



Bisfosfonatos nos pacientes com câncer da próstata hormônio-sensível, com ou sem metástases ósseas: revisão sistemática com metanálise

Walter José Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira
Otávio Clark
Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Sadi

Introdução	Pág. 05
Métodos	Pág. 06
Resultados	Pág. 07
Discussão	Pág. 09
Conclusão	Pág. 10
Referências	Pág. 11
Autores	Pág. 13

Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Walter José Koff [TiSBU]

Nelson Rodrigues Netto Jr [TiSBU]

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Presidente

Otávio Clark [Oncologista]

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU]

Marcus Sadi [TiSBU] - Secretário

A deprivação androgênica é um tratamento efetivo no câncer da próstata, porém é associada com perda de densidade mineral óssea, que pode aumentar o risco de fraturas e da morbidade do tratamento^(1, 2).

Os bisfosfonatos, notadamente o zoledronato, são capazes de prevenir a perda óssea e diminuir a incidência de eventos ósseos em pacientes com câncer da próstata hormônio-refratário e com metástases ósseas⁽³⁾.

Pacientes com câncer da próstata hormônio-sensível (CAPHS) são pesquisados quanto a um possível efeito dos bisfosfonatos. Nesses pacientes, sem metástases ósseas, alguns estudos randomizados foram realizados⁽⁴⁻⁶⁾ com o intuito de verificar se os bisfos-

fonatos são capazes de evitar o aparecimento de eventos ósseos ou diminuir a mortalidade. Os resultados desses estudos são inconclusivos, uma vez que diversos pacientes apresentam apenas efeitos na densidade óssea, devido ao baixo poder estatístico verificado na detecção desses eventos ou na sobrevida.

Outros estudos^(7,8) avaliaram o efeito de bisfosfonatos no CAPHS em pacientes com metástases ósseas. Esses estudos também apresentam os mesmos problemas.

Nesse cenário, a revisão sistemática da literatura pode esclarecer a possibilidade dos bisfosfonatos influenciarem no tratamento de pacientes com CAPHS com e sem metástases ósseas.

MÉTODOS

Realizou-se revisão sistemática da literatura, onde foram incluídos somente estudos randomizados que foram comparados ao uso de bisfosfonatos contra placebo ou nenhum tratamento, em pacientes com CAPHS, com ou sem metástases ósseas.

As principais bases de dados da literatura foram pesquisadas: CENTRAL, EMBASE, LILACS, MEDLINE. A revisão sistemática de busca de estudos randomizados foi utilizada com estratégia otimizada, para outras variantes de dados^(9, 10). A esta, adicionaram-se palavras relacionadas ao tema de interesse:

#1 Prostat* AND (cancer OR neoplasm*)

#2 (Bisphosph* OR disphos*)

#1 AND #2

Cada referência obtida foi avaliada quanto aos critérios de inclusão. Aquelas de interesse foram selecionadas e analisadas por pelo menos dois revisores. De cada uma destas foram extraídos dados referentes a metodologia e resultados, notadamente aqueles

mais ligados a vieses: *allocation concealment* e métodos de randomização⁽¹¹⁾. Os resultados de interesse foram: sobrevida global e câncer-específica, desenvolvimento de metástases, tempo de progressão da doença e mudanças nos índices de densidade mineral óssea (DMO). Preferencialmente, utilizou-se a densidade óssea medida na coluna lombar.

Os resultados dos estudos foram combinados em uma metanálise utilizando-se o programa RevMan 5.0. Para eventos dicotômicos empregou-se como medida de associação o risco relativo (RR), analisado em um modelo de associação fixa. Para os eventos contínuos, como a densidade óssea, usou-se a diferença padrão entre as médias⁽¹¹⁾. Os resultados foram calculados considerando-se nível de significância estatística de 95% e são apresentados com o correspondente intervalo de confiança (IC). Para verificar a adequação de realizar a metanálise calculou-se a heterogeneidade entre os estudos, conforme o índice I^2 ⁽¹²⁾.

