O grupo do NCCN não coloca o clodronato como uma opção nesta situação clínica (12). Uma recente e extensa revisão feita na Inglaterra, realizada por um painel de experts do sistema de saúde também considerou os dados do clodronato menos expressivos (13).

O ASCO reuniu um painel de experts o qual publicou um guideline sobre o uso de bisfosfonatos em câncer de mama em 2000 (31), a qual foi atualizada em 2003 (32). O painel de experts não considerou os dados com clodronato com robustez suficiente para indicação nesta situação clínica.

O painel recomendou o pamidronato ou o zoledronato. Na época da publicação da última guideline, a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill do estudo que comparou zoledronato e pamidronato só estava publicada como abstract. Além disto, o painel de experts considerou que esta análise deve ser interpretada com cautela, sendo apenas uma das diversas análises secundárias pré-planejadas neste estudo. Devido a isto, o painel considerou os dados de superioridade do zoledronato sobre o pamidronato insuficientes.

Os bisfosfonatos estão indicados na doença lítica óssea evidente em radiografias, TC ou RM. O zoledronato ou pamidronato a cada 3 a 4 semanas são recomendados. A presença apenas de alterações na cintilografia óssea (sem evidência radiológica) não caracteriza indicação para o uso de bisfosfonatos.

Nível da evidência: I. Grau da recomendação: A

Um ponto de discussão é o momento de se iniciar a terapia. Uma recente meta-análise avaliou o uso de bisfosfonatos em câncer (33). Os estudos com pamidronato e zoledronato mostraram que há um aumento significativo no tempo para o primeiro evento esquelético. Desta forma, os autores argumentam que os bisfosfonatos devem ser iniciados no momento do diagnóstico das metástases ósseas. As guidelines do Canadá também recomendam o início do uso no momento do diagnóstico das metástases ósseas. A presença ou não de sintomas não foi um critério de inclusão dos estudos relatados acima. Num sistema de saúde com recursos limitados, a prioridade deve ser dada aos pacientes sintomáticos.

Outro ponto é a duração do tratamento com bisfosfonatos. Nestes estudos, os bisfosfonatos não foram interrompidos devido à ocorrência de eventos esqueléticos ou progressão óssea. Em relação a duração total, nos estudos estas drogas foram usadas por 24 meses. A duração ainda não foi definida pelos estudos, além de 2 anos. Apenas um estudo retrospectivo (34), com poucos pacientes ($n = 22$), avaliou o uso além de 24 meses, na média, por 42 meses. A droga pareceu bem tolerada.

Assim sendo, o pamidronato e o zoledronato devem ser continuados até a piora da performance do paciente (Grau de recomendação- D: painel de consenso).

C- Próstata

Os bisfosfonatos reduzem o risco de eventos esqueléticos relacionados ao câncer, por inibir a atividade osteoclástica. Por esta razão, estes agentes foram considerados inicialmente ineficazes para metástases ósseas do câncer de próstata, que são caracterizadas pela atividade osteoblástica. A evidência de um componente osteoclástico nestas metástases renovou o interesse nos bisfosfonatos, visando a redução dos eventos esqueléticos. Devido a isto, o câncer de próstata é aquele tumor onde as pesquisas com estas drogas foram mais lentas. Neste tumor, a terapia de deprivação androgênica aumenta a

reabsorção óssea e predispõe os pacientes à osteoporose e aos eventos esqueléticos. Os bisfosfonatos inibem o processo reabsorptivo e ajudam a manter a massa do osso, sugerindo que as drogas também possam ter um papel no tratamento antes que a doença progrida a um estado hormônio-independente.

C.1- Clodronato

Um estudo inglês, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, foi recentemente publicado em pacientes com doença hormônio-sensível (35). Neste estudo, 311 pacientes foram randomizados para clodronato oral 2080mg/dia versus placebo por um período de 3 anos. Os pacientes deviam estar começando ou respondendo a primeira linha de manipulação hormonal. O objetivo principal do estudo foi avaliar a sobrevida livre de progressão óssea, o qual é definido como o tempo entre a randomização e o aparecimento de sintomas. Esta medida equivale aos eventos esqueléticos usados em outros estudos.

Os pacientes que receberam clodronato apresentaram menor deterioração da performance clínica ($p < 0,008$). Após 5 anos de seguimento houve uma pequena vantagem em favor do braço com clodronato, a qual quase atingiu diferença significativa na sobrevida livre de progressão óssea ($p < 0,066$). A falta de significância estatística pode se dever ao relativo pequeno número de pacientes neste estudo comparado com outros.

Um outro estudo canadense, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico comparou mitoxantrona/prednisona e clodronato versus mitoxantrona/prednisona e placebo em pacientes com câncer de próstata hormônio-refratário sintomáticos (36). No total, 209 pacientes receberam clodronato 1500mg endovenoso ou placebo a cada 3 semanas. O objetivo do estudo era uma redução em uma escala de dor ou uma redução em 50% do consumo de analgésicos. Não houve diferença entre os grupos com relação aos objetivos primários, qualidade de vida ou duração média da resposta.

