

PAPEL DO DENOSUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA

Patrícia Isabel Nunes Cruz

Dissertação de Mestrado de Oncologia

2011

FOLHA DE ROSTO

Patrícia Isabel Nunes Cruz

PAPEL DO DENOSUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA

Dissertação de candidatura ao grau de
mestre em Oncologia Médica

Submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas de Abel Salazar da
Universidade do Porto

Orientador – Prof. Doutor Rui Medeiros

Categoria – Professor Associado com
Agregação

Afiliação – Instituto de Ciências
Biomédicas de Abel Salazar da
Universidade do Porto

Co-orientador – Doutor António Araújo

Categoria – Doutor

Afiliação – Instituto Português de
Oncologia do Porto; Centro Hospitalar
de Entre o Douro e Vouga

ÍNDICE

RESUMO	iii
I. INTRODUÇÃO	3
1. PROCESSO DE METASTIZAÇÃO ÓSSEA E SUAS COMPLICAÇÕES	3
1.1. Controlo da remodelação óssea normal	3
1.1.1. Osteoblastos	6
1.1.2. Osteoclastos	7
1.2. Metastização óssea	10
1.2.1. Osso como o local preferido de metastização	13
1.2.2. Tipos de metastização óssea	15
1.2.3. Complicações esqueléticas	28
2. TRATAMENTO ACTUAL DAS METÁSTASES ÓSSEAS	39
2.1. Dieta e estilo de vida	39
2.2. Radioterapia e radiofármacos	40
2.3. Tratamento anti-tumoral sistémico	41
2.4. Bifosfonatos	41
3. BIFOSFONATOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA	42
3.1. Estrutura	42
3.2. Mecanismo de acção	45
3.3. Principais características farmacológicas	47
3.4. Absorção dos bifosfonatos pelo osso	49
3.5. Bifosfonatos no tratamento da doença óssea metastática	51
3.6. Considerações de segurança	55
3.7. Bifosfonatos e dor óssea	59
3.8. Potenciais efeitos anti-tumorais dos bifosfonatos	60
3.9. Estudos clínicos	63
4. DENOSUMAB E VIA RANKL/RANK/OPG	84
4.1. Via RANKL/RANK/OPG	84
4.2. Denosumab	88
4.2.1. Características	89
4.2.2. Mecanismo de acção	89
4.2.3. Farmacocinética e metabolismo	91
5. MARCADORES BIOQUÍMICOS DA REMODELAÇÃO ÓSSEA	93
6. RECOMENDAÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DE AGENTES MODIFICADORES ÓSSEOS NA PRÁTICA CLÍNICA	95
II. OBJECTIVO	98
III. MATERIAIS E MÉTODOS	99
IV. RESULTADOS	100
1. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com cancro da mama	101
2. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com cancro da próstata	103
3. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com tumores sólidos e mieloma múltiplo	105
4. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com mieloma múltiplo	109
5. Ensaios clínicos de fase III: análise global da eficácia e segurança do denosumab	118
6. Potenciais efeitos anti-tumorais do denosumab	124
V. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	125
1. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com cancro da mama	125
2. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com cancro da próstata	126
3. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com tumores sólidos e mieloma múltiplo	129
4. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com mieloma múltiplo	132
5. Ensaios clínicos de fase III: análise global da eficácia e segurança do denosumab	135
6. Potenciais efeitos anti-tumorais do denosumab	141
VI. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	144
VII. BIBLIOGRAFIA	146
VIII. ANEXO - LISTA DE ABREVIATURAS	150

RESUMO

A doença óssea metastática pode conduzir a eventos relacionados com o esqueleto (SRE), com um impacto negativo na qualidade de vida e na própria sobrevivência dos doentes oncológicos. O denosumab é um potente inibidor do RANKL, que ao inibir a diferenciação, actividade e sobrevivência dos osteoclastos, reduz a reabsorção osteoclástica e interrompe o “ciclo vicioso” da destruição óssea oncológica. Este trabalho tem como objectivo a realização de uma revisão sistemática da literatura publicada que enquadre o denosumab na terapêutica actual da doença óssea metastática, com especial ênfase na comparação com os bifosfonatos (BP) endovenosos (iv). Para a avaliação da evidência disponível foi efectuada uma pesquisa bibliográfica sistemática (período: Janeiro de 2006 a Abril 2011). Foram incluídos ensaios clínicos do denosumab realizados em doentes com tumores sólidos (cancro da mama, cancro da próstata e tumores sólidos) e mieloma múltiplo (MM) e com doença óssea metastática, que contemplassem variáveis de eficácia (SRE e dados de sobrevivência) e de segurança. De um total de 113 publicações identificadas foram seleccionadas 13 (4 realizadas em doentes com cancro da mama, 3 em cancro da próstata, 1 em MM e 5 em tumores sólidos e MM). O denosumab demonstrou ser superior quando comparado com o zoledronato, e consequentemente com os BP em geral, na prevenção dos SRE em doentes com cancro da mama, cancro da próstata e tumores sólidos. No MM ainda não existe evidência robusta dos benefícios do denosumab em comparação com os BP. No cancro da próstata verificou-se um atraso do aparecimento de metástases ósseas com o denosumab que se poderá traduzir num benefício na sobrevivência. Os estudos a decorrer em doentes com cancro da mama (tratamento adjuvante) e em MM poderão esclarecer o papel do denosumab nestas populações de doentes. Por último, o denosumab em comparação com os BP iv apresenta a conveniência de ser administrado por via subcutânea, de não necessitar de monitorização da função renal e de não estar associado a reacções de fase aguda no início do tratamento.

Metastatic bone disease can lead to skeletal related events (SRE) with a negative impact in quality of life and even in the survival of oncology patients. Denosumab is a potent inhibitor of RANKL which inhibits the differentiation, activity, and survival of osteoclasts, and therefore reduces osteoclastic resorption and disrupts the “vicious cycle” of malignant bone destruction. The objective of this work is conducting a systematic review of published literature in order to frame the current role of denosumab in the treatment of metastatic bone disease with special emphasis on the comparison with intravenous (iv) bisphosphonates (BP). For the evaluation of available evidence a systematic literature search was made (period: January 2006 to April 2011). Clinical trials of denosumab were selected in patients with solid tumors (breast cancer, prostate cancer, and solid tumors) and multiple myeloma (MM) with metastatic bone disease that evaluated efficacy endpoints (SRE and survival data) and safety. From a total of 113 publications identified, 13 were selected (4 conducted in patients with breast cancer, 3 in prostate cancer, 1 in MM, and 5 in solid tumors and MM). Denosumab has shown to be superior to zoledronate, and therefore to BP in general, in the prevention of SRE in patients with breast cancer, prostate cancer, and solid tumors. In MM there is still no robust evidence of the benefits of denosumab compared with BP. In prostate cancer a delay in the onset of bone metastasis with denosumab can translate into a survival benefit. Ongoing studies in breast cancer patients (adjuvant treatment) and MM can clarify the role of denosumab in these patient populations. Finally, denosumab in comparison with iv BP has the convenience of being administered subcutaneously, having no requirements for renal function monitoring, and not being associated with acute phase reaction in the beginning of the treatment.

I. INTRODUÇÃO

1. O PROCESSO DE METASTIZAÇÃO ÓSSEA E SUAS COMPLICAÇÕES

1.1. Controlo da remodelação óssea normal

O esqueleto é um órgão dinâmico composto por mais de 200 ossos com funções mecânicas, protectoras e metabólicas,¹ estando continuamente a ser moldado, torneado e reparado.² Estas funções incluem a protecção de órgãos vitais e da medula hematopoiética, armazenamento e libertação de factores de crescimento a partir da matriz óssea e regulação da libertação de células hematopoiéticas a partir da medula óssea.³ O esqueleto é composto por dois tipos de ossos: cortical e trabecular. O osso cortical tem uma camada externa densa e constitui cerca de 80% da massa esquelética total. O osso trabecular é constituído por uma rede de discos de conexão dentro da camada externa cortical e representa cerca de 20% do total da massa esquelética.¹

O osso adapta-se ao *stress*, é reparado e periodicamente substituído. O seu conteúdo mineral mantém o cálcio e pH plasmáticos.⁴ Na manutenção do seu papel na homeostase mineral o esqueleto é decomposto e reformado numa taxa amplamente superior à de outros tecidos conectivos.⁴ Uma vez que o osso está envolvido em múltiplas actividades que podem opor-se umas às outras, o controlo da actividade celular no osso é complexa.⁴ A sua microestrutura está disposta de modo a providenciar a força máxima com o mínimo de massa, como determinado pelas necessidades fisiológicas do organismo. Uma vez formado, o osso passa por um processo designado por remodelação que envolve a quebra (reabsorção) e a formação (síntese) de osso, que ocorrem numa microescala ao longo do esqueleto.²

O osso contém dois tipos específicos de células, os osteoblastos e os osteoclastos.⁵ Nos últimos 15 anos, verificou-se um tremendo progresso na compreensão, em termos genéticos e moleculares, de como estas duas células se diferenciam, das suas funções e de como as mesmas são reguladas.⁵

A fase reabsortiva do ciclo da remodelação óssea remove osso danificado e a fase de formação restaura a estrutura. A reconstituição da estrutura necessita de uma remodelação equilibrada, ou seja, o volume de osso danificado removido deverá ser substituído pelo mesmo volume de osso normal.⁶

No adulto, o esqueleto está continuamente a renovar-se e remodelar-se a si próprio através da actividade coordenada dos osteoblastos e osteoclastos nas superfícies trabeculares e sistema haversiano.⁷ Durante a remodelação óssea, a reabsorção pelos osteoclastos precede a formação óssea pelos osteoblastos. Os osteoblastos e

osteoclastos formam a unidade multicelular que reconstrói o osso em diferentes locais dos três componentes do envelope endosteal (endocortical, intracortical e trabecular).⁶ O balanço entre a síntese de osso pelos osteoblastos e a sua degradação pelos osteoclastos determina a massa óssea.⁴

Existem mais de 1 milhão de *focus* microscópicos de remodelação em qualquer altura no esqueleto adulto normal. Estes *focus* não estão sincronizados podendo deste modo, estar em qualquer fase do ciclo de remodelação, indicando que são remodelados localmente, em vez de sistemicamente, mesmo quando possa existir um forte estímulo sistémico presente, tal como níveis elevados de hormona paratiroideia (PTH) no hiperparatiroidismo.³

A razão mais provável para que, num determinado período de tempo, uma superfície óssea quiescente se torne num local de remodelação é a remoção de danos. Este processo depende da produção, função e tempo de vida normal dos osteoclastos e osteoblastos, existindo também um outro tipo de célula, o osteócito, que provavelmente também será um participante activo (Figura 1). Os osteócitos são as células do osso que se encontram em maior número, com maior tempo de vida e menos estudadas. São osteoblastos que se tornaram fixos na lacuna na matriz óssea (osteóide) que eles sintetizam. Estes osteoblastos sofrem uma alteração morfogénica tornando-se osteócitos com processos citoplasmáticos que os ligam a outros osteócitos e às células de revestimento achatadas.⁶

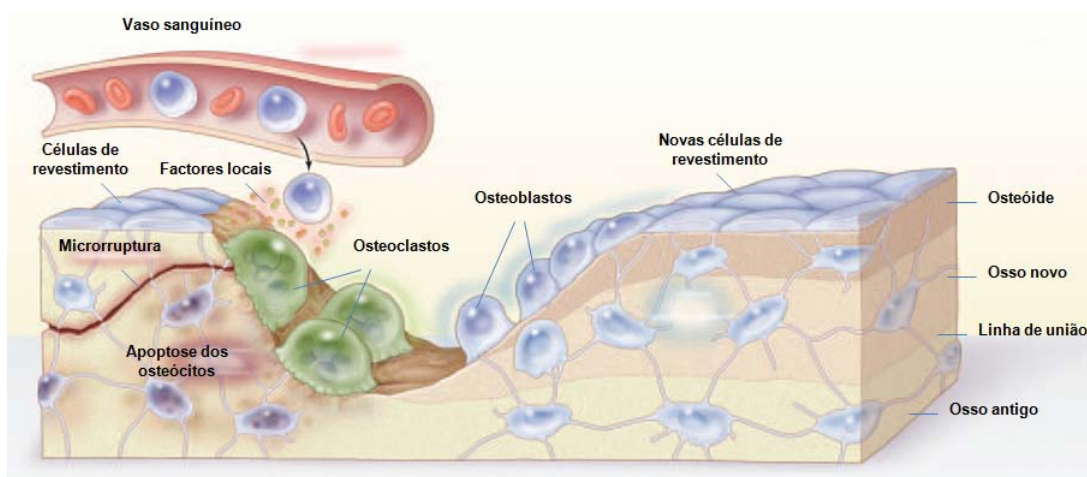


Figura 1: O ciclo de remodelação óssea numa trabécula.⁶

Uma microrruptura conduz à apoptose osteocítica. As células de revestimento e osteócitos libertam factores locais a partir dos vasos sanguíneos e da medula óssea, que atraem células para o compartimento de remodelação no qual a osteoclastogénese ocorre. Os osteoclastos reabsorvem a matriz e a microrruptura, após o que, equipas sucessivas de osteoblastos depositam novo osso lamelar. Os osteoblastos que se encontram fixos na matriz tornam-se osteócitos; outros morrem ou formam novas células osteoblásticas de revestimento achatadas.⁶

Os mecanismos através dos quais as tensões mecânicas induzem a remodelação óssea são pouco compreendidos devido à dificuldade em estudá-los. No entanto, as tensões de cisalhamento no sistema canalicular dos osteócitos no osso foram implicadas. Tanto os osteócitos, como os osteoblastos à superfície do osteóide e seus precursores na medula óssea, têm numerosas extensões citoplasmáticas formadas a partir das suas superfícies celulares, designadas por processos dendríticos. Estes processos interagem uns com os outros formando um *syncytium* dentro do osso que se estende para incluir os processos de células na cavidade da medula óssea. Dentro do osso está presente um sistema canalicular de canais interligados. Através destas comunicações as células osteoblásticas/osteocíticas parecem desempenhar papéis importantes na regulação da remodelação óssea. Por exemplo, estudos recentes sugerem que os osteócitos em resposta a forças mecânicas regulam o recrutamento de osteoclastos para os locais de remodelação óssea. Aparentemente, fazem-no ao induzirem a expressão do ligando do receptor activador do factor nuclear –kB (RANKL) pelas células osteoblásticas na medula óssea, embora estas não aparentem expressar quantidades significativas do RANKL. De modo interessante, aparentemente elas também regulam negativamente a formação óssea ao secretarem esclerotina, uma proteína que inibe as funções osteoblásticas.³

Numa situação normal, novas gerações de osteoblastos e osteoclastos são formadas a partir das células precursoras em resposta à necessidade de formação ou destruição de osso. Os osteoblastos dividem-se durante a diferenciação, formam camadas conectadas por junções *gap* que secretam colagénio tipo I, mineral ósseo e proteínas acessórias. Depois dos osteoblastos se rodearem por matriz (após o que se transformam em osteócitos), permanecem vivos, ligados à superfície óssea por finos canais (*canaliculi*). Os osteoblastos podem sofrer apoptose quando a remodelação óssea é regulada negativamente; os osteócitos são destruídos quando esta parte da matriz é reciclada. De modo semelhante, os osteoclastos são formados para degradar um segmento da superfície óssea, após o que sofrem apoptose.⁴

O processo de remodelação óssea é um processo predominantemente metabólico que regula a estrutura e função do osso durante a vida adulta, sendo que o osteoclasto é o principal participante.² Apesar destes avanços significativos, o mecanismo molecular exacto que controla a iniciação, progressão e paragem da remodelação óssea em qualquer local específico permanece mal compreendido.³

1.1.1. Osteoblastos

Os osteoblastos são as células formadoras do osso. São provenientes de células progenitoras mesenquimatosas que originam osteoblastos, adipócitos e células musculares.⁷ Estas células partilham o mesmo progenitor que os condrócitos, designado por osteocondroprogenitor,⁵ e têm múltiplas funções que influenciam o osso, assim como de metabolismo de energia.⁵

Durante a esqueletogénese os osteoblastos são formados a partir de uma bainha de células mesenquimatosas que rodeiam os ossos em desenvolvimento, alcançando a diáfise do futuro osso através de um processo de invasão vascular.⁵ Embora muitos factores de crescimento estejam implicados nas fases precoces da esqueletogénese, apenas três moléculas secretadas demonstraram, *in vivo* e sem ambiguidade, afectar a diferenciação dos osteoblastos, nomeadamente: *Indian hedgehog* (Ihh), factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) 18 e em menor extensão o FGF19.⁵

A diferenciação dos osteoblastos é dependente da regulação dos factores de transcrição necessários para a formação da cartilagem, sendo amplamente controlada pelo factor de transcrição *cbfa1* [também designado por factor específico dos osteoblastos-2 (*osf2*)]. O controlo transcricional pela PTH e vitamina D estão também bem caracterizados, representando importantes elementos que conduzem à diferenciação terminal e actividade dos osteoblastos. Em particular, a PTH estimula a proliferação dos osteoblastos e a síntese de osso num grau semelhante à estimulação pela PTH da degradação do osso e libertação de cálcio. A diferença entre a formação e a degradação óssea devido ao estímulo da PTH, e consequente aumento no cálcio sérico, reflecte-se na quantidade de osso não mineralizado (osteóide).⁴

O osteóide produzido pelos osteoblastos é principalmente de colagénio tipo I, sendo que os colagénios incluem repetições longas dos triplete helicoidais *gli-pro-x*. Durante a síntese são removidos do colagénio tipo I telopéptidos não helicoidais. Os telopéptidos do pró-colagénio, clivados durante a síntese do colagénio para formar a molécula madura do colagénio são diferentes dos fragmentos telopéptidos de colagénio (péptidos terminais da molécula madura), que contêm ligações cruzadas que são detectadas como marcadores da degradação do colagénio ósseo. Cerca de metade da prolina no colagénio apresenta modificação pós translacional de modo a produzir hidroxiprolina através da prolil hidroxilase. Devido a isto, a hidroxiprolina, que é amplamente excretada na urina, é um marcador do catabolismo do colagénio, sendo, no entanto, pouco utilizada uma vez que foi ultrapassada por testes imunológicos de fragmentos de degradação do colagénio. As proteínas individuais de colagénio apresentam ligações cruzadas com os resíduos de lisina e hidroxilisina através dos sistema lisil oxidase e dando origem a fibras insolúveis.