A estratégia de busca selecionou 150 referências e 15^(4-8, 13-22) preencheram os critérios de inclusão.

Dos 15 estudos selecionados, seis^(13, 14, 16, 19-21) foram depois excluídos: os estudos de Adami⁽¹³⁾, Rodrigues⁽¹⁹⁾ e Fernandez-Conde⁽¹⁴⁾, que não foram adequadamente randomizados, e as publicações de Ryan, que incluíram conjuntamente pacientes com e sem metástases, não permitindo a extração dos dados em separado^(20, 21). O estudo de Magno incluiu pacientes com osteoporose⁽¹⁶⁾.

Nem todos os nove estudos incluídos permitiram a extração da totalidade dos dados de interesse. Dois estudos^(7, 8) testaram os bisfosfonatos em pacientes com metástases ósseas e os demais em pacientes sem metástases ósseas.

Bisfosfonatos no CAPHS sem metástases

Os bisfosfonatos analisados foram o ácido zoledrônico, em quatro estudos (481 pacientes)^(5, 6, 15, 18), clodronato (508 pacientes)⁽¹⁷⁾, pamidronato (47 pacientes)⁽²²⁾ e alendronato (112 pacientes)⁽⁴⁾.

Três estudos relataram dados de sobrevida global^(4, 5, 17). A metanálise não mostrou diferenças entre os grupos: RR = 1,0 (IC 95% = 0,84 a 1,19; P=0,99). Não houve heterogeneidade na amostra ($I^2=0\%$) (figura 1).

A sobrevida câncer-específica foi analisada apenas no trabalho de Mason, impossibilitando a metanálise⁽¹⁷⁾.

A ocorrência de eventos esqueléticos foi avaliada em dois estudos^(15, 17). A metanálise não detectou diferenças entre os grupos: RR= 0,76 (IC 95% = 0,54 a 1,07;

P= 0,11), sem heterogeneidade ($I^2=0\%$) (figura 2).

O índice de densidade mineral óssea (DMO) foi estudado em seis publicações^(4-6, 15, 18, 22). A metanálise mostrou que o uso de bisfosfonatos está associado a uma menor diminuição nestes índices. A diferença entre as médias foi de 5,93% (IC 95% = 4,93 a 6,94; P<0,00001) (figura 3).

O ácido zoledrônico exclusivo foi usado em 4 estudos (481 pacientes) contra 1 estudo com alendronato (112 pacientes) e 1 estudo com o pamidronato (47 pacientes), observando-se preservação, mas sem melhora do DMO.

Em quatro estudos foram analisados marcadores bioquímicos de remodelação óssea^(4, 5, 15, 18) e houve diminuição estatisticamente significativa em todos os marcadores com o uso de bisfosfonatos.

Pacientes com CAPHS com metástases ósseas

O uso de bisfosfonatos foi avaliado em dois estudos^(7, 8). Diamond⁽⁸⁾ utilizou pamidronato em dose única e relatou mudanças na densidade mineral óssea, cujos índices foram melhores no grupo com bisfosfonatos, além de redução na remodelação óssea.

O estudo de Dearnaley⁽⁷⁾ não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto aos eventos esqueléticos, sobrevida câncer-específica e mortalidade com o uso do bisfosfonato de primeira geração clodronato.

Esses estudos usaram resultados diferentes, que não permitiram a realização da metanálise.