C.2- Pamidronato

Dois estudos randomizados (com 378 pacientes no total), duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntricos, foram recentemente publicados numa análise combinada (37). O pamidronato na dose de 90mg foi comparado com placebo em pacientes com dor óssea que progrediram após a primeira linha de hormonioterapia. A droga foi aplicada a cada 3 semanas, por 27 semanas. Não houve diferença em relação à proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos ou em relação ao alívio da dor óssea.

C.3- Zoledronato

Um único estudo clínico de fase III randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado comparou placebo e zoledronato no tratamento de metástases ósseas em pacientes com doença hormônio-refratária (38). Ao contrário dos grandes estudos em outras neoplasias, em câncer de próstata o braço controle foi o placebo, pois o pamidronato não tinha uma indicação estabelecida em próstata. No total, 643 pacientes entraram no estudo, dos quais 75% eram sintomáticos. Os pacientes foram randomizados para zoledronato 4 mg, zoledronato 8 mg ou placebo, por 2 anos. Durante o estudo, o braço de 8mg foi reduzido para 4mg.

A proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos com o zoledronato 4mg foi 33% vs 42% com o placebo ($p < 0,021$). O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 488 dias no zoledronato 4mg versus 321 dias no placebo ($p < 0,009$). Entretanto, não houve diferenças entre os grupos em relação à qualidade de vida e a performance clínica.

A análise de 25 meses do estudo foi recentemente publicada (39). Os efeitos em relação à diminuição dos eventos esqueléticos

persistiram (38% versus 49%, $p < 0,02$). O risco de desenvolver um evento esquelético foi calculado usando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill, sendo 38% menor com o zoledronato ($p = 0,025$). Além disto, houve significativamente menos dor óssea durante no grupo que recebeu o zoledronato. Uma análise de subgrupo recentemente publicada envolveu pacientes que já tinham apresentado algum evento esquelético antes de entrar no estudo (40). O risco de desenvolver um evento esquelético nestes pacientes foi reduzido em 40% com o uso de zoledronato

C.4- Conclusões

O zoledronato é o primeiro bisfosfonato a apresentar benefício clínico em pacientes com doença hormônio-refratária. Não há guidelines do ASCO publicadas sobre o uso destes agentes neste tumor. Alguns autores consideram que os dados com o zoledronato não são suficientes para uma indicação para todos os pacientes que são hormônio-refratários (41, 42). Eles consideram que os dados do zoledronato ainda são insuficientes, e que os pacientes deveriam ser selecionados com base no risco de fraturas ou de compressão medular. O FDA (Food and Drug Administration) e a agência européia aprovaram o uso do zoledronato em pacientes que são hormônio-refratários.

Nível da evidência: II. Grau da recomendação: B

Em relação a doença hormônio-sensível, a agência européia aprovou o uso do zoledronato, mesmo sem um estudo formalmente realizado com os bisfosfonatos mais potentes, e também devido aos benefícios em relação a preservação da massa óssea que os bisfosfonatos possuem. Um estudo clínico de fase III randomizado do CALGB (estudo 90202), multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado em câncer de próstata doença hormônio-sensível está sendo realizado. Este estudo está comparando placebo versus zoledronato no tratamento de metástases ósseas. No total, 680 pacientes devem ser randomizados, visando à redução dos eventos esqueléticos.

D- Outros tumores

D.1- Zoledronato

Esta droga é o único bisfosfonato testado em fase III nestes tumores. Este estudo clínico foi randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado. Foram comparados placebo e zoledronato no tratamento de metástases ósseas líticas associadas ao câncer de pulmão e outros tumores malignos (exceto câncer de mama, mieloma múltiplo ou câncer de próstata) (43). Nestas neoplasias, assim como no câncer de próstata, o braço controle foi o placebo, pois o pamidronato não tinha uma indicação estabelecida. O objetivo do estudo foi a prevenção de eventos esqueléticos. No total, entraram no estudo 773 pacientes, nos quais os tumores mais comuns foram: 415 com câncer de pulmão, 74 com câncer de rim e 51 com tumor primário desconhecido. Os pacientes foram randomizados para zoledronato 4 mg, zoledronato 8 mg ou placebo, por 2 anos. Durante o estudo, o braço de 8mg foi reduzido para 4mg.

A proporção de pacientes que desenvolveu eventos esqueléticos com o zoledronato 4mg foi 38% vs 44% com o placebo ($p < 0,023$). O tempo para o primeiro evento esquelético foi de 230 dias no zoledronato 4mg versus 163 dias no placebo ($p < 0,023$). Este aumento de 2 meses para o primeiro evento esquelético é interessante, pois esta população de doentes tem uma sobrevida limitada (6-10 meses). O risco de desenvolver um evento esquelético foi calculado usando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill, sendo 27% menor com o zoledronato ($p = 0,017$). Entretanto, não houve diferenças

entre os grupos em relação à qualidade de vida e à performance clínica.

