

# Metástases ósseas: opções de tratamento sistêmico

Solange Moraes Sanches<sup>1</sup>

## Resumo

As metástases ósseas podem ser um dos primeiros indicativos de doença disseminada nos pacientes com câncer, principalmente de mama, pulmão e próstata. Embora a maior parte desses pacientes tenha sua sobrevida diminuída após o diagnóstico de doença metastática, uma proporção considerável sobreviverá por um período de tempo suficientemente grande para que a doença óssea provoque sintomas significativos, causando dor e afetando a qualidade de vida do indivíduo. Alternativas de tratamento vêm sendo pesquisadas para esses pacientes, em tentativas de interferência no processo fisiopatológico da doença óssea. Radioisótopos e agentes sem atividade citotóxica têm se destacado neste aspecto, e este artigo sobrepasa as diversas alternativas terapêuticas em investigação clínica para esse grupo de pacientes.

**Unitermos:** Metástases ósseas; tratamento sistêmico; radioisótopos; nitrato de gálio; bifosfonatos.

## Introdução

As metástases ósseas causam dor e comprometem a qualidade de vida de um grande número de pacientes com câncer. Muitas vezes, são o primeiro indicativo de doença disseminada e embora o prognóstico seja ruim, uma parte dos pacientes viverá por vários meses ou até mesmo anos, e necessitará de tratamento ativo por sintomas decorrentes da doença óssea<sup>(1)</sup>. Tumores de mama, pulmão e próstata são os sítios primários mais freqüentes, responsáveis por mais de 80% das metástases ósseas, embora outros tumores, como os de rim, tireóide, endométrio, bexiga e do trato gastrointestinal também possam metastatizar para os ossos<sup>(1,2)</sup>.

A dor óssea é o sintoma dominante em 75% dos pacientes, com um ou mais sítios localizados de dor. As fraturas patológicas ocorrem em 8 a 30% dos pacientes com metástases ósseas, sendo o tumor de mama responsável por 50 a 60% destas fraturas. A hipercalcemia ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes e a compressão medular em cerca de 5% deles<sup>(3)</sup>. Sem dúvida, a dor e suas conseqüências na mobilidade do indivíduo e o estado de ansiedade ou depressão que acarretam são problemas importantes no tratamento destes pacientes.

Considerando-se que as metástases ósseas são um indicativo de doença disseminada, a abordagem sistêmica da doença de base é imperativa, seja por hormônio ou quimioterapia.

## Hormonioterapia

A hormonioterapia é uma modalidade de tratamento que leva a recalcificação em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes, com regressão da lesão em partes moles e alívio da dor ocorrendo em uma freqüência maior. Como apresenta poucos efeitos colaterais, é uma alternativa de tratamento paliativo atraente para tumores hormônio-responsivos<sup>(1)</sup>.

No tumor de mama metastático, aproximadamente 1/3 de todas as pacientes obtêm alívio da dor com a hormonioterapia, sendo que 50% das pacientes com tumores com receptores de estrógeno positivo apresentam resposta à manipulação hormonal, contra somente 10% daquelas com receptores de estrógeno negativo, responsivas a este tratamento<sup>(4)</sup>. O tamoxifeno é geralmente o agente de primeira linha no tratamento deste tumor, embora não haja evidências absolutas de que seja superior a qualquer outro tipo de hormonioterapia. Pacientes que param de responder a um tipo de hormonioterapia podem se beneficiar com outro

<sup>1</sup>Titular do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo – Fundação Antônio Prudente – São Paulo – SP  
Endereço para correspondência: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo – CEP 01509-010

agente hormonal, embora as respostas, nesses casos, sejam de curta duração. O uso de agentes hormonais combinados não parece proporcionar nenhuma vantagem sobre o uso seqüencial dos mesmos<sup>(4)</sup>.

No tumor de próstata, 70 a 80% dos pacientes não tratados podem obter alívio de dor com hormonioterapia. Esta resposta pode ser extremamente rápida, ocorrendo dentro de 24 horas do início do tratamento e com duração média de 12 meses. Após falha da primeira linha de hormonioterapia, o benefício com terapêuticas subseqüentes é limitado, embora alguns pacientes apresentem alívio transitório da dor<sup>(5)</sup>. A combinação de antiandrogênicos e de agonistas LHRH parece não proporcionar resultados melhores que a monoterapia, principalmente em pacientes com doença extensa e sintomáticos<sup>(6)</sup>. Porém, pacientes assintomáticos e com doença metastática óssea mínima podem obter um benefício com a terapêutica combinada, com aumento na sobrevida global e intensidade dos sintomas, quando comparado com o agonista LHRH isolado<sup>(6)</sup>.