RESULTADOS

Figura 1. Sobrevida global

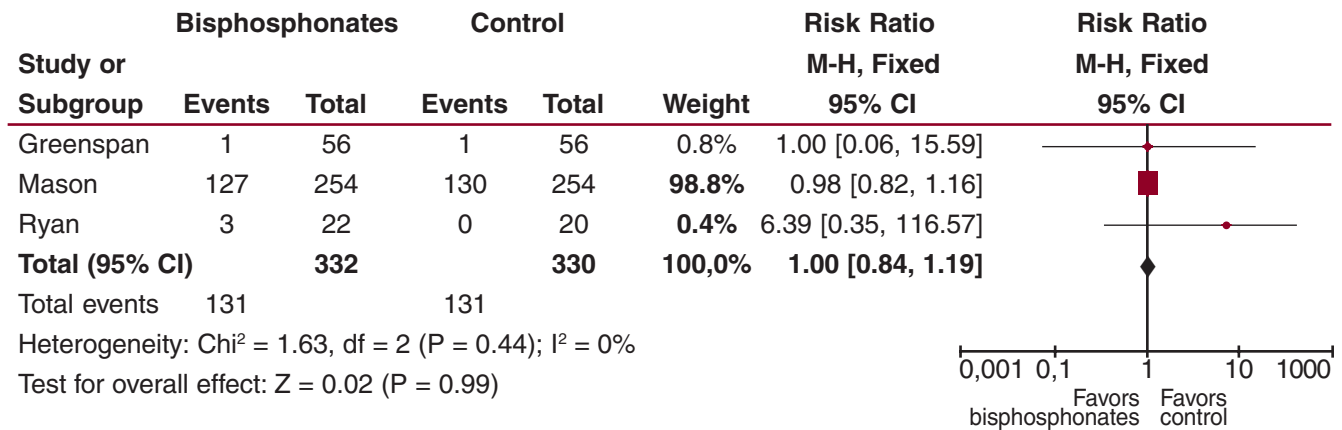


Figura 2. Eventos esqueléticos

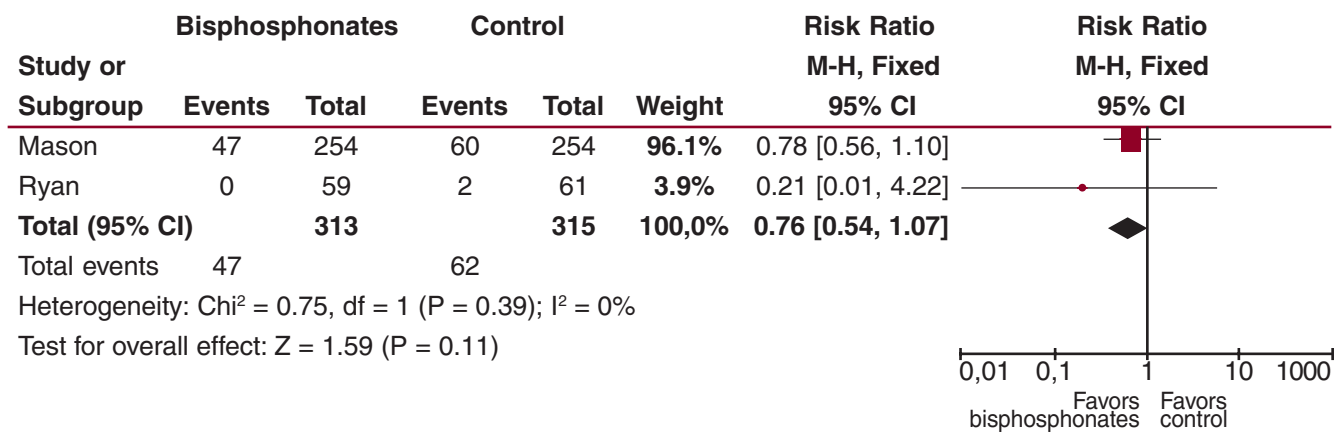
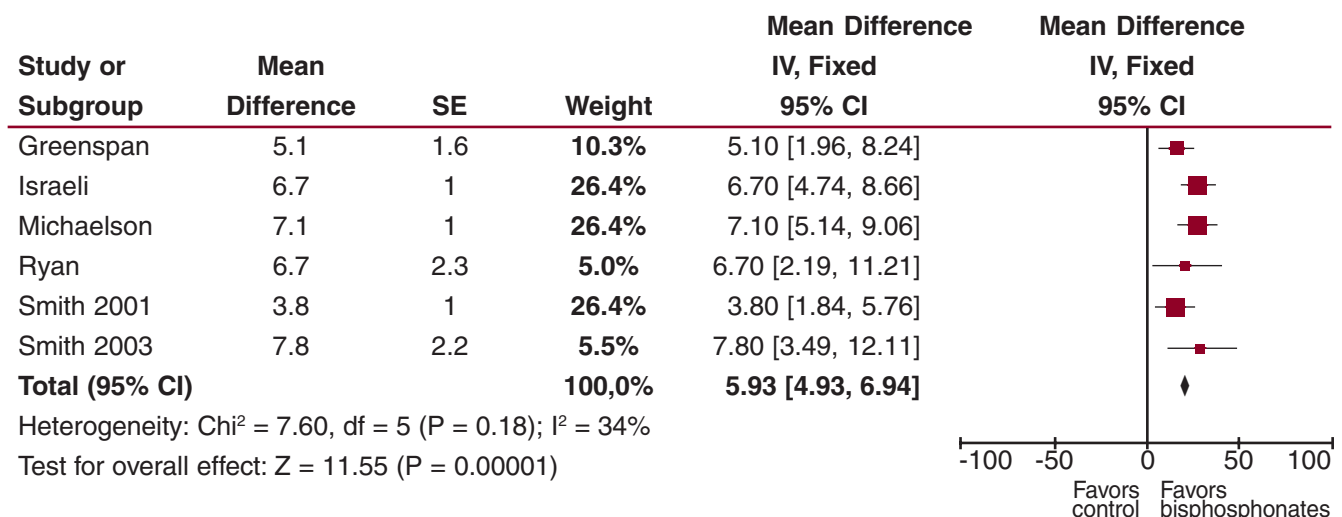