O colagénio do osso apresenta muitas ligações cruzadas, sendo as mesmas pouco metabolizadas. Estes fragmentos, também designados por telopéptidos, circulam durante a degradação do colagénio, sendo estas ligações cruzadas marcadores da reabsorção óssea.⁴

Os osteoblastos depositam mineral baseado na hidroxiapatite no osteóide através de um processo dependente da vitamina D e enzimas que incluem a fosfatase alcalina. A deposição mineral não é completamente compreendida, embora proteínas acessórias, entre as quais a osteocalcina, pareçam fazer parte deste processo (Tabela 1).⁴

1.1.2. Osteoclastos

Os osteoclastos são células grandes e multinucleadas que reabsorvem o osso ao dissolverem o mineral ósseo e degradarem a matriz.⁸ São provenientes de células precursoras na linhagem dos monócitos-macrófagos que se diferenciam em osteoclastos inactivos.⁷ Os osteoclastos activos reabsorvem o osso e eventualmente sofrem apoptose. A formação e actividade dos osteoclastos são reguladas por citocinas produzidas localmente e hormonas sistémicas.⁷

São necessárias células da linhagem dos osteoblastos para iniciar a diferenciação dos osteoclastos, embora não sejam necessárias para que os osteoclastos realizem as suas funções de reabsorção óssea. As células da linhagem osteoblástica secretam duas moléculas críticas para a diferenciação dos osteoblastos. Uma é o factor de estimulação das colónias de macrófagos (M-CSF, CSF-1), que após a ligação ao seu receptor (C-fms) é essencial para a diferenciação e sobrevivência dos macrófagos e osteoclastos. A outra molécula essencial secretada, que regula a diferenciação dos osteoclastos é o RANKL, que é um verdadeiro factor de diferenciação dos osteoclastos. Em conjunto, o M-CSF e o RANKL são necessários e suficientes para induzir a diferenciação dos osteoclastos a partir das células do baço ou da medula óssea. O RANKL induz a diferenciação dos osteoclastos após a sua ligação ao seu receptor (RANK), desencadeando uma cascata complexa e com vários passos, que culmina na activação de factores críticos de transcrição para a diferenciação dos osteoclastos.⁵ A diferenciação dos osteoclastos pode ser conduzida por várias combinações de citocinas, embora sob condições fisiológicas típicas, o RANKL e o CSF-1 são de importância significativa. Existe também a osteoprotegerina (OPG), o receptor chamariz endógeno do RANKL, cuja sua ausência conduz a uma osteoporose grave em modelos animais (Figura 2).⁴

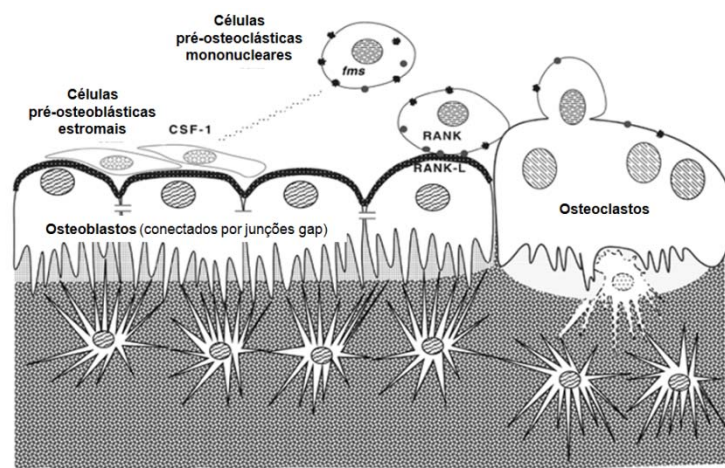


Figura 2: Processo de formação dos osteoclastos.⁴

Os osteoblastos diferenciam-se dos precursores mesenquimatosos e produzem factores, incluindo o factor estimulador das colónias 1 (CSF-1, M-CSF) (o ligando do fms, que suporta o desenvolvimento dos macrófagos) e um ligando da superfície das células que activa o receptor activador do factor nuclear - κ B (RANK), um forte sinal da diferenciação dos osteoclastos. Os osteoblastos estão conectados por junções *gap* durante a síntese óssea activa e funcionam como um *syncytium*; existe também uma fase inactiva (normalmente cerca de 80% da superfície óssea está normalmente inactiva). Os osteoblastos secretam matriz que inclui grandes quantidades de colagénio tipo I e formam osteocalcina e uma fosfatase alcalina característica, importante para a mineralização. Os osteoblastos secretam depois o mineral e ficam "enterrados" na sua matriz, ligados uns aos outros apenas por finos processos (*canaliculi*). Os osteoclastos diferenciam-se a partir de precursores de monócitos, com o CSF-1 e RANKL como sinais predominantes durante a remodelação óssea normal.⁴

Os osteoclastos formam-se então pela fusão de precursores circulantes da família dos monócitos e expressam quantidades massivas de H^+ ATPases semelhantes a vacúolos à superfície celular que produzem ácidos que degradam o mineral. Foi demonstrado que os osteoclastos secretam uma fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) e proteinases tiol, incluindo a catepsina K, recentemente descoberta e que é necessária para a degradação eficiente do colagénio do osso (Tabela 1).⁴

Existem outros sinais e receptores produzidos pelos osteoclastos e osteoblastos, incluindo a interleucina (IL)-1 β , IL-6, factor de necrose tumoral (TNF)- α , heparina, factor de crescimento endotelial (EGF) e fms, que afectam a formação ou actividade osteoclástica, que são expressos no osso e afectam alguns aspectos da remodelação óssea, estando no entanto as circunstâncias nas quais são fisiologicamente importantes por esclarecer.⁴ Aparentemente, o RANKL e CSF-1 funcionam num processo basal de formação dos osteoclastos, que pode ser modificado por vários sinais relacionados. O TNF- α e IL-1 β podem ser particularmente importantes substituindo ou potenciando o RANKL sob determinadas condições; de igual modo, os receptores da tirosina cinase, para além do fms, podem substituir ou potenciar a sinalização do CSF-1.⁴

A remodelação óssea é conduzida por múltiplas forças, incluindo hipocalcémia, fractura, acidose e flexão do esqueleto quando sujeito a carga. Deste modo, as citocinas que delimitam a remodelação óssea variam de acordo com os sinais locais e circunstâncias

especiais, enquanto que o CSF-1 e o RANKL são factores chave importantes na mediação do equilíbrio global da actividade osteoblástica e osteoclástica em resposta à PTH e vitamina D.⁴

Tabela 1: Descrição dos produtos, factores de desenvolvimento e sinais de regulação dos osteoblastos e osteoclastos na remodelação óssea.⁴

	Osteoblastos	Osteoclastos
Produtos	<i>Estruturais:</i> colagénio tipo I, osteocalcina (também designada por proteína óssea gla; contém o aminoácido t-carboxiglutamato modificado pós-translacionalmente, que actua na ligação ao cálcio); <i>Regulação:</i> RANKL, OPG; <i>Mineralização:</i> fosfatase alcalina, juncos <i>gap</i> (conexina 43).	<i>Enzimas:</i> H [±] ATPase tipo-V, catepsina K, TRAP; <i>Regulação:</i> numerosas citocinas, nenhuma específica.
Factores de desenvolvimento	Factor de transcrição Cbfa 1 [factor específicos dos osteoblastos (osf2)] e sinais de diferenciação da cartilagem a montante.	CSF-1 é necessário como precursor da formação (monócitos); OPG é um receptor chamariz solúvel que se opõe à função do RANKL; Receptores da superfamília do TNF, particularmente o RANKL, são factores de diferenciação chave.
Sinais de regulação	<i>Sistémicos:</i> PTH, Vitamina D 1,25 (OH) ₂ ; <i>Locais:</i> numerosas citocinas com papel fisiológico incerto.	<i>Sistémicos:</i> PTH, Vitamina D 1,25 (OH) ₂ ; <i>Locais:</i> RANKL, outras citocinas com papel fisiológico não definido.

Abreviaturas: CSF-1, factor de estimulação das colónias-1; OPG, osteoprotegerina; PTH, hormona paratiroideia; RANKL, ligando do receptor activador do factor nuclear kB; TNF, factor de necrose tumoral; TRAP, fosfatase ácida resistente ao tartarato.

Os desequilíbrios na remodelação óssea podem resultar em perturbações grosseiras na estrutura e função do esqueleto e, possivelmente, em morbilidade e redução do tempo de vida.²

Uma variedade de situações patológicas afecta a taxa de remodelação óssea e o número de locais de remodelação no esqueleto, incluindo a osteoporose pós-menopáusia, hiperparatiroidismo, artrite reumatóide, algumas neoplasias e metástases ósseas. Estas estão associadas a alterações locais e/ou sistémicas nos níveis hormonais ou de citocinas pró-inflamatórias, que podem estimular ou inibir a reabsorção e formação ósseas, resultando em perda ou ganho de osso, sistémico ou localizado.³

A compreensão dos mecanismos moleculares que regulam a formação e a actividade dos osteoclastos e osteoblastos, avançou rapidamente nos últimos 10 anos após a identificação do sistema de sinalização RANK/RANKL/OPG, associada a análises

morfogénicas de ossos provenientes de ratos geneticamente modificados e de modelos animais de doenças ósseas comuns, mais a identificação do papel da sinalização *Wingless* (Wnt)/ β -catenina na formação e remodelação óssea.³

Estudos recentes demonstraram que os osteoclastos não são simplesmente células de reabsorção óssea que regulam positiva e negativamente a função dos osteoblastos, são também mediadores da passagem das células hematopoiéticas progenitoras da medula óssea para o sangue e funcionam como imunomoduladores em estadios patológicos.³

Deste modo, as interacções osteoclásticas/osteoblásticas são mais complexas do que se pensava a alguns anos atrás, sendo provavelmente responsáveis por algumas das características fenotípicas das metástases ósseas.³

1.2. Metastização óssea

As neoplasias em estadio avançado apresentam uma maior propensão para a metastização. Embora as células tumorais teoricamente possam invadir qualquer órgão, a experiência clínica demonstra que preferem o pulmão (20-54%), fígado (30-70%), osso (20%), cérebro (15-72%) e glândulas supra-renais (10-50%). Contudo, a metastização no osso é muito superior nalgumas neoplasias, que incluem o cancro da mama, próstata, pulmão e carcinomas da tiróide, para as quais o desenvolvimento de metástases ósseas aumenta consideravelmente e cuja incidência pode ser tão elevada como 70%.⁹

Uma vez que os tumores que metastizam no osso são normalmente incuráveis, apenas 20% dos doentes com cancro da mama permanecem vivos 5 anos após a descoberta de metastização óssea.⁷

O cancro da mama e da próstata contabilizam provavelmente mais de 80% dos casos de doença óssea metastática (Tabela 2), sendo responsáveis pela maior morbilidade dos mesmos.¹⁰ Estes doentes tendem a experimentar algumas das taxas de morbilidade esquelética mais elevadas. Isto pode estar associado à sobrevivência mediana relativamente longa de doentes com metástases ósseas nestes cenários, o que permite às lesões ósseas uma duração prolongada na qual se manifesta uma morbilidade clinicamente significativa.¹¹

Tabela 2: Incidência de metástases ósseas por neoplasia na autópsia.¹⁰

Neoplasia	Incidência de metastização óssea
Mieloma múltiplo	70-95%
Cancro da mama	65-75%
Cancro da próstata	65-75%
Cancro da tiróide	60%
Melanoma	14-45%
Cancro da bexiga	40%
Cancro do pulmão	30-40%
Carcinoma renal	20-25%

Não existem dados exactos de prevalência para indivíduos com metastização óssea, mas podem ser feitas estimativas. Dos quatro milhões de pessoas que morrem nos Estados Unidos por ano, aproximadamente 25% morrem de cancro, sendo que 70% destes têm cancro da mama, pulmão ou próstata. Deste modo, existem cerca de 350.000 pessoas nos Estados Unidos que morrem todos os anos com metástases ósseas e, provavelmente, 2 ou 3 vezes este valor se forem incluídos os doentes da Europa e Japão.¹²

A incidência global anual estimada de novos casos de cancro é superior a 12 milhões, com mortes relacionadas com cancro estimadas em 7,6 milhões. O cancro do pulmão e da mama são as neoplasias mais comuns e uma das principais causas de morte relacionadas com o cancro em homens e mulheres, respectivamente. Nos países industrializados, o cancro da próstata é a neoplasia maligna mais comum nos homens, mas as taxas de mortalidade são muito mais baixas do que as registadas nos países em desenvolvimento, reflectindo os benefícios de um diagnóstico precoce e tratamento eficaz. De modo semelhante, as taxas de mortalidade por cancro da mama são substancialmente mais baixas em países industrializados *versus* em desenvolvimento. Contudo, na maioria dos tumores a doença metastática, em vez do tumor primário, é responsável pela generalidade da morbilidade e mortalidade resultantes. As terapêuticas adjuvantes para os cancros numa fase inicial (especialmente, cancro da mama e da próstata) podem enfraquecer o esqueleto, predispondo o esqueleto a uma morbilidade esquelética tardia no curso da doença.¹¹

O esqueleto tem uma vasta área de superfície e um microambiente propício ao crescimento tumoral. Consequentemente, o osso é o órgão mais comum para metastização a partir de tumores sólidos, e as lesões ósseas malignas são também prevalentes no mieloma múltiplo (MM) avançado. Os locais comuns para a metastização óssea são costelas, coluna, crânio e parte proximal dos membros.¹¹

As taxas de sobrevivência entre os doentes com cancro variam dependendo da neoplasia primária e da região geográfica (que pode reflectir diferenças no rastreio, diagnóstico e práticas de tratamento). Nos países industrializados, as taxas de sobrevivência a 5 anos são reportadas em menos de 10% para os doentes com cancro do pulmão e para mais de 85% para os doentes com cancro da mama ou próstata (Tabela 3). Como resultado, as metástases esqueléticas tornaram-se uma condição crónica em milhares de doentes com cancros em estadio avançado, e as consequências destas metástases podem incluir o risco mantido de morbilidade esquelética durante um período de vários anos.¹¹

Em muitos doentes, as metástases ósseas desenvolvem-se passados muitos anos da remoção cirúrgica do tumor primário, sugerindo que as células neoplásicas osteotrópicas possam ter um longo período de quiescência antes do desenvolvimento de lesões secundárias.⁹

Tabela 3: Incidência e prognóstico de neoplasias associadas com doença esquelética prevalente em países desenvolvidos.¹¹

Tumor	Incidência estimada (Milhares)	Mortes estimadas (Milhares)	Sobrevivência a 5 anos (%)	Sobrevivência mediana em doença avançada (Meses)
Cancro da mama (mulheres)	680	204	76,1-88,5	20-24
Cancro da próstata (homens)	567	144	65,4-99,9	12-53
Cancro do pulmão (todos)	739	639	9,6-17,2	9-12
Cancro da bexiga (homens)	192	57	69,5-82,8	~16
Cancro renal (homens)	94	44	54,2-65,2	~12

O prognóstico para doentes com lesões ósseas de MM ou metástases ósseas de tumores sólidos varia dependendo da neoplasia e do curso da doença óssea.¹¹ Espera-se que os avanços na quimioterapia e terapêuticas dirigidas melhorem ainda mais o prognóstico destes doentes.¹¹ Adicionalmente, o tratamento eficaz das metástases ósseas e a prevenção dos eventos ou acontecimentos relacionados com o esqueleto (SRE) podem também aumentar a sobrevivência destes doentes.¹¹

Os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na metastização óssea são provavelmente muito semelhantes ao longo de todos os tipos de tumores, sendo que as mesmas opções terapêuticas são aplicadas aos diferentes tumores.¹³

Enquanto que, o prognóstico nos doentes com neoplasias confinadas aos órgãos tem vindo consistentemente a melhorar, o mesmo não acontece nos doentes com doença metastática avançada. A prevenção da disseminação metastática permanece como um dos principais desafios para os clínicos, uma vez que quando os tumores colonizam locais distantes a doença é considerada incurável.¹³

Apesar dos progressos consideráveis efectuados no tratamento paliativo, a maioria dos doentes com metástases ósseas morre devido à progressão da doença. Deste modo, existe uma necessidade clara de caracterizar os processos envolvidos no desenvolvimento e progressão das metástases ósseas, de modo a identificar novos alvos terapêuticos e melhorar o prognóstico destes doentes.¹³

1.2.1. Osso como o local preferido de metastização

O osso é um microambiente único que consiste em duas estruturas biologicamente distintas. A estrutura exterior é composta principalmente por matriz mineralizada rígida que armazena várias qualidades de factores de crescimento, nomeadamente o factor de crescimento semelhante à insulina (IGF), factor de crescimento transformante (TGF) α e β , FGF-1 e -2, factores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF) e proteínas morfogénicas ósseas (BMP). Alguns destes factores são produzidos pelos osteoblastos durante a formação do osso e armazenados na matriz óssea. A maioria destes factores de crescimento é libertada na forma activa para a medula quando o osso é degradado durante a reabsorção óssea osteoclástica. Os mesmos podem providenciar um ambiente fértil, que é quimiotáctil e no qual as células tumorais podem crescer. A estrutura interna do osso consiste na medula óssea, que é multicelular e inclui células progenitoras hematopoiéticas e células do estroma. As células progenitoras hematopoiéticas apresentam a capacidade de se diferenciarem em qualquer tipo de células sanguíneas e imunológicas, incluindo macrófagos, linfócitos e osteoclastos. As células do estroma suportam a diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas e podem tornar-se elas próprias em osteoblastos.⁸

Estes factores de crescimento, que são libertados e activados durante a reabsorção óssea, providenciam um ambiente fértil no qual as células tumorais podem crescer.⁷ O conceito de que existe uma relação entre a “semente” (células tumorais) e o “solo” (local de metastização), hipótese “seed-and-soil”, que determina a capacidade do tumor crescer e ser bem sucedido foi proposto pela primeira vez por Stephen Paget em 1889^{7,12} e é apoiado por descobertas em modelos animais de metastização óssea.⁷