### Quimioterapia

A quimioterapia tem eficácia demonstrada no tratamento das metástases ósseas de certos tumores, e à potencial melhora no sintoma dor e na qualidade de vida contrapõe-se a toxicidade deste tipo de tratamento.

No câncer de mama, várias drogas efetivamente tratam as metástases ósseas, com alívio de dor em 10 a 14 dias do início do tratamento, com recalcificação ocorrendo em frequência muito menor que o alívio de dor. Um subgrupo de aproximadamente 20% de pacientes com tumor de mama apresenta metástases ósseas somente, e têm um prognóstico mais favorável. São quase sempre pacientes com tumores com receptores de estrógeno positivos, beneficiando-se da hormonioterapia, sendo a quimioterapia também efetiva para estas pacientes, porém com uma maior incidência de efeitos colaterais. Este tipo de resposta à quimioterapia pode ser devido a um comportamento biológico mais favorável neste subgrupo específico, que a uma maior responsividade ao tratamento.

Outros poucos tumores sólidos com envolvimento ósseo são responsivos à quimioterapia. Em tumores de pulmão de pequenas células, 50 a 80% dos pacientes com sintomas ósseos podem ter resposta com quimioterapia, com a sobrevida sendo usualmente curta para que se possa avaliar recalcificação óssea<sup>(7)</sup>.

### Radioisótopos

Embora seja uma máxima tratar doença sistêmica sistemicamente com quimio ou hormonioterapia, os problemas se multiplicam a partir do momento em que esta doença poderá não ser primariamente responsiva ou parar de responder a estes tipos de tratamento. Neste ponto, terapêuticas utilizando radioisótopos, como por exemplo o estrôncio 89, são muito interessantes, com estudos mostrando uma diminuição da dor e melhora da qualidade de vida importantes, sendo utilizadas isoladamente, em associação ou adjuvância à radioterapia convencional<sup>(8,9)</sup>. O estrôncio 89 é um análogo radiativo do cálcio que emite uma partícula beta de radiação de 1,43 MeV. Em lesões osteoblásticas, este análogo do cálcio é incorporado como precursor ósseo, sem possibilidade de remoção metabólica<sup>(8)</sup>. A administração sistêmica deste agente proporciona alívio gradativo da dor, em 1 a 2 semanas do início do tratamento e duração aproximada de 10 a 12 semanas, podendo o tratamento ser repetido a cada 10 semanas, por até 10 vezes<sup>(8)</sup>. Uma abordagem interessante é tornar pacientes com tumor de próstata disseminado e com múltiplos pontos de dor passíveis de tratamento com radioterapia localizada nos locais dolorosos remanescentes, após controle da maior parte dos pontos algícos. A toxicidade hematológica ocorre principalmente em pacientes submetidos previamente à quimioterapia, sendo de grau leve (decréscimo de 20 a 30% na contagem de plaquetas) nos demais pacientes.

O samário-153 e o rênio-186 são também promissores para o tratamento das metástases ósseas, com estudos mostrando redução significativa da dor<sup>(10,11)</sup>. Porém estes resultados devem ser interpretados de maneira cautelosa, pelo tamanho da população estudada, critérios de avaliação de dor não validados e ausência de dados que determinem a correlação entre dose e resposta.

### Nitrato de gálio

Agentes sem atividade antineoplásica, direcionados exclusivamente ao tratamento da doença do esqueleto, vêm sendo testados para a palição das metástases ósseas e suas conseqüências, com resultados promissores. O nitrato de gálio é uma alternativa de tratamento que se mostrou segura e altamente eficaz nas hipercalcemias. Atua como inibidor da reabsorção óssea, diminui o "turnover" ósseo, interferindo no tamanho e organização dos cristais de hidroxiapatita, tornando-os menos solúveis e portanto com menor possibilidade de reabsorção<sup>(12,13)</sup>. Em um estudo piloto randomizado em

pacientes portadores de mieloma múltiplo, a utilização de nitrato de gálio em baixas doses produziu alívio da dor e alteração no metabolismo do cálcio, aumentando a incorporação deste íon no tecido ósseo<sup>(14)</sup>, podendo vir a se firmar como um tratamento adjuvante no retardo da osteólise ou mesmo revertendo este processo. É uma droga bem tolerada, com toxicidade renal pouco significativa e não cumulativa.