Figura 3. Diferença entre as médias da densidade óssea



Nos estudos em pacientes com CAPHS sem metástases ósseas, a heterogeneidade da análise foi de 34% (I²). Todos os estudos foram consistentes em mostrar melhoras significativas nos índices de densidade mineral óssea. Esta pequena heterogeneidade refere-se, então, mais à magnitude do efeito que à direção deste.

Como limitações da análise, deve-se mencionar que os estudos incluídos apresentaram curto seguimento (um ano) e não foram desenhados com capacidade para detectar diferenças na frequência de fraturas^(4-6, 18).

A sobrevida livre de metástases ósseas foi avaliada em apenas um estudo⁽¹⁷⁾, não havendo evidência de benefício com o uso de bisfosfonatos.

Embora a administração do ácido zoledrônico a cada três meses suprima os marcadores de remodelação óssea e melhore a densidade mineral óssea, a dose ótima da medicação e a duração da administração permanecem indefinidas.

Estudos epidemiológicos têm sugerido que a alta remodelação óssea é um fator de risco independente para fraturas osteoporóticas e que marcadores bio-

químicos do metabolismo ósseo são altamente preditivos do prognóstico em pacientes com doença óssea metastática^(23, 24).

Como a DMO nos homens está inversamente relacionada ao risco de fraturas, os resultados favoráveis desses estudos na DMO sugerem que o ácido zoledrônico possa reduzir o risco a longo prazo de fraturas em homens com CAPHS não-metastático tratados com deprivação androgênica.

Estudos incluindo maior número de pacientes e mais tempo de seguimento são necessários para avaliar o efeito dos bisfosfonatos no risco de fraturas.

Em relação ao CAPHS com metástases ósseas, o mesmo ocorre, necessitando mais tempo e mais estudos para determinar o tipo apropriado de bisfosfonato a ser utilizado, a dose e a duração do tratamento.

Diferentemente da situação do câncer de próstata metastático hormônio-refratário, para o qual o benefício do ácido zoledrônico está comprovado, com redução significante dos eventos esqueléticos⁽³⁾, para câncer de próstata hormônio-sensível este benefício ainda não está determinado.