Os passos iniciais do desenvolvimento das metástases ósseas são semelhantes aos da metastização para outros locais. As células tumorais primárias, invadem o tecido normal circunjacente ao produzirem enzimas proteolíticas que atravessam as paredes dos pequenos vasos sanguíneos no tecido normal ou dos vasos induzidos pelo tumor e entram na circulação (Figura 3). Depois viajam até órgãos em locais distantes. Estes eventos têm sido classificados como pouco eficientes, uma vez que muitas células

tumorais não sobrevivem aos mecanismos normais de vigilância e de protecção do hospedeiro durante estas fases iniciais.¹²

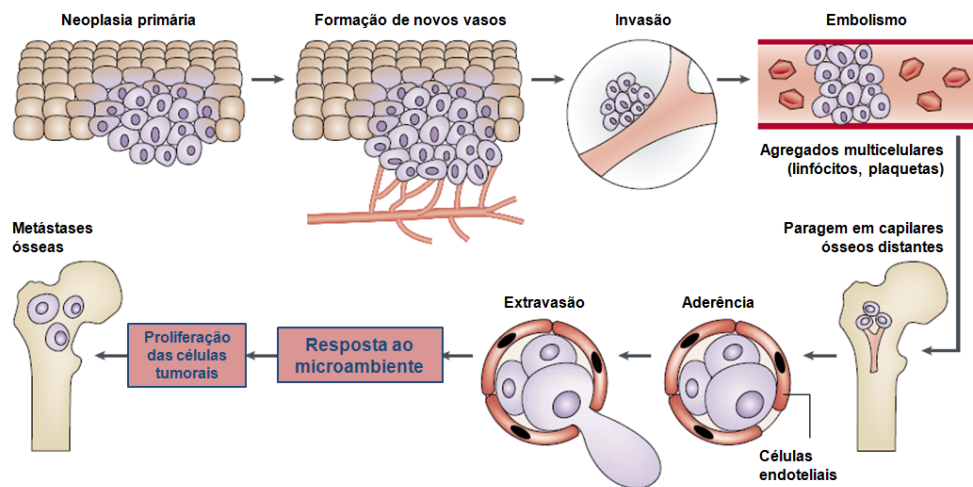


Figura 3: Passos envolvidos na formação de metástases das células tumorais a partir de um local primário para o esqueleto.¹²

Cada um destes passos representa um potencial alvo terapêutico para reverter ou prevenir a doença óssea metastática. A neoplasia primária promove a formação de novos vasos sanguíneos, que podem transportar as células tumorais para os leitos de capilares no osso. Os agregados de células tumorais e de outras células sanguíneas formam eventualmente êmbolos que páram em capilares ósseos distantes. Estas células tumorais podem aderir às células vasculares endoteliais de modo a sair dos vasos sanguíneos. À medida que entram no osso, estão expostas a factores do microambiente que suportam o crescimento de metástases.¹²

As células tumorais que sobrevivem podem entrar nos sinusóides, amplamente vascularizados da cavidade da medula óssea, e ficam posicionadas para se tornarem metástases ósseas. As células tumorais têm de ter determinadas propriedades para que isto ocorra. Têm de ter a capacidade de migrar através das paredes sinusoidais, invadir o estroma da medula, originar o seu próprio abastecimento de sangue e viajar até à superfície óssea endosteal.¹²

Por último, o facto do microambiente do osso não incluir apenas a microestrutura celular mas também os derivados dos progenitores hematopoiéticos da medula óssea e as células tumorais estaminais, que em conjunto constituem um nicho de apoio ao desenvolvimento de metástases, acrescenta uma complexidade adicional.⁹

Na Figura 4 estão esquematizados os principais processos envolvidos em cada fase da disseminação metastática tumoral.

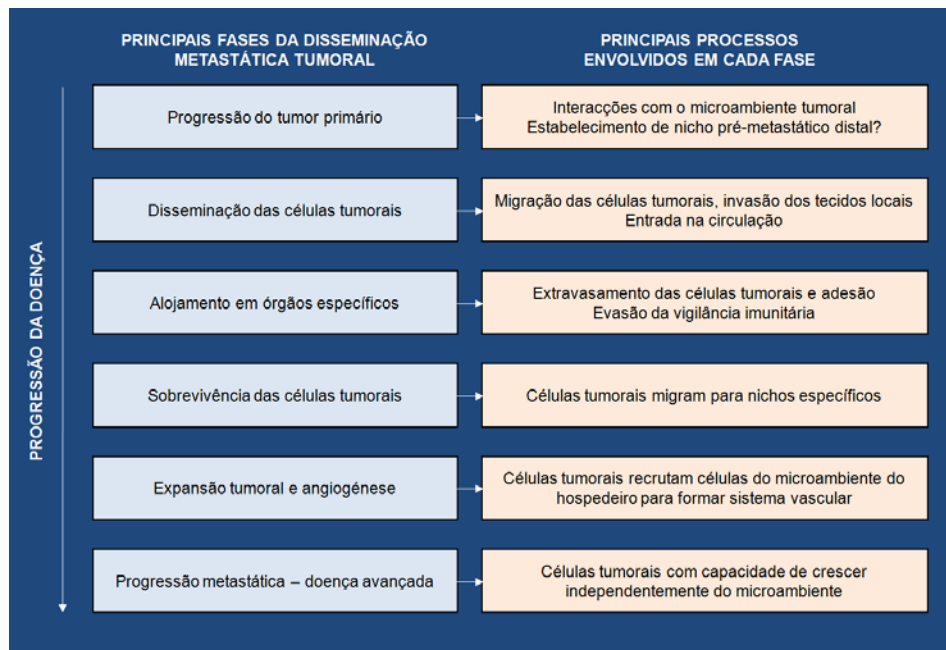


Figura 4: Visão geral do processo metastático.¹³

Para além das interações celulares e moleculares previamente descritas, certas propriedades físicas do osso também suportam o crescimento metastático, incluindo a hipoxia, pH ácido e níveis elevados de cálcio extracelular. Estes factores têm um papel crescente à medida que as células tumorais expandem, em particular na doença avançada com aumento da carga tumoral.¹³

1.2.2. Tipos de metastização óssea

A formação das metástases ósseas consiste numa série de passos interligados que começam com o tropismo das células tumorais para o osso através de processos específicos migratórios e invasivos. Depois continua com o crescimento das células tumorais na medula óssea que necessita que estas células adquiram propriedades osteomiméticas. Termina com interações bidireccionais entre as células tumorais, osteoclastos e osteoblastos que determinam se a metástase óssea subsequente é osteolítica ou osteoblástica.⁹

Os processos de reabsorção ou formação óssea estão quase sempre emparelhados, embora este emparelhamento possa estar distorcido no cancro.¹²

Observações recentes demonstraram que existe um espectro de metastização óssea (Figura 5).^{7,12,14} Num dos extremos as lesões predominantemente osteolíticas estão associadas com a actividade osteoblástica reduzida que não se encontra emparelhada com taxas de reabsorção óssea. As metástases ósseas que são predominantemente

osteoblásticas em alternativa também apresentam componentes reabsortivos. Existe bastante evidência de que tanto a reabsorção como a formação estão activadas na maioria das metástases ósseas.¹²

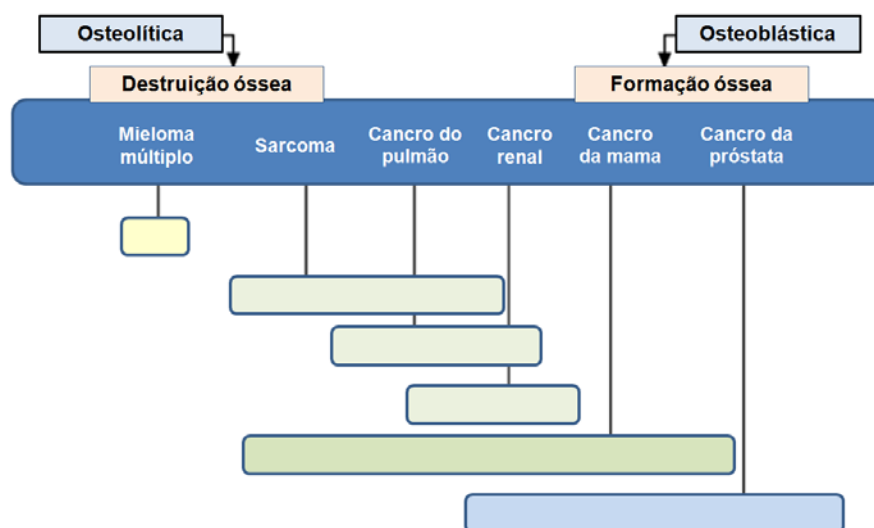


Figura 5: Espectro das lesões ósseas características em várias neoplasias.¹⁴

Deste modo, os doentes podem ter metástases osteolíticas, osteoblásticas ou lesões mistas que contêm ambos os elementos.^{7,9,12} De facto, pensa-se que uma metástase óssea possa evoluir de um padrão osteoblástico para um osteolítico ao longo de um processo contínuo do qual apenas existe uma representação estática na altura da avaliação radiográfica ou histológica.⁹

Embora o cancro da mama e da próstata sejam os dois tipos de tumores que metastizam mais frequentemente para o osso, o resultado final da metastização de cada um é bastante diferente.¹²

A maioria dos doentes com cancro da mama apresentam predominantemente lesões osteolíticas, embora pelo menos 15 a 20% dos doentes tenham predominantemente lesões osteoblásticas.⁷

No cancro da próstata em alternativa as metástases ósseas são frequentemente osteoblásticas. Nestas metástases, verifica-se uma profunda estimulação local dos osteoclastos adjacentes às células tumorais metastáticas, como determinado pelos níveis de fosfatase alcalina e de osteocalcina. Alguns doentes com cancro da próstata apresentam lesões osteolíticas semelhantes em natureza às observadas nos doentes com cancro da mama metastizado.¹²

Alguns tipos de metástases são sempre osteolíticas. As células do MM originam exclusivamente lesões ósseas osteolíticas e embora o mieloma não seja estritamente uma metástase, existem provavelmente tumores sólidos que se comportam de um modo

semelhante. Existem também algumas lesões osteoblásticas que aparentemente não têm componente reabsortivo ou praticamente nenhum. Foram descritas algumas neoplasias humanas que originam metástases osteoblásticas sem evidência morfológica de componente reabsorptivo.¹²

1.2.2.1. Cancro da mama

O cancro da mama é a neoplasia mais comum nas mulheres nos Estados Unidos, a segunda causa de morte nas mulheres (a seguir ao cancro do pulmão) e a principal causa de morte nas mulheres com idades entre os 45 e 55 anos. Estimou-se que no ano de 2007 aproximadamente 178.480 mulheres dos Estados Unidos iriam ser diagnosticadas com cancro da mama e que 40.460 destas mulheres iriam morrer com esta patologia.⁸

Assim que o cancro da mama metastiza para o osso, torna-se incurável. Contudo, normalmente permanece relativamente indolente, com uma sobrevivência mediana de 2 anos e uma sobrevivência a 5 anos nestes doentes de 40%.¹⁵ Por seu lado, estes doentes com primeira recorrência no fígado apresentam uma sobrevivência mediana de 3 meses e os doentes com metástases ósseas de cancro do pulmão de não pequenas células uma sobrevivência de 3 a 6 meses.¹⁰

Radiograficamente, as lesões osteolíticas aparecem como áreas radiolucentes, frequentemente localizadas no crânio e extremidades proximais dos ossos longos. Histologicamente, as células tumorais residem na medula óssea e estão rodeadas por um número de osteoclastos que degradam activamente o osso. A progressão das lesões osteolíticas conduz em última instância à completa destruição da parede óssea e à saída das células tumorais da cavidade óssea e invasão dos tecidos envolventes. Estas áreas osteolíticas sofrem frequentemente fracturas mesmo na ausência de traumas.⁹

As células tumorais do cancro da mama produzem factores que podem induzir directa e indirectamente a formação de osteoclastos. Por sua vez, a reabsorção óssea pelos osteoclastos liberta factores de crescimento a partir da matriz óssea que estimulam o crescimento tumoral e a destruição óssea. Esta interacção recíproca entre as células tumorais e o microambiente ósseo resulta num ciclo vicioso que aumenta tanto a destruição óssea como a carga tumoral.⁷ Este ciclo vicioso é propagado por quatro participantes: células tumorais, osteoblastos, osteoclastos e a matriz óssea (Figura 6). A formação e actividade dos osteoclastos são reguladas pelos osteoblastos, adicionando complexidade ao ciclo vicioso. A matriz mineralizada do osso armazena uma vasta quantidade de factores de crescimento que são sintetizados pelos osteoblastos e libertados pela reabsorção óssea osteoclástica. Estes factores de crescimento alcançam

elevadas concentrações no microambiente do osso, podendo atrair as células tumorais para o osso e promover o crescimento metastático. Por seu lado, as células tumorais secretam factores que estimulam as células ósseas.¹⁵

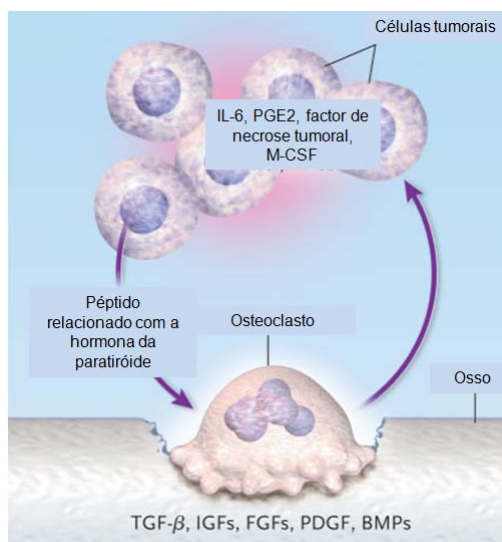


Figura 6: O ciclo vicioso das metástases osteolíticas.⁷

As células tumorais, em particular do cancro da mama, secretam o péptido relacionado com a hormona paratiroideia (PTHrP) como o principal estimulador da osteoclastogénese. Adicionalmente, as células tumorais produzem outros factores que aumentam a formação de osteoclastos, incluindo a interleucina (IL)-6, prostaglandina E2 (PGE2), factor de necrose tumoral e factor estimulador das colónias de macrófagos (M-CSF). Estes factores aumentam a expressão do receptor activador do ligando do factor nuclear- κ B (RANKL), que actua directamente nos precursores dos osteoclastos de modo a induzir a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea. O processo da reabsorção óssea liberta factores, tais como o factor de crescimento transformante (TGF)- β , factores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), factores de crescimento dos fibroblastos (FGFs), factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e proteínas morfogénicas ósseas (BMPs) que aumentam a produção do PTHrP pelas células tumorais, assim como de factores de crescimento que aumentam o crescimento tumoral. Esta relação simbiótica entre a destruição óssea e o crescimento tumoral aumenta ainda mais a destruição óssea e o crescimento tumoral.⁷

No ciclo vicioso das metástases do cancro da mama a destruição óssea aumenta os níveis de cálcio locais que promovem o crescimento tumoral e a produção do péptido relacionado com a hormona paratiroideia (PTHrP). As células do cancro da mama também produzem ou induzem a produção de IL-6, prostaglandina E2 (PGE2), factor estimulador da colónia de macrófagos (M-CSF), IL-1 e de TNF- α que podem também desempenhar um papel importante na indução da formação de osteoclastos pelas metástases do cancro da mama. A PGE2 pode aumentar a expressão do RANKL e promover directamente os efeitos do RANKL na formação dos osteoclastos. O PTHrP é então um importante mediador da destruição óssea osteolítica no cancro da mama e noutros tumores sólidos,⁷ tendo sido demonstrado que as células tumorais osteolíticas de cancro da mama expressam o PTHrP *in vivo*.¹² Esta expressão é superior quando as células tumorais estão presentes nos locais de metastização no osso (92%) em

comparação de quando se encontram em tecidos moles ou no tumor primário da mama (50%),^{7,12} o que indica que o PTHrP é um mediador específico da osteólise no cancro da mama metastático e provavelmente o mediador da destruição óssea na maioria dos tumores osteolíticos.¹²

O PTHrP é um potente estimulador da actividade dos osteoclastos, que actua de um modo parácrino de modo a estimular a reabsorção óssea osteoclástica, resultando na libertação de factores de crescimento derivados do osso que por sua vez estimulam o crescimento tumoral.¹³ Este péptido estimula especificamente a produção do RANKL, a partir dos osteoblastos e de células do estroma, que é um potente inibidor da maturação dos osteoclastos.¹³ Por seu lado, o TGF- β abundante na matrizóssea e libertado como consequência da reabsorção óssea osteoclástica, pode promover a osteólise no cancro da mama ao estimular a produção de PTHrP pelas células tumorais (Figura 7).¹³

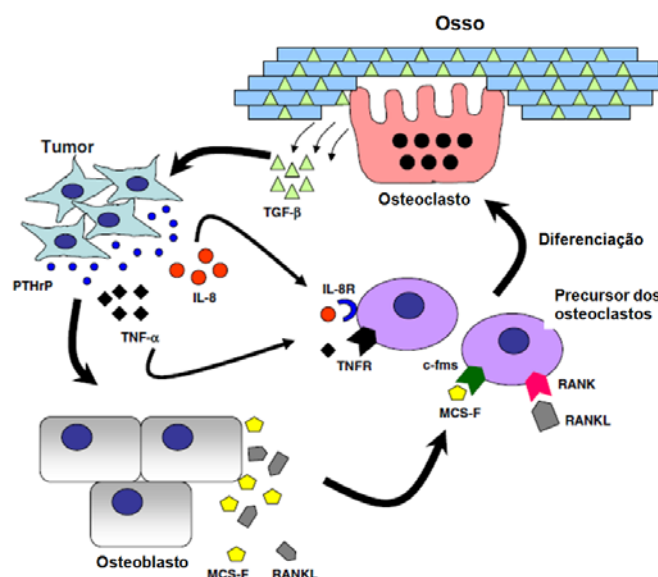


Figura 7: Modelo das metástases osteolíticas no cancro da mama.¹⁶

O TGF- β libertado da matrizóssea durante a osteólise estimula o péptido relacionado com a hormona paratiroideia (PTHrP) nas células tumorais. O PTHrP produzido pelo tumor estimula os osteoblastos e células estromais a expressar o ligando do RANK (RANKL) e o factor estimulador de colónias de macrófagos (MCS-F) e a suprimir a expressão da osteoprotegerina (OPG). Adicionalmente, o factor de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina (IL)-8, ambos derivados do tumor também estimulam a diferenciação dos osteoclastos de modo independente do RANKL, o que sugere que outros factores sintetizados pelo tumor para além do PTHrP ou RANKL podem estimular a diferenciação dos osteoclastos e aumentar a osteólise.¹⁶