### Bifosfonatos

Os bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato endógeno, com uma estrutura principal fosfato-carbono-fosfato, com a propriedade de regular o "turnover" ósseo pela inibição da atividade dos osteoclastos<sup>(15)</sup>. Vários análogos foram sintetizados, com diferenças em atividade, potência e efeitos colaterais. Os novos bifosfonatos contêm um grupo amino ou um anel heterocíclico na cadeia lateral, sendo mais potentes que os compostos desenvolvidos anteriormente. Sabe-se que a natureza específica da cadeia lateral determina a biodistribuição e o efeito bioquímico do bifosfonato na função do osteoclasto<sup>(15)</sup>. Por exemplo, aproximadamente 20% do clodronato administrado a humanos é retido no esqueleto, enquanto 50% do alendronato ou pamidronato é distribuído aos ossos. Também, os aminobifosfonatos localizam-se preferencialmente em locais de "turnover" ativo dos ossos, aderem a superfícies ósseas e inibem a reabsorção mediada por osteoclastos em doses com pouco ou nenhum efeito sobre a mineralização óssea geral. O etidronato tem como principal desvantagem sua baixa potência na prevenção da reabsorção óssea em doses que também inibem a mineralização óssea normal.

Estudos clínicos com as drogas liberadas para utilização em humanos (etidronato, clodronato e pamidronato), em alguns tumores, mostraram uma clara utilidade no tratamento da hipercalemia e são promissores na abordagem das outras complicações das metástases ósseas<sup>(16,17,18,19)</sup>. O etidronato, pelo motivo citado anteriormente, não é uma boa droga para aplicação clínica. Estudos com clodronato mostram um efeito positivo quanto à redução de dor, com uma redução na excreção urinária de cálcio, sugerindo que o alívio da dor possa ser resultado do efeito anti-reabsortivo dos bifosfonatos, retardo de progressão das metástases ósseas e de diminuição na taxa de fraturas e deformidades<sup>(17,18)</sup>. Estudos com pamidronato mostram resultados semelhantes, e particularmente interessante é a observação em um destes estudos, randomizado e controlado, em que a utilização

desta droga por via oral na dose de 300 mg/dia em pacientes com tumor de mama metastático reduziu significativamente a dor óssea, a incidência de hipercalemia e de fraturas patológicas, num período de acompanhamento de 18 meses<sup>(19)</sup>. O efeito parece ser dose-dependente, porém a toxicidade gastrointestinal destes compostos é limitante neste aspecto. A crítica aos estudos com bifosfonatos, quanto à avaliação do quesito dor, é que os trabalhos utilizam concomitantemente tratamento sistêmico citotóxico ou analgésico, o que limita o entusiasmo no uso desses agentes para o tratamento de dor.

### Conclusão

Em síntese, a doença óssea metastática constitui um importante problema clínico, decorrente de processos fisiopatológicos complexos. Usualmente, no momento em que o paciente apresenta sintomas, já há uma extensa destruição óssea. Em estados avançados de doença óssea, a osteólise mediada por osteoclastos é apenas um dos mecanismos de progressão, e por isso o papel dos bifosfonatos é limitado nesta fase. Talvez a doença metastática óssea em fase mais precoce poderá ser mais responsiva a estes agentes.

Embora a literatura sugira que os bifosfonatos possam ser ativos, não há até o momento uma demonstração inequívoca de que qualquer deles seja efetivo no tratamento da dor óssea ou outras complicações mórbidas das metástases ósseas, com exceção da hipercalemia.

Por fim, uma vez que pacientes com doença metastática óssea que escapam ao tratamento padrão são de difícil controle clínico, não tendo sido determinada até o momento qual a melhor abordagem terapêutica, o desenvolvimento de novos estudos em populações rigorosamente definidas, prospectivos, randomizados e controlados, empregando mensurações validadas de resposta a drogas específicas, são de fundamental importância para determinar o real valor de tratamentos não citotóxicos a estes pacientes.