CONCLUSÃO

O uso de bisfosfonatos em pacientes com CAPHS sem metástases está associado com melhor densidade mineral óssea, porém seu efeito em desfechos clínicos, como ocorrência de fraturas, permanece desconhecido.

O efeito real dos bisfosfonatos ainda é desconhecido em pacientes com CAPHS e com metástases ósseas, devido ao número limitado de estudos.

1. Conde FA, Sarna L, Oka RK, Vredevoe DL, Rettig MB, Aronson WJ. Age, body mass index, and serum prostate-specific antigen correlate with bone loss in men with prostate cancer not receiving androgen deprivation therapy. *Urology*. 2004 Aug;64(2):335-40.
2. Wei JT, Gross M, Jaffe CA, Gravlin K, Lahaie M, Faerber GJ, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology*. 1999 Oct;54(4):607-11.
3. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458-68.
4. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 20;146(6):416-24.
5. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):972-8; discussion 8.
6. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2008-12.
7. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, 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.
8. Diamond TH, Winters J, Smith A, De Souza P, Kersley JH, Lynch WJ, et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6):1444-50.
9. Castro AA, Clark OA, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature database (LILACS database): update. *Sao Paulo Med J*. 1999 May 6;117(3):138-9.
10. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002 Feb;31(1):150-3.
11. Egger M, Altman D. *Systematic Reviews in Health Care - Meta-Analysis in Context*. Londres: BMJ Books; 2001.
12. Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun;11(2):193-206.
13. Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 1989;116:67-72.
14. Fernandez-Conde M, Alcover J, Aaron JE, Ordi J, Carretero P. Skeletal response to clodronate in prostate cancer with bone metastases. *Am J Clin Oncol*. 1997 Oct;20(5):471-6.
15. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2007 Mar;5(4):271-7.
16. Magno C, Anastasi G, Morabito N, Gaudio A, Maisano D, Franchina F, et al. Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: early experience with neridronate. *Eur Urol*. 2005 May;47(5):575-80; discussion 80-1.
17. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, Langley RE, Huddart RA, Sokal M, et al. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer—results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 16;99(10):765-76.
18. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1038-42.
19. Rodrigues P, Hering FO, Bruna P, Meller A, Afonso Y. Comparative study of the protective effect of different intravenous bisphosphonates on the decrease in bone mineral density in patients submitted to radical prostatectomy undergoing androgen deprivation therapy. A prospective open-label controlled study. *Int J Urol*. 2007 Apr;14(4):317-20.
20. Ryan CW, Huo D, Bylow K, Demers LM, Stadler WM, Henderson TO, et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):70-5.
21. Ryan CW, Huo D, Stallings JW, Davis RL, Beer TM, McWhorter LT. Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with

REFERÊNCIAS

- prostate cancer during first year of therapy. *Urology*. 2007 Jul;70(1):122-6.
22. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345(13):948-55.
23. Garnero P, Buchs N, Zekri J, Rizzoli R, Coleman RE, Delmas PD. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer*. 2000 Feb;82(4):858-64.
24. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jan 5;97(1):59-69.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD. Especialista em Medicina Baseada em Evidências.

Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005. Professor Adjunto de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG.

Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp.

Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico



USO ADULTO. Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo

1 frasco-ampola de 5 ml. Indicações: · Prevenção de eventos relacionados ao

esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. · Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor. Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT – Hipercalcemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometa 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados. Contra-indicações: pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação. Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometa; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças. Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida. Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO À HOSPITAIS.** Reg. MS n° 1.0068.0154 Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.



Editora Planmark Ltda.

Rua Basílio da Cunha, 891 - V. Mariana - São Paulo - SP - CEP 01544-001

Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2009 Editora Planmark Ltda. Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida,

sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Editora Planmark Ltda.

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Editora Planmark Ltda. e da Novartis Biociências S.A.

www.editoraplanmark.com.br

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico



 **NOVARTIS**
ONCOLOGIA

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com