A análise de 21 meses do estudo foi recentemente publicada (44). Os efeitos em relação à diminuição dos eventos esqueléticos persistiram (39% versus 46%, $p < 0,02$). O risco de desenvolver um evento esquelético foi calculado usando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill, sendo 31% menor com o zoledronato ($p = 0,003$).

Uma análise de subgrupo recentemente publicada envolveu pacientes com câncer de rim (45). A proporção de pacientes que desenvolveram eventos esqueléticos com o zoledronato 4mg foi 37% vs 74% com o placebo ($p < 0,015$). O tempo para o primeiro evento esquelético não foi alcançado ainda com o zoledronato 4mg versus 72 dias no placebo ($p < 0,006$). O risco de desenvolver um evento esquelético foi calculado usando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill, sendo 61% menor com o zoledronato ($p = 0,017$). Estes resultados em câncer de rim indicam que este tumor é particularmente responsivo aos bisfosfonatos.

O zoledronato está indicado na doença lítica óssea evidente em radiografias, TC ou RM. O zoledronato deve ser usado a cada 3-4 semanas. A presença apenas de alterações na cintilografia óssea (sem evidência radiológica) não caracteriza indicação para o uso de bisfosfonatos.

Nível da evidência: II. Grau da recomendação: B

REFERÊNCIAS

- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al: Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group [erratum appears in Lancet 340: 1420, 1992]. Lancet 1992 (340) 1049-1052.
- McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Br J Haematol 1998 (100) 317-325.
- McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, et al: Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. Br J Haematol 2001 (113) 1035-1043.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. N Engl J Med 1996 (334) 488-493.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al: Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol 1998 (16) 593-602.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. Cancer, 2001 (7) 377-387.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer. 2003; 15; 98:1735-44.
- Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, et al: Bisphosphonates for multiple myeloma (a Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4):CD003188.
- Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. An update. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3):CD003188.
- Hematology Disease Site Group. Imrie K, Stevens A, Makarski J, Esmail R, Meharchand J, Meyer R. The role of bisphosphonates in the management of skeletal complications for patients with multiple myeloma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2004 Mar 30.
- Berenson JR, Hillner B, Bruce E, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology, 2002; 20: 2002: 3719-3736.
- National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2004: nccn.org
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease Health Technol Assess. 2004; 8:1-176.
- Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol. 1993; 11: 59-65.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med. 1996; 12; 335:1785-91.
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1999 Mar; 17:846-54.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1998; 16:2038-44.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer. 2000 1; 88:1082-90.
- Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al: Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. J Clin Oncol 14:2552-2559, 1996
- Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. Anticancer Res. 1999; 19:3383-92.
- Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of zoledronic acid in the prevention of skeletal complications in Japanese women with bone metastases from breast cancer. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, (July 15 Supplement), 2004: 668.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in

- patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003 15; 98: 1735-44.
23. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 1; 100:36-43.
24. Kaminski M, Rosen L, Gordon D, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in patients with breast cancer and multiple myeloma who are at high risk for skeletal complications. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2004, Vol 22, (July 15 Supplement), 2004: 857
25. Coleman RE, Cook R., Major P, et al. Why is zoledronic acid (Z) superior to pamidronate (P) for bone metastases from breast cancer (BC) but equivalent in multiple myeloma (MM)? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: page 47, (abstr 187)
26. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003 14: 1399-1405.
27. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer*. 2004; 40:1704-12.
28. Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, et al. Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 2004 15: 743-750.
29. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*. 2004; 90:1133-7.
30. Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1):CD003474.
31. Hillner BE, Ingle JN, Berenson J et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-1391.
32. Hillner BE, Ingle JN, Rowan T, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women with Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21: 2003: 4042-4057
33. Ross J R, Saunders Y, Edmonds P M, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 469-76
34. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001 ;19:3434-7
35. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003 Sep 3;95(17):1300-11
36. Ernst DS, Tannock IF, Winqvist EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3335-42.
37. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4277-84.
38. Saad F, Gleason D, Vinholes J, et al A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of National Cancer Institute* 2002; 94: 19, 1458-68.
39. Saad F, Gleason D, Vinholes J et al (2004). Log-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with advanced prostate cancer and bone metastasis. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:879-82.
40. Kelly WK, Steineck G. Bisphosphonates for men with prostate cancer: sifting through the rubble. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4261-2.
41. Canil CM, Tannock IF. Should bisphosphonates be used routinely in patients with prostate cancer metastatic to bone? *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1458-68
42. Chin JL, F. Saad F, Vinholes, et al. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer based on history of skeletal complications. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2004: 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 4576
43. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3150-7.
44. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98:962-9.
45. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004 Jun;100:2613-21