### Summary

*Bone metastases may be present as one of the first signs of disseminated disease, mainly in breast, lung and prostate cancer. Although the majority of these patients will have a short survival, a considerable proportion of them will survive time enough to develop symptoms of the bone disease, suffering pain and affecting their quality of life. Therapeutic alternatives that interfere in the physiopathologic process of bone disease are being investigated,*

and radioisotopes and agents without citotoxic activity are promising in this area. This article is an overview of the several options at clinical investigation for these subset of patients.

**Uniterms:** Bone metastases; sistemic therapy; radioisotopes; gallium nitrate; bisphosphonates.

### Referências Bibliográficas

1. NIELSEN, O.S.; MUNRO, A.J.; TANNOCK, I.F. – Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol*, 9(3):509-24, 1991.
2. STOLL, B.A. – Natural history, prognosis, and staging of bone metastases. In: STOLL, B.A.; PARBHOO, S. (eds). Bone metastases: monitoring and treatment. New York, NY, Raven, pp 1-20, 1983.
3. MALAWER, M.M.; DELANEY, T.F. – Treatment of metastatic cancer to bone. In: DE VITA, V.T.Jr; HELLMAN, S. & ROSENBERG, S.A. (eds). Cancer: principles and practice of oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 2225-2245, 1993.
4. HARRIS, J.R.; MORROW, M.; BONADONNA, G. – Cancer of the breast. In: DE VITA, V.T.Jr; HELLMAN, S. & ROSENBERG, S.A. (eds). Cancer: principles and practice of oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 1264-1332, 1993.
5. HANKS, G.E.; MYERS, C.E.; SCARDIUNO, P.T. – Cancer of the prostate. In: De Vita, V.T.Jr; Hellman, S. & Rosenberg, S.A. (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 1073-1113, 1993.
6. CRAWFORD, E.D.; EISENBERGER, M.A.; MCLEOD, D.G. et al – A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*, 321:419-24, 1989.
7. HIDE, D.C.; PASS, H.I.; GLATSTEIN, E.J. – Small cell lung cancer. In: DE VITA, V.T.Jr; HELLMAN, S. & ROSENBERG, S.A. (eds). Cancer: principles and practice of oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 723-30, 1993.
8. ROBINSON, R.G. – Strontium-89: Precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer*, 72:3433-35, 1993.
9. PORTER, A.T.; MCEWAN, A.J.B.; POWE, J.E.; REID, R.H.; MCGOWEN, D.C.; LUKKA, H. et al. – Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25:805-13, 1993.
10. FARHANGI, M.; HOLMES, R.A.; VOLKERT, W.A.; LOGAN, W.; SINGH, A. – Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med*, 33:1451-8, 1992.
11. MAXON, H.R.I.; SCHRODER, L.E.; HERTZBERG, V.S.; THOMAS, S.R.; ENGLARO, E.E.; SAMARATUNGA, R. et al. – Rhenium-186-HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med*, 32:1877-81, 1991.
12. BOCKMAN, R.S.; BOSKEY A.; BLUMENTHAL, N.C. et al. – Gallium increases bone calcium and crystallite perfection of hydroxyapatite. *Calcif Tissue Int*, 39:376-81, 1986.
13. WARREL, R.P.; ALCOCK, N.W.; BOCKMAN, R.S. – Gallium nitrate inhibits accelerated bone turnover in patients with bone metastases. *J Clin Oncol*, 5(2):292-8, 1987.
14. WARREL, R.P.; LOVETT, D; DILLMANIAN, F.A.; SCHNEIDER, R.; HEELAN, R.T. – Low-dose gallium nitrate for prevention of osteolysis in myeloma: results of a pilot randomized study. *J Clin Oncol*, 11(12):2443-50, 1993.
15. AVERBUCH, S.D. – New bisphosphonates in the treatment of bone metastases. *Cancer*, 72:3443-52, 1993.
16. SMITH, J.A. – Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*, 141:85-7, 1989.
17. LAHTINEN, R.; LAAKSO, M.; PALVA, I.; VIRNUKKEN, P.; ELOMAA, I. – Randomized, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet*, 340:1049-52, 1992.
18. PATERSON, A.H.G.; POWLES, T.J.; KANIS, J.A.; MCCLOSKEY, E.; HANSON, J.; ASHLEY, S. – Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*, 11(1):59-65, 1993.
19. VAN HOLTEN-VERZANTVOORT, A.T.M.; KROON, H.M.; BIJVOET, F.J.; CLETON, L.V.A.M. et al. – Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*, 11(3):491-8, 1993.