O PTHrP e a PTH ligam-se ao mesmo receptor (PTHrP1) e induzem a expressão de RANKL nas células estromais da medula. A PTH é o principal péptido regulador da homeostase do cálcio e o PTHrP tem efeitos biológicos semelhantes no osso. Nas sequências dos aminoácidos da PTH e do PTHrP, 8 dos 13 primeiros aminoácidos são idênticos e apresentam estruturas tridimensionais idênticas.⁷

O RANKL faz parte da tríade de moléculas que regula a remodelação óssea normal. A ligação do RANKL ao seu receptor RANK, expresso pelas células da linhagem osteoclástica, desencadeia a sua diferenciação em osteoclastos maduros e estimula a actividade osteoclástica. A ligação do RANKL ao RANK pode ser impedida pela OPG. As células tumorais no osso produzem uma variedade de factores que modificam o equilíbrio entre os componentes do sistema do RANKL, interrompendo a remodelação óssea normal e apoiando o desenvolvimento de lesões ósseas.¹³

O TGF- β é um dos muitos factores ligados à matriz que é libertado durante a reabsorção óssea, desempenhando um número de papéis importantes no desenvolvimento de metástases ósseas.¹³ Tem um mecanismo de acção complexo, podendo actuar nas células tumorais e estromais, assim como estimular a invasão, angiogénese e metástases.¹³ Na fase avançada da progressão tumoral o TGF- β actua para estimular o crescimento tumoral; promove o desenvolvimento e progressão de lesões ósseas osteolíticas ao induzir a produção de PTHrP pelo tumor metastático, que estimula a reabsorção óssea osteoclástica a aumentar a produção do RANKL pelos osteoblastos e a diminuição da produção de OPG pelos osteoblastos.¹³

Muitos outros factores podem aumentar a expressão do PTHrP entre os quais a prolactina, estrogénio, EGF, IGF-1 e -2, TGF- α e - β e a angiotensina II. Os glucocorticóides e a forma activa da vitamina D demonstraram diminuir a expressão do PTHrP. As concentrações de cálcio extracelular, através do receptor sensível ao cálcio, também regulam a expressão do PTHrP. A reabsorção osteoclástica liberta concentrações elevadas de cálcio e fósforo ionizados a partir da dissolução da matriz óssea. O receptor sensível ao cálcio responde a pequenas variações na concentração extracelular de cálcio através da regulação positiva da secreção de PTHrP pelas células tumorais, um efeito que é potenciado pelo TGF- β . Deste modo, a elevada concentração de cálcio ionizado no osso aumenta a produção do PTHrP pelas células tumorais metastáticas, promovendo ainda mais a osteólise.⁸

A expressão da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) pelas células do cancro da mama foi sugerida como apoiante do desenvolvimento e progressão das metástases ósseas através da produção de PGE2, que por sua vez aumenta a expressão do RANKL pelos osteoblastos e células do estroma.¹³ A reabsorção óssea osteoclástica liberta TGF- β da matriz óssea levando ao aumento da expressão de COX-2 e, conseqüentemente, a produção de PGE2 nas células do cancro da mama que colonizam o osso. A COX-2 também induz a produção da IL-8 e IL-11, citocinas associadas à formação de metástases ósseas.¹³

As células tumorais, no cancro da mama, quando isoladas de metástases ósseas expressam IL-8 e IL-11. Ambas as moléculas demonstraram apoiar directamente a maturação dos osteoclastos e aumentar os níveis de metástases ósseas em modelos de

sistemas. A IL-8 aumenta a reabsorção óssea através da ligação ao receptor CXCR-1 presente nos osteoclastos e seus precursores, através de um mecanismo independente da via do RANKL.¹³

Tem também sido demonstrado que a IL-11 é um mediador da osteoclastogénese e um factor preditivo do desenvolvimento de metástases ósseas osteolíticas. Em células de cancro da mama a expressão de IL-8 e IL-11 é induzida pela COX-2 de um modo dependente da PGE. As células de cancro da mama podem mediar a osteoclastogénese ao induzir a produção de IL-11 pelos osteoblastos conduzindo à libertação da prostaglandina PGE2.¹³

A família das citocinas IL-6 é constituída por 10 membros produzidos por numerosos tipos de células, incluindo os osteoblastos e células tumorais. Estas citocinas pleiotrópicas têm uma variedade de funções em vários tecidos e podem estimular a proliferação celular tumoral, afectar a motilidade celular, invasão e angiogénese.¹³ As células tumorais que produzam quantidades elevadas de IL-6 induzem a reabsorção óssea e facilitam a hipercalcemia mediada pelo PTHrP em ratos.¹³ O papel das citocinas tipo IL-6 na fisiopatologia do osso é complexa, uma vez que se demonstrou terem um efeito duplo no osso, podendo induzir tanto a formação como a reabsorção óssea. O efeito em rede das citocinas tipo IL-6 é provavelmente determinado pelo equilíbrio entre diferentes tipos de citocinas, assim como a interacção com factores como o PTHrP, PGE2, IL-1 e RANKL.¹³

Os FGF compreendem 23 factores de crescimento polipeptídicos estruturalmente relacionados, alguns dos quais envolvidos na regulação da formação óssea, podendo vários (FGF-1, -2, -6, -8 e -17) actuar como factores de crescimento no cancro da próstata. O FGF-8 afecta tanto a diferenciação dos osteoblastos como dos osteoclastos e demonstrou estar associado com a metastização óssea no cancro da próstata.¹³

1.2.2.2. Cancro da próstata

No cancro da próstata, à semelhança do cancro da mama, o percurso clínico dos doentes é também relativamente longo. Os homens com um bom *performance status* e apenas doença óssea, que afecte predominantemente o esqueleto axial, apresentam uma duração média de controlo da doença após bloqueio androgénico de 4 anos e uma sobrevivência mediana de 53 meses. Os doentes com doença visceral adicional apresentam uma sobrevivência mediana de 30 meses, que é apenas de 12 meses nos doentes que para além da doença visceral apresentem um baixo *performance status*.¹⁰

O cancro da próstata está associado a metástases ósseas predominantemente osteoblásticas com número aumentado de osso trabecular irregular. Contudo, os

marcadores de reabsorção óssea estão também aumentados, embora normalmente não exista evidência histológica do aumento do número dos osteoclastos. No cancro da próstata, os níveis dos marcadores da reabsorção óssea estão mais elevados em doentes com metástases ósseas do que em doentes em que estas não existem e reflectem a extensão da metastização óssea com maior precisão do que os níveis de antígeno específico da próstata (PSA).⁷

Vários estudos, que demonstraram a formação de novo osso lamelar no que aparentam ser superfícies trabeculares não reabsorvidas, sugeriram que a maioria das metástases associadas ao cancro da próstata induzem directamente a formação óssea sem reabsorção óssea anterior. Adicionalmente, novo tecido ósseo imaturo formado a partir dos precursores no espaço da medula óssea, aparentemente sem reabsorção óssea prévia, pode ser visto tipicamente no cancro da próstata e noutras metástases osteoblásticas. Contudo, recentemente tem-se verificado evidência crescente de que a reabsorção osteoclástica pode desempenhar um papel importante inicial ao ajudar as células do cancro da próstata a acumular-se na medula óssea.³ Deste modo, é pouco claro se a destruição óssea precede o desenvolvimento de metástases osteoblásticas ou se é uma consequência do aumento da formação óssea.⁷

As metástases osteoblásticas são originadas por factores derivados do tumor que estimulam a diferenciação e actividade dos osteoblastos conduzindo, deste modo, ao aumento da formação óssea. Radiograficamente, as lesões osteoblásticas aparecem como áreas densas muitas vezes localizadas no esqueleto axial e particularmente nos corpos vertebrais e pélvis. Histologicamente, as células tumorais que residem na medula óssea estão rodeadas por um elevado número de osteoblastos que formam um amplo tecido ósseo trabecular semelhante ao observado numa ossificação primária. O tecido ósseo associado ao tumor tem uma microestrutura pouco organizada, aumentando de novo o risco de fracturas patológicas.⁹

A identificação dos factores que estimulam a formação óssea associada à metastização tumoral tem sido uma linha de investigação com bastante interesse. Um dos mediadores mais bem estudados é o factor de crescimento da endotelina-1 (ET-1) que estimula a formação óssea e a proliferação dos osteoblastos em culturas de órgãos ósseos. A ET-1 está aumentada na circulação de doentes com cancro da próstata e metástases osteoblásticas, sendo também expressa por linhas celulares de cancro da mama que originam metástases osteoblásticas. Foi demonstrada a inibição *in vivo* da proliferação de osteoblastos e metastização óssea pelos antagonistas dos receptores da endotelina A.¹²

A ET-1, que é um potente vasoconstrictor, estimula então a actividade osteoblástica e inibe a osteoclástica, tendo demonstrado mediar a formação de metástases osteoblásticas.¹³ As células de cancro da próstata expressam ET-1, que pode potenciar

os efeitos mitogénicos da IGF-1, PDGF, EGF e FGF, estimulando deste modo a proliferação celular tumoral e conduzindo ao desenvolvimento de metástases ósseas osteoblásticas.¹³ Descobriu-se que a ET-1 diminui a transcrição do *Dickkopf* (DKK)-1, um inibidor da sinalização Wnt, estimulando deste modo a formação de osso através da supressão da inibição da via Wnt.¹³ As células de cancro da mama também expressam ET-1, potencialmente contribuindo para o desenvolvimento de lesões ósseas mistas frequentemente observadas na doença avançada.¹³

A via de sinalização Wnt desempenha um papel chave no desenvolvimento e remodelação óssea.¹³ O Wnt estimula a maturação e activação dos osteoblastos através da ligação ao *Frizzled* que subsequentemente interage com a lipoproteína de baixa densidade relacionada com receptor (LRP) 5/LRP6.¹³ O DKK-1 inibe o processo através da ligação à LRP5/LRP6 e Kremen, impedindo a sua interacção com o Wnt ligado ao *Frizzled* e impedindo deste modo a sinalização essencial para a activação dos osteoblastos.¹³ Várias das moléculas no sistema Wnt estão implicadas na metastização óssea.¹³ No cancro da próstata, o Wnt derivado do tumor induz a actividade osteoblástica nas metástases ósseas, que nos estadios mais precoces da doença podem ser contrabalançados pela presença do antagonista do Wnt, o DKK-1, favorecendo deste modo as lesões líticas.¹³

Nos estadios mais avançados do cancro da próstata o equilíbrio entre o Wnt e os seus inibidores pode ser deslocado a favor do Wnt, favorecendo o desenvolvimento de lesões osteoblásticas.¹³ Os tumores da mama demonstraram expressar DKK-1 inibindo deste modo a actividade osteoblástica e suportando o desenvolvimento de lesões ósseas predominantemente líticas.¹³

O bloqueio da actividade indutora tumoral dos osteoblastos pode reduzir o crescimento tumoral e a actividade osteoblástica, sugerindo que um ciclo vicioso pode também estar envolvido nas metástases osteoblásticas nas quais os tumores induzem a actividade osteoblástica e, deste modo, a libertação subsequente a partir dos osteoblastos de factores de crescimento que aumentam o tamanho do tumor. Para além da ET-1, o PDGF, a urocinase (polipéptido produzido pelos osteoblastos no microambiente ósseo) e o PSA podem também estar envolvidos.⁷ Outros factores propostos como potenciais mediadores das metástases osteoblásticas associadas ao cancro da próstata: família dos TGF- β , proteases e seus activadores e factores de crescimento.¹²

Vários membros da família TGF- β são poderosos estimuladores *in vivo* da formação de osso novo e são mediadores candidatos das metástases osteoblásticas. O TGF- β 2 é expresso em níveis elevados pelas células de cancro da próstata humano PC3 e foi originalmente isolado a partir desta linha de células. Este factor de crescimento estimula a proliferação de osteoblastos *in vitro*, assim como a formação de osso *in vivo*. Tanto os

tecidos normais e neoplásicos humanos como os tecidos de cancro da próstata de rato expressam uma variedade de BMP.¹²

As BMP são um grupo de cerca de 20 membros solúveis da superfamília TGF- β , inicialmente identificado pelos seus papéis chave no desenvolvimento do esqueleto.¹³ Ligam-se a um número de diferente de ligandos expressos pelos osteoblastos e actuam através de mecanismos autócrinos e parácrinos de modo a estimular a proliferação celular, sendo poderosos osteo-indutores.¹³ Várias BMP são expressas pelas células tumorais indicando um potencial papel na formação de metástases ósseas osteoblásticas no cancro da próstata.¹³ As BMP 4, 6 e 7 são expressas por tumores da próstata com envolvimento do esqueleto.¹³ Estas proteínas são armazenadas na matriz óssea e libertadas durante a reabsorção óssea, estimulando deste modo a proliferação dos osteoblastos e das células tumorais da próstata, contribuindo para a criação de lesões osteoblásticas.¹³ Possuem também a capacidade de estimular a angiogénese, o que pode ser outra função destas moléculas na metastização óssea.¹³

A sobreprodução do activador do plasminogénio tipo urocinase (u-PA) pelas células do cancro da próstata aumenta a metastização óssea. As células de cancro da próstata humano PC3 produzem um factor que é homólogo do u-PA. Estas células libertam também PSA, uma proteína serina caliceína que é produzida em excesso pelas células do cancro da próstata e é utilizada como marcador da carga tumoral.^{7,12} A PSA pode clivar o PTHrP no aminoácido terminal-N, que poderá bloquear a reabsorção óssea induzida pelo tumor.^{7,12} Pode também activar os factores de crescimento osteoblásticos libertados no microambiente do osso durante o desenvolvimento das metástases ósseas, como os IGF-1 e -2 ou TGF- β . Estes dados sugerem que um ciclo vicioso pode também ser responsável pelas metástases osteoblásticas (Figura 8).⁷

O sistema IGF compreendido por dois ligandos (IGF-1 e -2), dois receptores e seis proteínas de ligação, estimula a actividade osteoblástica e aumenta a formação óssea, assim como, inibe a degradação do colagénio.¹³ São também mitogénicos para as células do cancro da próstata, indicando um potencial papel para este sistema no cancro da próstata.¹³ A comparação de linhas celulares de cancro da próstata e a expressão diferencial do IGF-1 conduziu à sugestão de que o sistema de regulação do IGF-1 está regulado positivamente nas células do cancro da próstata que metastizam para o osso e que um eixo IGF-1 activado contribui para as interacções celulares entre o tumor e o hospedeiro na promoção das metástases osteoblásticas.¹³

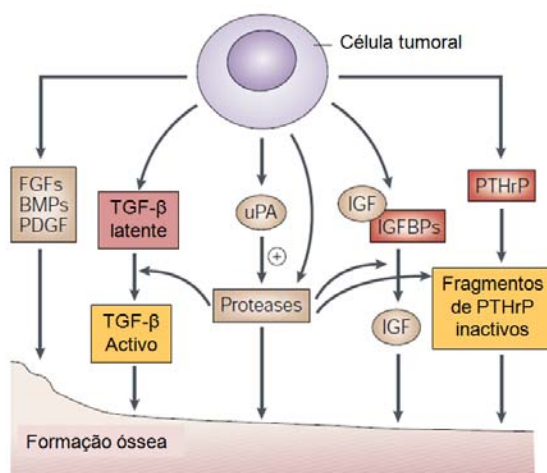


Figura 8: Modelo das metástases ósseas osteoblásticas no cancro da próstata.¹²

A produção de factores como os factores de crescimento dos fibroblastos (FGFs), proteínas morfogénicas ósseas (BMPs), factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e factor de crescimento transformante (TGF)- β pelas células tumorais pode estimular directamente a actividade dos osteoblastos e a consequente formação de osso. Proteases, como o antigénio específico da próstata, são induzidas por activadores como o activador do plasminogénio tipo urocinase (uPA). As proteases podem activar o TGF- β latente e inactivar o péptido relacionado com a hormona da paratiróide (PTHrP), promovendo a formação óssea.¹²

1.2.2.3. Mieloma múltiplo

O MM é caracterizado pela expansão clonal das células plasmáticas que resulta em níveis elevados de imunoglobulinas, imunodeficiência, anemia, insuficiência renal, hipercalcémia e doença óssea lítica.¹⁷ A sobrevivência mediana dos doentes com esta neoplasia é de 2-3 anos com uma probabilidade de cerca de 15-25% de sobrevivência a 5 anos.¹⁰

O MM é a neoplasia que mais frequentemente envolve o esqueleto, com até 90% dos doentes a desenvolver lesões ósseas.¹⁸ A destruição óssea no MM pode resultar em complicações esqueléticas e deterioração da qualidade de vida.¹⁷ Quando a carga tumoral local excede 50% das células, as lesões ósseas são puramente osteolíticas e estão associadas a dor óssea, fracturas patológicas, hipercalcémia e síndrome de compressão da medula espinal, graves e debilitantes.¹⁹ A doença óssea é responsável pelas características mais graves da doença com até 60% dos doentes a apresentar dor óssea no diagnóstico.¹⁸ Aproximadamente 40% dos doentes com mieloma desenvolve uma fractura no primeiro ano após o diagnóstico e 60% desenvolve uma fractura patológica durante o curso da sua doença.^{18,19}

Adicionalmente, as lesões ósseas em doentes com mieloma raramente saram mesmo quando os doentes estão em remissão prolongada e completa. A doença óssea está também associada a um aumento da mortalidade nestes doentes.¹⁹

A doença óssea do mieloma é diferente da doença óssea originada por outro tipo de tumores que metastizam no osso.¹⁸ A actividade osteoblástica no mieloma está mais significativamente reduzida ou mesmo ausente, embora tanto o mieloma como as metástases osteolíticas induzam um aumento da reabsorção óssea osteoblástica.¹⁹ Este fenómeno explica a observação clínica de que em quase metade dos casos com MM as cintigrafias ósseas são normais na presença de destruição óssea lítica grave.⁷

Nesta patologia, os osteoclastos acumulam-se apenas nas superfícies de reabsorção óssea adjacentes às células de mieloma. Os níveis dos osteoclastos não estão aumentados em áreas que não estejam envolvidas pelo tumor. Para além do aumento na reabsorção óssea, a formação óssea é suprimida de tal modo que as lesões ósseas nos doentes com MM tornam-se puramente líticas.⁷

As células de mieloma, através de diversos mecanismos, estimulam a actividade dos osteoclastos e suprimem a diferenciação e função dos osteoblastos. Um aumento no número e actividade dos osteoclastos promove ainda mais a progressão do mieloma directamente através de interacções célula-a-célula e indirectamente por citocinas libertadas do microambiente da medula óssea, mantendo deste modo um ciclo vicioso entre a destruição óssea e a sobrevivência das células tumorais.¹⁷

Células do mieloma aumentam a actividade dos osteoclastos

Recentemente, foram identificados três importantes grupos de factores como indutores principais dos osteoclastos no MM: o RANKL, a proteína inflamatória dos macrófagos (MIP)-1 α e -1 β e o factor derivado do estroma (SDF)-1 α .¹⁷

As células do MM conduzem a um desequilíbrio no sistema RANKL-OPG no microambiente tumoral. Estas células induzem a expressão de RANKL através das células estromais dentro do microambiente do osso, através de contacto directo célula-a-célula e diminuem também a disponibilidade de OPG neste microambiente, através da redução da sua secreção pelos osteoblastos e células do estroma. Adicionalmente, as células de mieloma produzem *shed syndecan-1* (CD-138), um proteoglicano membranar que se liga à OPG no domínio de ligação à heparina e medeia a sua internalização, e consecutivamente, a sua degradação lisossómica pelas células de mieloma. A combinação destes efeitos resulta no aumento da relação RANKL/OPG no microambiente da medula óssea que favorece a formação e activação dos osteoclastos.¹⁷

A MIP-1 α e MIP-1 β são outras citocinas importantes na doença óssea do MM, produzidas e secretadas pelas células de MM. A MIP-1 α quimiotáctica para os precursores dos osteoclastos, induz a diferenciação numa fase mais tardia dos progenitores dos osteoclastos humanos e promove a formação de osteoclastos em culturas de medula óssea. Estudos acerca da acção da MIP-1 α e MIP-1 β sugeriram que os seus efeitos nos

osteoclastos são dependentes da via do RANKL, facilitando a expressão deste ligando nas células estromais. Adicionalmente, a MIP-1 α pode actuar directamente nas células de mieloma, promovendo o crescimento, sobrevivência e migração destas células.¹⁷

Outros mediadores envolvidos na activação dos osteoclastos no MM incluem a IL-6 e IL-11, produzidas predominantemente pelas células estromais. A IL-2 e o factor de crescimento dos hepatócitos (HGF) são produzidos principalmente pelas células de mieloma. O SDF-1 é outra quimicina expressa pelas células do estroma e do mieloma, aumentando *in vitro* a motilidade dos osteoclastos e actividade de remodelação óssea.¹⁷

Células do mieloma suprimem a diferenciação e função dos osteoblastos

Ao contrário de outras neoplasias, o MM origina a destruição óssea sem uma reacção suficiente dos osteoblastos. Em culturas de células de mieloma ou em meios condicionados por estas células ocorre a inibição da função e crescimento dos osteoblastos, sugerindo que se trata de um efeito de factores inibidores solúveis dos osteoblastos.¹⁷

A via Wnt é uma das principais vias de sinalização dos osteoblastos. As glicoproteínas Wnt ligam-se ao receptor Wnt e seus co-receptores, LRP5/LRP6, e conduz à sinalização da β -catenina. O que resulta na acumulação citoplasmática, translocação para o núcleo e estimulação da expressão de genes alvo osteoblásticos. Na ausência de um sinal Wnt, a β -catenina é fosforilada e degradada por proteossomas. Os antagonistas extracelulares do Wnt impedem a ligação das glicoproteínas Wnt aos seus receptores e podem ser divididos em duas classes funcionais: membros da família DKK que se ligam ao componente LRP5/LRP6 do complexo receptor Wnt e proteínas relacionadas com *Frizzled* (sFRP), por exemplo a sFRP2 e -3, que se ligam as proteínas Wnt. Resultando ambos na supressão da sinalização do Wnt e na redução da função osteoblástica (Figura 9).¹⁷ Adicionalmente, observou-se uma sobre-expressão do gene DKK-1 em doentes com lesões ósseas focais, sendo que a proteína DKK-1 pode ser detectada nas células de mieloma, tendo sido verificados níveis elevados de DKK-1 no sangue periférico e plasma da medula óssea de doentes com lesões osteolíticas.¹⁷ Para além do seu papel na inibição dos osteoblastos *Qiang et al*, sugeriram que o DKK-1 também estimula a osteoclastogénese através da modulação do RANKL e OPG nos osteoblastos, aumentando deste modo a relação RANKL/OPG.¹⁷ Deste modo, as citocinas locais ou induzidas pelas células do MM são responsáveis pelo aumento na actividade reabsortiva óssea e formação dos osteoclastos. Os factores de crescimento libertados pelo processo reabsortivo aumentado também aumentam o crescimento das células de MM. Isto origina o referido “ciclo vicioso” no qual o processo reabsortivo liberta factores de crescimento que aumentam a carga tumoral do MM e que, por seu lado, resulta num aumento da

destruição óssea. Adicionalmente, a interacção adesiva entre as células do MM e as células do microambiente na medula óssea resulta na produção de factores que também aumentam a angiogénese e tornam as células mais resistentes à quimioterapia. O aumento da actividade dos osteoclastos parece contribuir tanto para o aumento da angiogénese como para o crescimento tumoral no MM. Vários estudos demonstraram que os osteoclastos por si só podem suportar o crescimento das células de MM através do contacto célula-a-célula, que resulta na produção de IL-6 e osteopontina. Foi também demonstrado que os osteoclastos facilitam a angiogénese no MM através da produção de factores, como a osteopontina, que juntamente com o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) produzido pelas células do MM aumentam a angiogénese. Os próprios osteoclastos podem produzir factores angiogénicos, que contribuem ainda mais para este processo.¹⁸

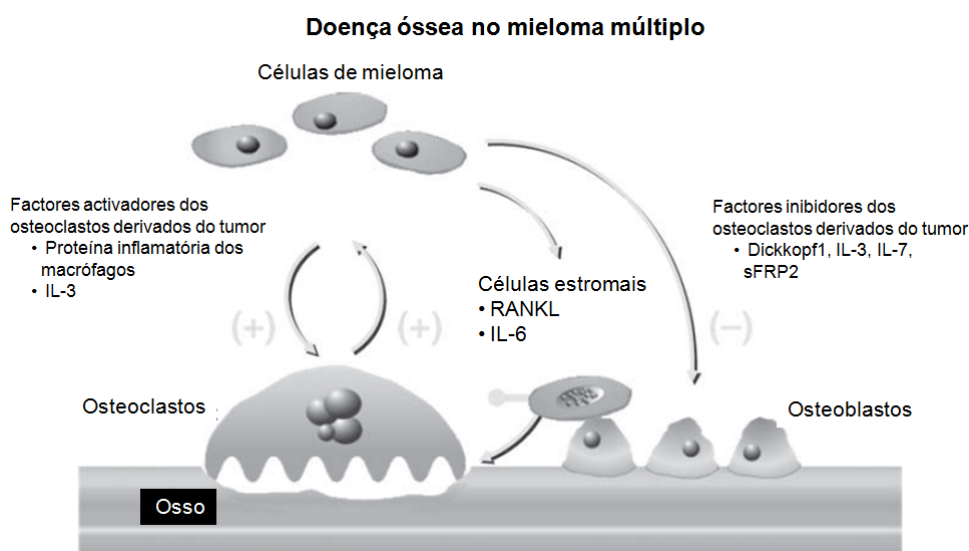


Figura 9: Mecanismos responsáveis pela doença óssea no mieloma múltiplo.¹⁸

As células do mieloma produzem factores que activam, directa ou indirectamente, os osteoclastos como a proteína inflamatória dos macrófagos-1a e a interleucina (IL)-3. Adicionalmente, induzem a produção do ligando do RANK (RANKL) e IL-6 pelas células do estroma da medula óssea para facilitar a formação dos osteoclastos. O processo de destruição óssea liberta factores de crescimento que aumentam o crescimento das células de mieloma, exacerbando ainda mais o processo osteolítico. As células de mieloma também produzem *Dickkopf1* (DKK1), IL-3, proteína relacionada *Frizzles* solúvel 2 (sFRP2) e IL-7, que suprimem a diferenciação dos osteoblastos e a formação de osso novo.¹⁸

1.2.3. Complicações esqueléticas

As metástases ósseas podem conduzir a complicações esqueléticas que necessitam muitas vezes de cirurgia ortopédica ou radioterapia paliativa e que afectam negativamente a qualidade de vida dos doentes.^{8,9,20}

O termo “evento relacionado com o esqueleto” (SRE) refere-se às principais complicações da doença óssea metastática, nomeadamente, fracturas patológicas, necessidade de radioterapia óssea, necessidade de cirurgia óssea, compressão da medula espinal e hipercalecémia tumoral.²¹

Vários estudos demonstraram que um SRE ocorre na doença óssea metastática do cancro da mama, em média, a cada 3-4 meses e no MM a cada 6 meses.¹⁰

A morbilidade esquelética da doença óssea metastática ocorre em padrões complicados e variáveis. Os ensaios clínicos mais antigos avaliam os níveis de dor e os ensaios clínicos mais recentes avaliam um *endpoint* composto.²² Nestes ensaios clínicos mais recentes, os SRE são definidos como fracturas patológicas, compressão da medula espinal, necessidade de cirurgia óssea para reparar ou prevenir fracturas, a necessidade de radioterapia paliativa e, por vezes, a hipercalecémia tumoral.²²

A utilização de SRE para quantificar a morbilidade esquelética nos doentes com cancro da mama ou MM é apoiada pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).²²

Dados de ensaios clínicos com bifosfonatos, aleatorizados e controlados por placebo, revelam uma taxa de morbilidade esquelética média (número médio de SRE por ano) variando entre 2,2 e 4,0 no cancro da mama, de 1,5 no cancro da próstata e de 2,0 no MM.²¹ No MM o aumento da taxa de fracturas parece ser particularmente elevado na altura do diagnóstico. Num grande estudo de coorte retrospectivo, o risco de fractura apresentou-se aumentado 16 vezes no ano anterior ao diagnóstico e 9 vezes daí em diante.²¹

As complicações esqueléticas podem ter um efeito debilitante na qualidade de vida dos doentes e as fracturas podem diminuir a sobrevivência. Num relatório recente de um ensaio clínico prospectivo que envolveu doentes com metástases ósseas de tumores sólidos, que incluíram o cancro da próstata, mama, pulmão e rim, os doentes que necessitaram de cirurgia para fracturas patológicas da pélvis ou extremidades apresentaram um pior prognóstico de sobrevivência.²⁰

Aproximadamente metade dos doentes oncológicos com lesões ósseas desenvolvem pelo menos um SRE se não efectuarem tratamento direccionado para o osso (Figura 10).¹¹

Embora a taxa de SRE seja altamente variável, os doentes geralmente apresentam um número maior de SRE à medida que a sua doença progride.¹¹

Os doentes que apresentam um SRE apresentam um risco aumentado de ocorrência de SRE subsequentes, podendo ocorrer SRE múltiplos num período de tempo relativamente curto, resultando num fenómeno de “SRE clustering” que pode conduzir a níveis elevados de morbilidade e a um efeito devastador na qualidade de vida dos doentes.²²

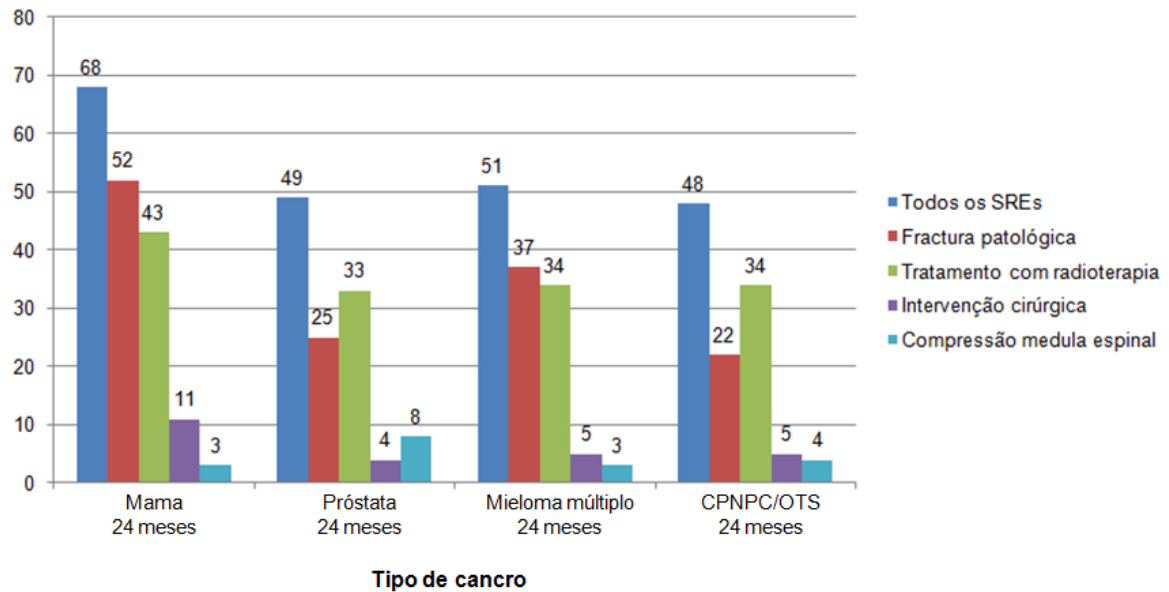


Figura 10: Prevalência de eventos esqueléticos em doentes com doença óssea maligna na ausência de terapêutica óssea dirigida.¹¹

Dados provenientes de ensaios clínicos em doentes com lesões ósseas de mieloma múltiplo ou diversos tumores sólidos. As durações dos estudos estão indicadas.¹¹ Abreviaturas: CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; OTS, outros tumores sólidos; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

A taxa de SRE em doentes com metástases ósseas é também influenciada pela localização das lesões ósseas. Análises de sobrevivência recentes ajustadas à história natural dos SRE em doentes com metástases ósseas com cancro da mama revelaram que as metástases na medula espinal estão associadas a uma maior incidência cumulativa de SRE seguidos pelas metástases torácicas e pélvicas. De facto, as taxas de SRE nestes locais foram semelhantes reflectindo uma considerável morbilidade.¹¹

A morbilidade dos SRE pode ter implicações a longo prazo para os doentes com cancro da mama, próstata e MM, uma vez que estes doentes apresentam uma sobrevivência mediana relativamente longa após diagnóstico do envolvimento ósseo (2-4 anos). De facto, os SRE podem ter efeitos a longo prazo na mobilidade e independência funcional dos doentes, representando um grande impacto cumulativo na sua qualidade de vida. Por exemplo, aproximadamente 1,3 milhões de mulheres a nível mundial são diagnosticadas com cancro da mama anualmente. O osso é o local mais comum de recorrência distante, com aproximadamente 70% das doentes com doença avançada a desenvolverem metástases ósseas. As fracturas patológicas ocorrem em aproximadamente 60% destas doentes com um *onset* mediano de menos de 15 meses desde o diagnóstico inicial de envolvimento ósseo. Deste modo, um número elevado de mulheres com cancro da mama pode viver durante vários anos após a ocorrência de fracturas patológicas que tipicamente não se curam sem intervenção.¹¹

As neoplasias agressivas com um pior prognóstico podem também resultar em SRE no tempo de vida dos doentes. Embora os doentes com metástases ósseas de cancro de pulmão e de outras neoplasias sólidas agressivas possam apresentar uma sobrevivência limitada, o tempo mediano até primeiro SRE é relativamente curto neste contexto e os doentes podem apresentar múltiplos SRE durante o curso da sua doença. De facto, a introdução de terapêuticas dirigidas nos doentes com cancro do pulmão ou carcinoma das células renais providenciou um potencial aumento do tempo de sobrevivência nestes doentes. As taxas de SRE são especificamente elevadas em doentes com carcinoma das células renais que forma tipicamente metástases ósseas osteolíticas altamente vascularizadas. Deste modo, mesmo os doentes com tumores sólidos historicamente associados a um mau prognóstico podem agora sobreviver por mais de um ano com risco de SRE e com potencial redução na mobilidade e independência funcional no seu restante período de vida.¹¹

A osteoporose e osteopénia são também comuns nas mulheres a efectuar tratamento adjuvante para o cancro da mama em estadio precoce sem envolvimento esquelético. Estas condições podem predispor os doentes a fracturas de fragilidade e potencialmente a SRE devido a reservas ósseas globalmente reduzidas. Um estudo recente demonstrou que uma história de osteoporose está associada a um aumento do risco de SRE em 2,8 vezes (*versus* sem história de osteoporose; $p=0,045$) em doentes com metástases ósseas do cancro da mama. O tempo mediano até primeiro evento SRE em doentes a efectuarem tratamento com pamidronato iv foi de 305 dias para os doentes com osteoporose *versus* 866 dias para os doentes sem osteoporose ($p<0,001$). A osteoporose, quer atribuída à doença ou ao seu tratamento, pode contribuir substancialmente para o peso da morbilidade esquelética da doença avançada, especialmente em doentes que sobrevivem durante vários anos.¹¹

A osteoporose é também prevalente em homens diagnosticados com cancro da próstata *versus* homens saudáveis comparáveis. Pode ser o resultado de factores de risco partilhados, como a idade e estilos de vida, ou o resultado de predisposição genética subjacente (p.e., variações no metabolismo da vitamina D). A taxa de ablação androgénica pode diminuir as reservas esqueléticas e exacerbar ainda mais qualquer osteoporose pré-existente, resultando num aumento do risco de fracturas. Os efeitos da osteoporose no risco de SRE no cancro da próstata são actualmente desconhecidos. Provavelmente a diminuição da densidade mineral óssea predisporá os doentes a SRE, de modo semelhante ao cancro da mama.¹¹

A doença óssea disseminada em doentes com MM difere das metástases ósseas dos tumores sólidos, que afectam tipicamente áreas localizadas do esqueleto. É uma causa estabelecida secundária de osteoporose difusa aumentando deste modo o risco de

fracturas de fragilidade da medula espinal em adição às fracturas patológicas devido às lesões ósseas osteolíticas. O MM e suas terapêuticas típicas (p.e., tratamento com doses elevadas de glucocorticóides) podem contribuir para o aumento da incidência de osteoporose em doentes com doença avançada. Um estudo retrospectivo e transversal demonstrou que um em cada vinte doentes recém-diagnosticados com osteoporose tem MM ou outra gamapatia monoclonal.¹¹

De um modo geral, os SRE estão associados a um pior prognóstico. Por exemplo, numa análise exploratória de ensaios clínicos de fase III (n=643), os doentes com metástases ósseas de cancro da próstata com SRE apresentam um risco superior de morte *versus* doentes sem SRE.¹¹ O aumento da intensidade dos SRE está associado a uma tendência para uma redução da sobrevivência. Adicionalmente, as fracturas patológicas e hipercalcémia tumoral grave foram associadas a um aumento da mortalidade. Deste modo, prevenir SRE pode ajudar a prolongar a sobrevivência.¹¹

Para além da morbilidade aguda, os SRE podem apresentar implicações a longo prazo para os doentes (Tabela 4).¹¹

Tabela 4: Implicações clínicas dos eventos relacionados com o esqueleto.¹¹

Eventos relacionados com o esqueleto	Potenciais complicações
Fracturas patológicas	Tempo de cicatrização prolongado; Sobrevivência reduzida; Perda de mobilidade; Necessidade de cuidados adicionais ou residência em lar de idosos (especialmente em homens com fractura da anca).
Radiação óssea	Potencial "pain flare" após tratamento; Mielossupressão; Visitas repetidas para tratar compressão da medula espinal;
Cirurgia óssea	Hospitalização; Taxa de mortalidade hospitalização ~8%; Taxa elevada de complicações cirúrgicas; Taxa elevada de insucesso; incapacidade de restaurar a função.
Compressão da medula vertebral ou colapso vertebral	Dor excruciante; Necessidade de tratamento com esteróides; Visitas repetidas para radioterapia; Paraparesia ou paraplegia irreversível; Narcóticos a longo prazo para analgesia; Incontinência.
Hipercalcémia tumoral	Insuficiência cardíaca; Coma.

1.2.3.1. Hipercalcémia

A hipercalcémia é provavelmente a complicação metabólica mais frequente das neoplasias, sendo clinicamente relevante devido à morbidade associada. A hipercalcémia moderada e grave (cálcio plasmático > 3,0 mmol/l) se permanecer sem tratamento origina uma série de sintomas desagradáveis relacionados com a disfunção do tracto gastrointestinal, rins e sistema nervoso central. Com níveis ainda mais elevados de cálcio a função renal e nível de consciência deterioram-se e em última instância ocorre a morte como resultado de arritmias cardíacas e insuficiência renal aguda.¹⁰

A hipercalcémia é uma complicação grave que afecta 20-40% dos doentes com doença avançada, com uma prevalência relativamente baixa nos doentes recém-diagnosticados com cancro.¹¹

A hipercalcémia é mais frequente nos carcinomas pavimentosos do pulmão, adenocarcinomas da mama, rim e em certas neoplasias hematológicas, particularmente no MM e linfomas.¹⁰

De entre os doentes com envolvimento ósseo, a hipercalcémia é mais comum com doença óssea altamente osteolítica, como lesões primárias ósseas do MM, em que a prevalência reportada está entre os 30 e 80%. Uma proporção elevada de doentes com cancro da mama (30-65%) e do pulmão (até 15%), desenvolvem também hipercalcémia durante o curso da doença; pelo contrário, é rara em doentes com cancro da próstata, uma doença tipicamente associada a metástases ósseas osteoblásticas.¹¹

Os doentes oncológicos com hipercalcémia apresentam os níveis de PTH suprimidos, podendo o PTHrP estar elevado.¹⁰ Na maioria dos casos, os doentes hipercalcémicos apresentam um aumento da reabsorção óssea osteoclástica, quer multifocal, como no caso do MM ou do carcinoma da mama metastático, quer generalizado, estimulado pelo PTHrP e outros produtos tumorais.¹⁰ Os osteoclastos são estimulados por factores solúveis circulantes (como o PTHrP produzido pelas células tumorais) e citocinas secretadas pelo sistema imunitário em resposta ao tumor. Estes factores solúveis circulantes medeiam os seus efeitos através do esqueleto ao mobilizarem os osteoclastos a aumentarem a sua taxa de osteólise. Adicionalmente, o PTHrP estimula o aumento da reabsorção tubular renal de cálcio, que resulta num maior aumento dos níveis de cálcio.¹¹

A hipercalcémia tumoral pode ser tratada com sucesso em pelo menos 90% dos casos com rehidratação e bifosfonatos.²¹ A perfusão de 90 mg de pamidronato durante pelo menos 2 horas permanece uma opção com valor embora a perfusão de 4 mg de zoledronato, em não menos de 15 minutos, tenha demonstrado ser mais eficiente, pelo menos nos doentes sem metástases ósseas. Quando disponível, uma alternativa é a perfusão durante 1-2 horas de 60 mg de ibandronato.²¹

Os doentes com hipercalcémia, tipicamente com doença avançada, apresentam potencialmente metástases ósseas distantes, insuficiência renal e normalmente um pior prognóstico. Embora não seja a complicação esquelética mais frequente, pode representar um desafio terapêutico, mesmo nos anos mais recentes.¹¹

Os avanços na quimioterapia (alguns dos quais podem interferir com a função renal) e o aumento da utilização de bifosfonatos no tratamento da osteólise patológica parece ter alterado a história natural da hipercalcémia, que aparece agora mais tardiamente na doença e paradoxalmente pode ser mais difícil tratá-la do que no passado, embora esta observação clínica não tenha sido totalmente avaliada.¹¹

1.2.3.2. Fracturas patológicas

A destruição metastática do osso reduz a sua capacidade de carga, resultando inicialmente na disrupção trabecular e microfracturas e subsequentemente na perda total da integridade óssea. As fracturas costais e colapsos vertebrais são as mais frequentes. Contudo, a fractura de ossos longos ou a extensão epidural do tumor para a coluna vertebral provoca a maior incapacidade.¹⁰ As fracturas são comuns devido às metástases líticas nos ossos de carga, sendo o fémur proximal o local mais frequentemente afectado.¹⁰ As fracturas patológicas podem necessitar de intervenção cirúrgica e muitas vezes limitam a mobilidade, *performance status* e sobrevivência.¹¹

A probabilidade de ocorrência de uma fractura patológica aumenta com a duração do envolvimento metastático. Estas fracturas são deste modo, embora paradoxalmente, mais frequentes nos doentes com doença óssea com um prognóstico relativamente bom. Uma vez que o aparecimento de uma fractura é bastante devastador para um doente oncológico é importante que estes doentes sejam avaliados por um ortopedista e/ou neurocirurgião para aconselhamento dos benefícios de uma cirurgia profilática. Uma fractura patológica de um osso longo num doente com metástases ósseas conhecidas é reflexo dum tratamento clínico inadequado. Com um tratamento ortopédico mais activo deverá ser possível intervir antes da ocorrência da fractura, com os benefícios óbvios na qualidade de vida dos doentes.¹⁰

As fracturas patológicas não são necessariamente uma manifestação de doença terminal e a estabilização interna primária seguida de radioterapia é o tratamento de eleição, sendo certamente a única modalidade com capacidade de restaurar a mobilidade e aliviar a dor. As fracturas patológicas não tratadas raramente saram e, embora a radioterapia possa alcançar algum controlo local do tumor, a união do osso permanece improvável. A radioterapia inibe a condriogénese, um pré-requisito para a resolução da fractura, e com

largas áreas de destruição óssea pode não restar matriz suficiente para uma reparação adequada.¹⁰

As fracturas vertebrais, associadas com deformidade da medula espinal e diminuição da mobilidade, podem também conduzir à compressão da medula espinal com potencial paralisia.¹¹ Estas estão associadas a uma sobrevivência global reduzida em doentes com metástases ósseas. Numa análise retrospectiva de dados de fase III em doentes com doença óssea oncológica, os doentes com metástases ósseas de cancro da mama que tivessem apresentado uma fractura patológica apresentavam um risco aumentado em 32% de morte *versus* doentes sem fracturas patológicas ($p < 0,01$).¹¹ O correspondente aumento relativo na mortalidade em doentes com MM ou cancro da próstata foi de aproximadamente 20%.¹¹ As fracturas da anca parecem ser especialmente prejudiciais nos homens: 16% dos homens morre em 30 dias, e entre os que sobrevivem, 60% apresenta uma mobilidade permanentemente afectada.¹¹

1.2.3.3. Compressão da medula espinal

O aparecimento de dor nas costas num doente oncológico, associada a uma anormalidade numa simples radiografia da coluna vertebral deverá servir de aviso para a possibilidade do desenvolvimento de compressão da medula espinal. Nesta situação, mais de 60% dos doentes apresentará anormalidades mielográficas ou evidência de doença epidural numa ressonância magnética imagiológica (MRI). Uma reabilitação bem sucedida passa por um diagnóstico precoce, corticosteróides em doses elevadas, avaliação rápida e referenciação urgente para descompressão e estabilização da coluna vertebral ou radioterapia. A recuperação neurológica é improvável se esta compressão da coluna vertebral não for aliviada em 24-48 horas.¹⁰

1.2.3.4. Dor óssea

Em doentes com doença oncológica avançada, o pior receio para além da própria morte, é o da dor grave que pode resultar da metastização óssea. A dor óssea oncológica tem também sido associada a um conjunto de sintomas que incluem a fadiga, sonolência e sensação de bem-estar reduzida.¹¹

As metástases no esqueleto são a principal causa de dor nos doentes oncológicos, sendo que, a gravidade da dor é muitas vezes desproporcionada em relação à extensão ou gravidade do envolvimento ósseo. Num estudo com doentes com cancro da mama e metástases ósseas, 80% dos doentes apresentavam dor óssea metastática. Num estudo em doentes referenciados para uma clínica multidisciplinar para metástases ósseas, 78%

dos doentes reportaram dor grave ou intolerável nas 24 horas anteriores e 79% classificaram a sua dor como moderada a grave. Estes dados demonstraram que a doença óssea metastática é um importante problema clínico oncológico.²³

A instabilidade da coluna vertebral é uma das causas da dor de costas em cerca de 10% dos doentes com doença óssea metastática. Esta pode originar dor excruciante de origem mecânica. O doente apenas está confortável quando deitado absolutamente imóvel e qualquer movimento origina dor grave. Deste modo, o doente pode não ser capaz de se sentar, levantar ou mesmo andar com o apoio na coluna vertebral. Como a dor se deve à instabilidade da coluna vertebral, a radioterapia e tratamento sistémico não aliviam a dor. Tal como na fractura patológica de ossos longos, a estabilização é necessária para o alívio da dor. Este alívio envolve uma cirurgia major, que pode estar associada a morbilidade e mortalidade significativas. Com uma selecção cuidadosa dos doentes, podem ser obtidos excelentes resultados.¹⁰

A dor proveniente das metástases ósseas, particularmente a dor neuropática, é muitas vezes resistente ao tratamento convencional com analgésicos e necessita de uma abordagem multidisciplinar. A radiação no osso ou a utilização de radionucleótidos é muitas vezes necessária para a palição da dor óssea grave que é refractária a analgésicos; a radioterapia normalmente providencia um alívio da dor em aproximadamente 80% dos doentes, embora seja mantida em apenas metade dos respondedores.²⁰

A dor incidental, devida ao movimento e maioritariamente associada às metástases ósseas, reduz a possibilidade de controlo farmacológico da dor e é considerada um factor de prognóstico negativo para o controlo da dor.¹¹

Estão disponíveis vários tratamentos para a dor óssea metastática, embora todas as terapêuticas convencionais estejam associadas a efeitos secundários e a desistências. Os analgésicos opióides são a base do tratamento da dor oncológica moderada a grave. Contudo as doses elevadas de opióides necessárias para controlar a dor estão associadas a um nível inaceitável de efeitos secundários, entre os quais obstipação, náuseas, sonolência e alterações cognitivas.²³

Para os doentes com dor óssea oncológica a via de administração oral dos opióides deverá ser a primeira escolha. Se esta via não se encontrar disponível, uma alternativa não invasiva é a via transdérmica, disponível para a administração de fentanil ou bupremorfina. Para o tratamento da dor incidental estão disponíveis preparações de administração rápida de fentanil que produzem um efeito mais rápido do que os opióides orais. Nos doentes nos quais a administração de opióides oral ou transdérmica não é apropriada, a administração endovenosa (iv) ou subcutânea (sc) é eficaz, sendo a última de administração mais fácil. A via espinal pode ser utilizada quando a via oral ou outras

vias parentéricas não foram bem sucedidas. Esta via pode ser mais bem sucedida quando os opióides e anestésicos locais são utilizados em combinação. Qualquer que seja a via utilizada, a administração de opióides para tratamento da dor óssea requer conhecimento da potência da morfina e biodisponibilidade da via utilizada. As tabelas de equivalência de dose são apenas aproximações, observando-se uma grande variabilidade entre os doentes. Deste modo, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente e as doses ajustadas para minimizar os efeitos adversos sempre que se altera o opióide, a dose ou a via de administração.²⁴

Os anti-inflamatórios não esteróides são também aconselhados pelas recomendações da Organização Mundial de Saúde para a dor óssea, embora não exista evidência clara da eficácia destes medicamentos na dor óssea metastática. Adicionalmente, o uso prolongado destes medicamentos está associado a toxicidade renal e gastro-intestinal.²³ A radioterapia é um tratamento eficaz da dor óssea metastática, com a maioria dos doentes a obter algum benefício. Contudo, existem efeitos secundários que podem resultar da irradiação dos tecidos adjacentes saudáveis, tais como, náuseas, vômitos, diarreia ou mielossupressão. Os doentes podem também apresentar um aumento transitório da dor.²³

Os radiofármacos têm efeitos paliativos neste tipo de dor, embora a toxicidade hematológica seja uma preocupação com estes agentes. Adicionalmente, existem dificuldades práticas associadas à administração de radiofármacos e permanecem também questões acerca dos esquemas de doseamento óptimos e escolha do agente.²³

A cirurgia ortopédica é útil na estabilização de fracturas associadas ao tumor, particularmente na coluna vertebral.²³

Os doentes a efectuar tratamento com terapêutica hormonal ou quimioterapia também podem apresentar diminuição da dor óssea.²³

Infelizmente, todos os tratamentos se tornam menos eficazes à medida que a doença progride.²³

Os bifosfonatos são eficazes no tratamento da dor óssea em doentes com metástases ósseas e constituem um importante tratamento adicional à terapêutica convencional.²⁰

As actuais estratégias para tratamento da dor óssea associada às metástases ósseas, muitas vezes não são completamente eficazes e muitos doentes apresentam dor óssea grave e incapacitante nalguma fase do percurso da sua doença.²⁰ O tratamento eficaz a longo prazo desta dor envolve o tratamento da doença neoplásica e a prevenção da destruição óssea induzida pelo cancro, em vez de simplesmente a paliação sintomática da dor.¹¹

Estudos realizados em ratos providenciaram compreensão acerca dos mecanismos relacionados com a dor óssea oncológica nos humanos (Figura 11). O osteoclasto, como a principal célula responsável pela destruição óssea na doença metastática, desempenha um papel central na origem da dor. O tecido ósseo, incluindo o periósteo (cobertura óssea exterior), osso mineralizado e medula, são amplamente constituídos por neurónios sensoriais.¹⁴

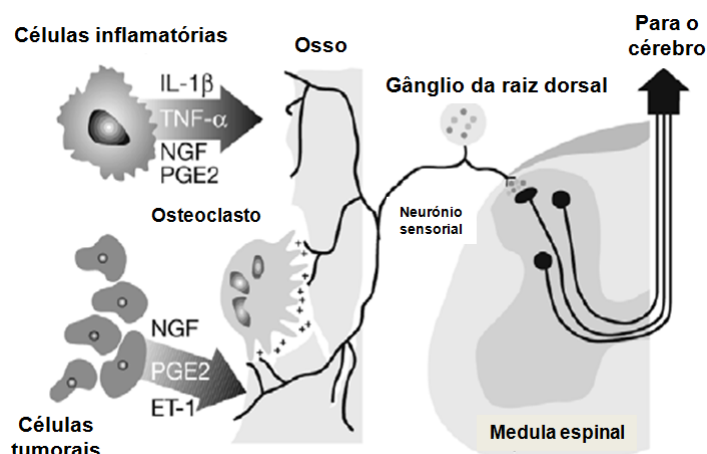


Figura 11: Mecanismos responsáveis pela dor óssea metastática.¹⁴

ET, endotelina; IL, interleucina; NGF, factor de crescimento nervoso; PGE, prostaglandina; TNF, factor de necrose tumoral.

A destruição óssea induzida pelos osteoclastos conduz à desestabilização que origina dor através da estimulação dos receptores mecano-sensíveis no periósteo. Adicionalmente, os osteoclastos criam um microambiente ácido durante o processo de reabsorção óssea estimulando os receptores sensíveis ao pH.¹⁴

A actividade osteoclástica excessiva conduz à destruição de fibras sensoriais, originando dor neuropática. Uma vez que a activação e proliferação dos osteoclastos são características tanto das metástases osteolíticas como osteoblásticas, os osteoclastos podem desempenhar um papel na origem da dor mesmo quando não ocorre uma perda óssea excessiva.¹⁴ O osteoclasto é deste modo, um alvo atractivo para as terapêuticas da dor óssea metastática. Os estudos em ratos demonstraram que a inibição da actividade dos osteoclastos pode reduzir ou impedir os comportamentos associados à dor.¹⁴

A dor óssea metastática pode ter outras causas. O crescimento tumoral pode originar dor através da distensão óssea, o que pode resultar em *stress* mecânico e compressão nervosa sensorial. Uma grande proporção da massa tumoral pode ser composta por células inflamatórias (p.e., macrófagos). Tanto as células tumorais como as inflamatórias secretam uma variedade de citocinas e de outros factores, incluindo prostaglandinas, endotelinas e factor de crescimento nervoso. Os neurónios sensoriais no osso expressam

receptores que detectam alguns destes produtos, conduzindo a uma resposta de dor ou sensibilização dolorosa. Adicionalmente, os prótons libertados pelas células inflamatórias podem contribuir, como atrás descrito, para a acidose local. A natureza multifactorial da dor óssea oncológica ajuda a explicar o porquê do nível de dor não corresponder necessariamente à extensão do envolvimento ósseo e o porquê de serem necessários diferentes tratamentos para alívio da dor em diferentes estadios da doença. As terapêuticas bem sucedidas necessitam de ser dirigidas para os componentes individualmente ou em combinação.¹⁴

2. TRATAMENTO ACTUAL DAS METÁSTASES ÓSSEAS

Actualmente o tratamento da doença óssea metastática passa por várias vertentes, nomeadamente radioterapia e radiofármacos, terapêutica sistémica antitumoral e bifosfonatos, e tem os seguintes objectivos: redução do tumor e das complicações associadas ao tratamento, manutenção a longo prazo da forma física e mental, melhoria da qualidade de vida, prolongamento do sobrevivência e a selecção do melhor tratamento de suporte e paliativo.

2.1. Dieta e estilo de vida

As células tumorais metastáticas secretam factores que estimulam os osteoclastos originando perda óssea focal. Deste modo, apenas os suplementos provavelmente não impedem as complicações esqueléticas. Contudo, os suplementos diários de cálcio (500 mg) e vitamina D (400-500 UI) são recomendados para minimizar o risco de flutuações plasmáticas de ferro e maximizar os efeitos do tratamento com bifosfonatos.²²

Uma vez que a morbilidade esquelética é originada pelas interacções entre o tumor e o osso, as alterações no estilo de vida não previnem eficazmente as complicações esqueléticas em doentes com doença óssea metastática. Alterações do estilo de vida, como, por exemplo, no cancro da mama a auto-avaliação, visitas regulares ao ginecologista e mamografias são recomendadas para ajudar na detecção precoce do cancro da mama, podendo o tratamento precoce reduzir o risco de desenvolvimento de doença avançada metastática.²²

2.2. Radioterapia e radiofármacos

A radioterapia pode providenciar palição transitória da dor óssea e a estabilização das lesões ósseas.²² Na maioria das situações clínicas a palição da dor óssea metastática pode ser alcançada através de um tratamento de uma a cinco sessões.¹⁰

Vários ensaios aleatorizados demonstraram que uma fracção de 8 Gy é adequada para o alívio da dor. Contudo, mais estudos são necessários para determinar se estes esquemas curtos são também adequados para doentes com um prognóstico relativamente bom. Adicionalmente, sabe-se muito pouco acerca dos efeitos de esquemas de fraccionamento diferentes na qualidade da estrutura do osso, uma importante consideração em locais de carga.¹⁰

Muitos doentes apresentam alguma recalcificação das lesões osteolíticas após radioterapia.²² Adicionalmente, a radioterapia pode impedir ou atrasar fracturas patológicas, compressão da medula espinal e progressão das lesões ósseas.²²

A radioterapia localizada é eficaz em doentes cuja dor está limitada a um único local. Tanto a radioterapia de dose única como fraccionada são eficazes para esta indicação. Contudo, a utilização repetida na mesma zona alvo está contra-indicada devido aos danos nos tecidos normais, limitando a utilidade da radioterapia para a dor recorrente.²²

A radioterapia está associada a mielossupressão, especialmente nos tratamentos efectuados no corpo inteiro. Adicionalmente, a maioria dos doentes desenvolve náuseas, vómitos e diarreia. A alopecia e pneumonia são também comuns após a irradiação da parte superior do corpo. Apesar disto, a radioterapia pode atrasar a progressão tumoral e a necessidade de terapêutica adicional.²²

Para além de tratamento de suporte para a toxicidade gastro-intestinal e mielossupressão, os doentes a efectuar tratamento com radioterapia devem ser aconselhados acerca da possibilidade de fadiga aguda ou crónica, efeitos indesejáveis da radioterapia que são muitas vezes subestimados, subnotificados e subtratados.²²

Os radiofármacos estão agora disponíveis para a palição da dor óssea metastática,^{10,22} podendo também melhorar a qualidade de vida e reduzir a necessidade de analgésicos. Estes fármacos são administrados por via endovenosa e concentram-se nos locais de remodelação óssea.²²

Foi demonstrado que o estrôncio-89 é pelo menos tão eficaz como a radioterapia no cancro da próstata e devido à absorção preferencial de estrôncio nos locais de formação de novo osso, sendo provavelmente mais eficaz para metástases osteoblásticas. Contudo, pode também ser benéfico para metástases ósseas provenientes de cancro da mama.¹⁰ Foram reportadas melhorias na dor e na qualidade de vida em 89% dos doentes com cancro da mama que efectuaram tratamento com este agente. Contudo, as

respostas demoraram até 3 semanas e até cerca de 20% dos doentes desenvolveram respostas agudas dolorosas transitórias. Deste modo, os doentes com uma esperança de vida de pelo menos 3 meses não são candidatos a este tratamento.²²

O samario-153 que está ligado ao ácido etileno-diamino-bifosfonato-tetrametileno-fosfónico (EDTMP) foi recentemente avaliado no cancro da próstata e da mama. O samario é também preferencialmente absorvido em locais de formação óssea e emite partículas gama e beta. As partículas gama permitem uma imagem do esqueleto e as beta os efeitos da terapêutica. O samario é apropriado para utilização em ambulatório e dados recentes indicam que este radiofármaco tem um efeito significativo na dor óssea e consumo de analgésicos.¹⁰

2.3. Tratamento anti-tumoral sistémico

Todos os doentes com doença metastática avançada deveriam efectuar um tratamento anti-tumoral sistémico eficaz. A quimioterapia ou terapêutica hormonal podem ser paliativos da dor óssea e atrasar o aparecimento de complicações esqueléticas ao atrasar a progressão da doença.²²

Na selecção do tratamento antitumoral sistémico para a doença óssea metastática, o tipo patológico do tumor é o mais importante.¹⁰

No cancro da mama os novos inibidores da aromatase altamente específicos (letrozole, anastrozole e exemestano) apresentam uma eficácia superior e são mais bem tolerados dos que os agentes mais antigos (acetato de megestrol e aminoglutetimida). No cancro da próstata a terapêutica endócrina combinada que provoca o bloqueio androgénico total (LHRH + anti-androgénio) pode ser superior aos análogos do LHRH apenas. No MM a sobrevivência melhorou através da selecção de quimioterapia em doses elevadas com apoio de células da medula óssea ou células estaminais do sangue periférico.¹⁰

Para os doentes com metástases ósseas a quimioterapia citotóxica ou terapêutica hormonal é normalmente insuficiente para impedir complicações esqueléticas.²²

Os bifosfonatos devem ser administrados concomitantemente ao tratamento anti-tumoral de modo a reduzir a incidência de complicações esqueléticas e a necessidade de tratamento paliativo.²²

2.4. Bifosfonatos

As citocinas derivadas do osso e os factores de crescimento libertados como consequência do excesso de reabsorção óssea estimulam o crescimento dos tumores contribuindo deste modo para o atrás descrito “ciclo vicioso” responsável pela doença

óssea metastática. Os bifosfonatos (BP) podem interromper este ciclo através da inibição da reabsorção óssea e do *starving* das células tumorais de crescimento rápido de factores de crescimento essenciais, reduzindo assim o crescimento tumoral. Contudo, vários estudos demonstraram que após o foco metastático ter atingido determinado estadio, o mesmo já não depende dos factores de crescimento derivados do osso para a continuação da progressão. Neste ponto, agentes como os BP, principalmente dirigidos ao microambiente do osso, apresentam um efeito limitado no crescimento tumoral, chamando a atenção para a necessidade de uma intervenção precoce e terapêutica combinada.²⁵

Os BP começaram a ser utilizados na oncologia como agentes terapêuticos durante os anos 70 e actualmente encontram-se amplamente estabelecidos no tratamento e prevenção de complicações esqueléticas associadas ao MM ou a metástases ósseas provenientes do cancro da mama, próstata e outros órgãos.²⁶ Os maiores avanços que permitiram compreender os mecanismos de acção celulares e moleculares dos BP apenas ocorreram recentemente.²⁷

Os BP são amplamente utilizados no tratamento de doenças que envolvem uma elevada reabsorção óssea, sendo amplamente utilizados em doentes com doença oncológica primária, neoplasias hematológicas ou metástases ósseas secundárias a outras neoplasias, para prevenir a morbilidade esquelética.²⁷

A utilização de BP no tratamento da doença óssea metastática está descrita mais pormenorizadamente na próxima secção.

3. BIFOSFONATOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA

3.1. Estrutura

Os BP são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico que contêm uma estrutura base fósforo-carbono-fósforo (P-C-P), na qual o átomo de carbono substitui o átomo de oxigénio que liga os dois fosfatos, e que funciona como um “gancho ósseo” que facilita a ligação à matriz óssea mineralizada.^{25,26}

A estabilidade química destas moléculas e a sua resistência à hidrólise enzimática ou ácida é conferida pelo átomo de carbono, que torna a molécula resistente à degradação biológica.²⁶ Os átomos de oxigénio de ambos os grupos fosfato podem ligar-se cooperativamente a iões metálicos bivalentes, como o Ca^{2+} , Mg^{2+} e Fe^{2+} . Isto explica a elevada afinidade dos BP para o osso rico em cálcio.²⁷

As características estruturais que actualmente se pensam ser responsáveis pelas acções antirreabsortivas dos BP estão resumidas na Figura 12.²⁶ Os dois grupos fosfonatos são

ambos necessários para a ligação ao mineral ósseo e actividade antirreabsortiva mediada pelas células.²⁶

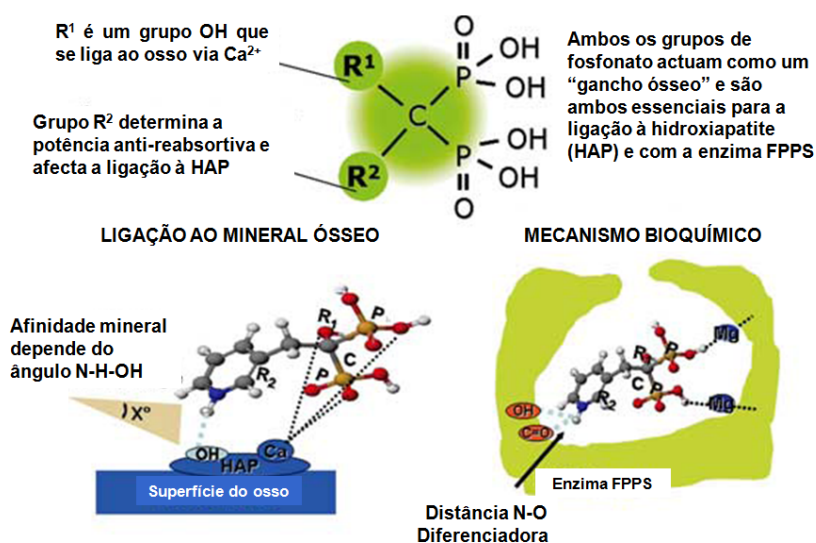


Figura 12. Os domínios funcionais dentro da estrutura dos bifosfonatos e o modo como estes influenciam a ligação dos seus fosfonatos à hidroxiapatite (HAP) e à enzima farnesil pirofosfato sintetase (FPPS).²⁶

Quando um ou ambos os grupos fosfonatos são modificados, esta modificação pode reduzir dramaticamente a afinidade do BP ao mineral ósseo assim como reduzir a sua potência bioquímica.²⁶ As duas cadeias laterais (R1 e R2) ligadas covalentemente variam entre os diferentes grupos de BP e conferem a actividade biológica aos mesmos. A cadeia R1 determina a afinidade ao mineral ósseo e influencia a potência e a cadeia lateral.²⁵ Os substitutos R1, como o hidroxilo ou amino facilitam a reabsorção química ao mineral.²⁶ A cadeia R2 é principalmente responsável pela potência reabsortiva do composto.²⁵ As diferenças nos substituintes R2 resultam em variações na potência reabsortiva de diversas magnitudes. Pensa-se que a potência reabsortiva observada com os diferentes grupos R2 esteja ligada à capacidade de afectar a actividade biológica.²⁶ O facto de que, para uma potência máxima o átomo de nitrogénio no grupo R2 da cadeia lateral ter de estar a determinada distância do grupo P-C-P e numa configuração especial específica, foi utilizado com sucesso para prever as características necessárias no desenho químico de compostos novos e mais activos.²⁶

Dependendo da estrutura da cadeia lateral R2, os BP são classificados principalmente em dois grupos, os BP contendo nitrogénio (N-BP) e nos que não contêm nitrogénio ou simples (não N-BP)(Figura 13).²⁵

Estruturas dos bifosfonatos

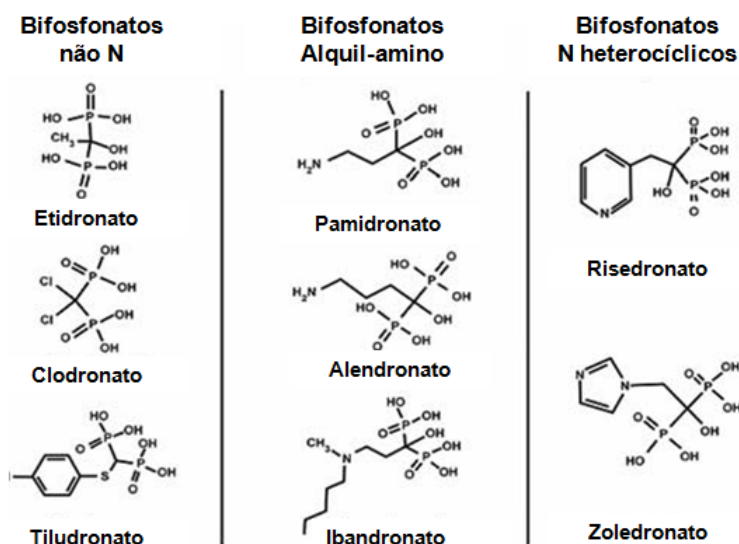
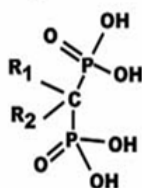


Figura 13. Classificação dos bifosfonatos (BP) baseada no mecanismo de ação: BP que não contêm nitrogénio (não N) actuam ao incorporarem-se na adenosina trifosfato (ATP), enquanto que os BP alquil-amino actuam ao interferir com a farnesil pirofosfato sintetase (FPPS). Os BP heterocíclicos que contêm nitrogénio (N heterocíclicos) também inibem a enzima FPPS e, adicionalmente, estabilizam as alterações conformacionais que aumentam a sua potência inibitória.²⁶

A primeira geração de BP assemelha-se com o pirofosfato inorgânico, contendo pequenas cadeias laterais de estrutura química simples (como o clodronato e etidronato). A adição de um grupo amino primário ao grupo alquilo (como o pamidronato e alendronato) aumentou francamente a potência antirreabsortiva *in vitro versus* etidronato. A adição de um grupo metilo ou pentilo à amina primária do alendronato para formar o ibandronato aumentou ainda mais a potência antirreabsortiva. Por último, os BP com um nitrogénio terciário dentro de uma estrutura em anel ainda são mais potentes na inibição da reabsorção óssea. Estes são os BP mais potentes descobertos até à data e incluem o risedronato, zoledronato e minodronato.²⁷

Existem diferenças significativas e estabelecidas que possibilitam ordenar os BP de acordo com a afinidade cinética de ligação à hidroxiapatite (HAP), nomeadamente clodronato < etidronato < risedronato < ibandronato < alendronato < pamidronato < zoledronato.²⁶

O zoledronato é caracterizado por um anel de imidazol contendo dois átomos de nitrogénio, sendo o BP contendo nitrogénio mais potente que existe.²⁵

3.2. Mecanismo de acção

Vários estudos demonstraram que os BP podem afectar a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos de várias maneiras, que incluem efeitos no recrutamento, diferenciação e actividade reabsortiva dos osteoclastos. Podem também afectar a sua morfologia e originar a sua apoptose *in vitro*.²⁶

É muito provável que os BP sejam selectivamente internalizados pelos osteoclastos uma vez que a sua acumulação preferencial no osso faz com que estejam em estreito contacto com estas células. Durante o processo de reabsorção óssea, o espaço subcelular debaixo do osteoclasto é acidificado pela acção de bombas de protões semelhantes a vacúolos na membrana do osteoclasto. O pH ácido do microambiente origina a dissolução de BP da HAP, enquanto que a ruptura da matriz óssea extracelular ocorre devido à acção de enzimas proteolíticas. Segue-se a absorção dos BP (talvez na forma de complexo com cálcio e proteínas orgânicas da matriz óssea) muito provavelmente por endocitose em fase líquida.²⁶

Uma razão dominante das diferenças entre os BP situa-se nos seus mecanismos bioquímicos. Após a entrega nos principais locais do esqueleto todos os BP inibem a reabsorção óssea através de efeitos intracelulares nos osteoclastos. O efeito inicial dos N-BPs parece ser prejudicar a função dos osteoclastos e reduzir a reabsorção dos mesmos. Eventualmente, os N-BP podem originar a apoptose, mas esta não aparenta ser um requerimento necessário para a inibição pelos BP.²⁶

Os BP podem ser classificados em dois grupos principais com diferentes modos de acção (Figura 14).²⁶

O primeiro grupo é constituído pelos BP não N-BPs, como o clodronato e etidronato. Estes podem ser metabolicamente incorporados em análogos não hidrolisáveis do $\beta\gamma$ -metileno da adenosina trifosfato (AppCp) pela inversão das reacções da aminoacil-tRNA sintetase normalmente envolvidas na activação de aminoácidos durante a síntese proteica. Os não N-BP são provavelmente metabolizados deste modo em nucleótidos tipo AppCp devido à sua semelhança com os pirofosfatos que existem na natureza. É provável que a acumulação intracelular destes metabolitos dentro dos osteoclastos iniba a sua função e induza a apoptose do análogo adenosina trifosfato (ATP) não hidrolisável do clodronato que inibe a adenina nucleótido translocase na membrana mitocondrial, afectando deste modo a permeabilidade mitocondrial e iniciando a activação da caspase, um passo irreversível que conduz à morte celular apoptótica.²⁶

Ou seja, estes BP são metabolizados em análogos citotóxicos da ATP resistentes à hidrólise, que se acumulam dentro da célula e originam a inibição de enzimas metabólicas essenciais e a indução da apoptose.²⁵

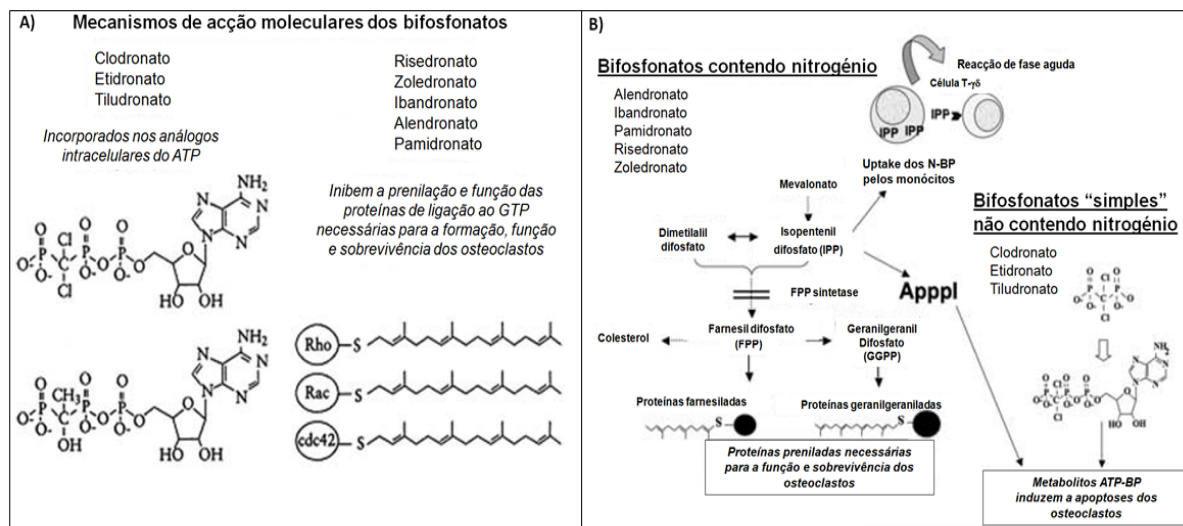


Figura 14: Mecanismo de acção dos bifosfonatos (BP) nos osteoclastos.²⁶

Após a ligação ao mineral ósseo, os fármacos são internalizados pelos osteoclastos por endocitose. **A)** BP simples (p.e., clodronato, etidronato) são metabolizados no citosol do osteoclasto em análogos da adenosina trifosfato (ATP) que induzem a apoptose do osteoclasto. Os BP contendo nitrogénio inibem a farnesil pirofosfato sintetase (FPPS), impedindo deste modo a prenilação de pequenas proteínas GTPases essenciais para a função e sobrevivência dos osteoclastos. **B)** A inibição da FPPS também origina a acumulação de isopentenil difosfato (IPP), que é incorporado em éster de ácido trifosfórico 1-adenosina-5-il éster 3-(3-metilbut-3-enil) (Apppl, um análogo do ATP capaz de induzir a apoptose dos osteoclastos). Após perfusão endovenosa, a absorção transitória de BP contendo nitrogénio pelos monócitos origina a acumulação de IPP, que activa as células T- $\gamma\delta$ e desencadeia a reacção de fase aguda.²⁶

O segundo grupo dos N-BP inclui os BP mais potentes, como o alendronato, risedronato e zoledronato. Os membros deste grupo interferem com outras reacções metabólicas, principalmente na via do mevalonato, bem conhecida pelo seu papel na biossíntese do colesterol e outros esteróis. Várias enzimas desta via utilizam o isoprenóide difosfato (IPP) como um substrato [IPP isomerase, farnesil pirofosfato sintetase (FPPS), geranilgeranilpirofosfato (GGPP) sintetase, escaleno sintetase] podendo os N-BP, deste modo, actuar como análogos do substrato de um ou mais IPP. O principal é a enzima FPPS, que é inibida por todos os N-BP usados na clínica.²⁶

A inibição da FPPS pelos N-BP origina a geração a montante do análogo do ATP, éster de ácido trifosfórico 1-adenosina-5-il éster 3-(3-metilbut-3-enil) (Apppl). O Apppl apresenta a capacidade de induzir a apoptose dos osteoclastos *in vitro* através da inibição da translocase ADP/ATP mitocondrial, sendo este portanto um potencial mecanismo de acção molecular dos N-BP.²⁵

A FPPS ocorre nos peroxissomas mas também nas mitocôndrias e citosol, sendo o local de ligação dos BP desconhecido. A inibição da FPPS bloqueia a síntese de farnesil pirofosfato (FPP), que por sua vez reduz as concentrações de substrato FPP necessárias para a GGPP sintetase a produzir GGPP. Tanto a FPP como GGPP são metabolitos necessários para a modificação lipídica (prenilação) das pequenas GTPases, uma grande

família de proteínas sinalizadoras fundamentais para a função e sobrevivência dos osteoclastos. A prenilação é necessária para a localização correcta da membrana subcelular e, deste modo, à função destas proteínas. Ao inibirem a FPPS, os N-BP impedem a prenilação de novas pequenas GTPases sintetizadas (maioria das quais são modificadas usando GGPP) de modo que as proteínas se acumulam na sua forma não prenilada e as pequenas GTPases preniladas não são substituídas nos osteoclastos aquando da remodelação proteica normal.²⁶ Estudos recentes sugerem que o efeito antirreabsortivo dos N-BP nos osteoclastos pode dever-se à acumulação de pequenas GTPases não preniladas no seu estado activo (i.e., originando a activação inapropriada de vias de sinalização a jusante) em substituição da perda das proteínas preniladas. Embora os N-BP possam impedir tanto a farnesilação e geranilgeranilação de proteínas, a perda de proteínas geranilgeraniladas nos osteoclastos parece ter um impacto mais significativo do que a perda das proteínas farnesiladas.²⁶ Isto é consistente com o conhecido papel das proteínas geranilgeraniladas, como a Rho, Rac e Rab, em processos que são fundamentais para a formação e função dos osteoclastos (p.e., rearranjo do citoesqueleto, integridade do citoesqueleto e transporte vesicular).^{25,26} Deste modo, os N-BP podem afectar uma variedade de processos celulares importantes, principalmente no osteoclasto mas também potencialmente em outros tipos de células que incluem as células tumorais.²⁵

3.3. Principais características farmacológicas

Os BP acumulam-se no osso, sendo importante perceber o que acontece ao metabolismo do osso e à remodelação óssea durante a administração a longo-prazo. Do ponto de vista clínico, é reconfortante saber que a inibição da reabsorção óssea atinge uma concentração estável dentro de dias após o início do tratamento, em vez de diminuir progressivamente, mesmo quando os compostos são administrados continuamente. O nível de supressão depende da dose administrada.²⁶

O facto de não ocorrer progressão do efeito antirreabsortivo dos BP com o tempo é importante, embora não totalmente compreendido. É consistente com o facto de que quando continuamente fixos no osso os BP tornam-se inactivos, pelo menos durante o tempo que permanecem deste modo. Quando os BP são administrados verifica-se uma redução dependente da dose na remodelação óssea tanto em modelos animais como em humanos. Estudos animais relevantes demonstraram que dentro do intervalo de doses terapêuticas existe um baixo risco de uma diminuição contínua e progressiva na remodelação óssea após uso a longo prazo. A explicação para o facto de não existir aumento da supressão da remodelação permanece elusiva, mas é consistente com o

alcançar de um nível estável de fármaco activo alcançado nos locais relevantes no osso.²⁶

Após a administração iv de um BP, aproximadamente 50-75% da dose liga-se avidamente ao mineral ósseo exposto e o restante é rapidamente excretado pelo rim,²⁵ de modo a que a exposição aos tecidos moles, como a medula óssea, é transitória.²⁸

Devido à elevada afinidade para com o osso e rápida eliminação a partir da circulação, os principais alvos dos BP são os osteoclastos que reabsorvem o osso. Estas células altamente especializadas vão estar expostas a aumentos dos níveis de BP e em última instância a níveis citotóxicos durante o processo de reabsorção. Os BP induzem a apoptose dos osteoclastos ao conduzirem à perda do anel de actina necessário para a formação da zona impermeável, resultando na perda da capacidade dos osteoclastos formarem as *ruffled borders* que são essenciais para a reabsorção óssea. Pensa-se que estas alterações morfológicas associadas à função danificada dos osteoclastos resultem numa perda dos sinais de sobrevivência e em última instância na iniciação do processo de apoptose.²⁵

Estudos clínicos e experimentais demonstraram que os BP conservam a arquitectura e força do osso mesmo após uso a longo prazo. A força óssea é a propriedade que confere resistência à fractura. Até ao momento, não foram ainda documentadas diferenças entre os diversos BP em termos de conservação da arquitectura trabecular e porosidade cortical.²⁶

A biodisponibilidade dos BP orais é reduzida devido à baixa lipofilia e elevada carga negativa, variando entre <1-10% de uma dose oral. A absorção ocorre principalmente no intestino delgado por difusão passiva, possivelmente através de uma via paracelular, e é reduzida quando o fármaco é dado com refeições ou bebidas (café, chá e sumo de laranja), ou na presença de cálcio.²⁷

Alternativamente os BP podem ser administrados por via iv através de uma perfusão lenta. O tempo de semi-vida do BP em circulação é curto, cerca de 0,5-2 horas em humanos. Em doentes com metástases ósseas a concentração máxima do zoledronato, após uma perfusão típica de 4 mg em 15 minutos, está na ordem dos 0,1-1 mM, com as concentrações sistémicas a diminuírem rapidamente para menos de 1% da concentração máxima às 24 horas. Para o pamidronato a concentração máxima chega a aproximadamente 10 mM após 60 mg durante 1 hora.²⁷

Aproximadamente metade da quantidade de BP circulante é absorvida pelo esqueleto, dependendo esta absorção da idade, sexo e taxa de reabsorção óssea na altura da primeira administração, diferindo também entre os compostos.²⁷ A taxa de absorção pelo osso é muito rápida, e os BP são quase completamente removidos da circulação após a primeira passagem através do esqueleto. Quando administrados em doses terapêuticas,

quer oralmente quer por perfusão lenta, existe pouca acumulação nos tecidos extra-ósseos e qualquer BP que não seja retido no osso é rapidamente excretado na urina.²⁷

3.4. Absorção dos bifosfonatos pelo osso

A absorção dos BP pelo esqueleto e a sua retenção são críticos para os seus efeitos no osso. Embora a absorção e a distribuição dos BP tenha sido extensamente estudada, existem muito poucos estudos nos quais o comportamento dos BP individuais tenha sido comparado sob as mesmas condições experimentais, permitindo estabelecer diferenças entre os mesmos com confiança. (Figura 15).²⁶

Como já descrito atrás, muitos dos BP retidos durante um longo período de tempo no esqueleto são provavelmente rapidamente “enterrados” dentro da fase mineral tornando-se farmacologicamente inactivos. A libertação dos BP pode ocorrer teoricamente através de pelo menos dois mecanismos, nomeadamente a desabsorção química e reabsorção osteoclástica. A absorção dos BP pelas superfícies minerais irá ocorrer quando os seus níveis no fluído extracelular forem elevados e a desabsorção quando estes níveis forem baixos. A difusão através de locais profundos no osso podem também ocorrer, mas é provável que sejam lentos, para além dos locais que estão em contacto próximo com o fluído ósseo.²⁶

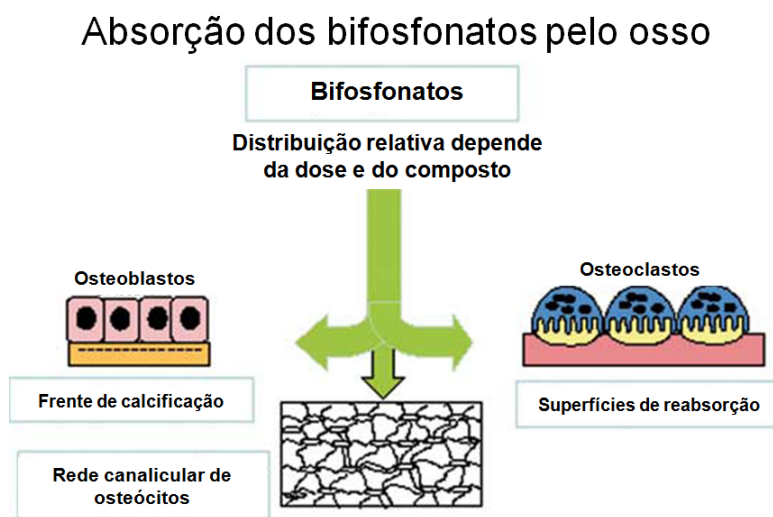


Figura 15. Absorção e distribuição dos bifosfonatos em diferentes compartimentos do osso. Esta distribuição pode ser afectada tanto pela dose como pelo bifosfonato administrado.²⁶

A libertação dos BP durante o processo de reabsorção osteoclástica é provavelmente um importante mecanismo de remoção dos BP profundamente “enterrados”.²⁶

Quando os análogos de elevada afinidade são comparados com os de baixa afinidade, verifica-se uma quantidade de fármaco relativamente superior na superfície óssea do que na solução adjacente. Deste modo, prevê-se que os BP de maior afinidade para o mineral ósseo apresentem um maior grau de regresso às superfícies ósseas durante a re-ligação, como ilustrado na Figura 16. Adicionalmente, a sua capacidade de se difundirem pelo osso, incluindo dentro da rede de osteócitos, espera-se que seja retardada em comparação com os compostos com uma menor afinidade para o mineral ósseo.²⁶

**Absorção dos bifosfonatos e destacamento das superfícies ósseas
Efeito da afinidade de ligação**

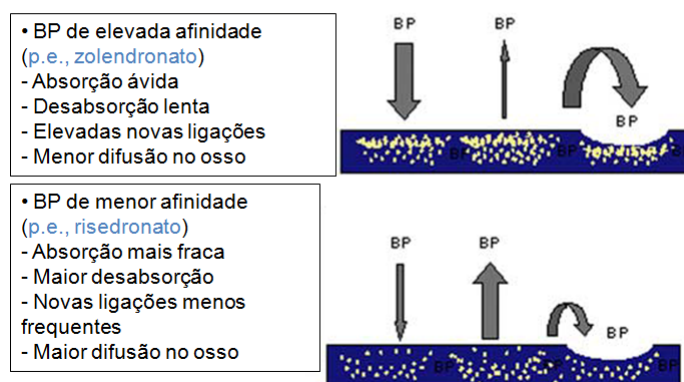


Figura 16. Como as diferenças na afinidade de ligação ao mineral ósseo podem afectar a absorção e libertação dos bifosfonatos (BP) no osso e a sua reciclagem para dentro e fora das superfícies ósseas expostas.²⁶

Uma vez “sequestrados” no osso, quantidades mínimas de BP são libertadas para a circulação e, como resultado, a semi-vida dos BP no osso é difícil de determinar com exactidão, estando estimada em anos.²⁸ Os períodos de retenção e tempos de semi-vida terminal dos BP podem variar entre 1-10 anos entre humanos.²⁷

A retenção longa dos BP no osso pode ser atribuída em parte à sua capacidade de re-ligação à superfície óssea após a sua libertação.²⁷

É também importante salientar que a excreção urinária de pequenas moléculas de BP pode ser medida ao longo de muitas semanas ou meses depois de parar o tratamento devido à libertação a partir do esqueleto. Isto significa que os BP têm de estar presentes no osso por períodos prolongados e que esta presença é provavelmente responsável pelas acções farmacológicas prolongadas no tempo. A reciclagem dos BP novamente para as superfícies ósseas é um importante conceito, que previsivelmente terá de ocorrer. Esta reciclagem é uma maneira plausível de explicar as suas acções farmacológicas, assim como as diferenças entre os compostos nas suas acções locais e duração dos efeitos.²⁶

3.5. Bifosfonatos no tratamento da doença óssea metastática

Os BP são amplamente utilizados no tratamento de doenças que envolvem uma reabsorção óssea elevada, incluindo a osteoporose pós-menopáusia, doença óssea de Paget, doença óssea oncológica e hipercalecémia tumoral.²⁷

De modo a prevenir a morbidade esquelética, os BP são utilizados no tratamento de doentes com neoplasia óssea primária, neoplasias hematológicas ou metástases esqueléticas secundárias a outras neoplasias.²⁷

Várias revisões sistemáticas avaliaram a evidência existente proveniente de ensaios clínicos no que diz respeito à eficácia dos BP na redução de complicações esqueléticas, dor óssea, qualidade de vida e/ou mortalidade, em doentes com cancro da mama, cancro da próstata avançado, MM ou doença óssea metastática.²⁷

Os bifosfonatos actualmente utilizados no tratamento da doença óssea metastática estão descritos na tabela 5.

Tabela 5. Bifosfonatos utilizados no tratamento da doença óssea metastática.^{29,30}

Bifosfonato	Regime endovenoso	Regime oral
Clodronato	Perfusão de 900 mg durante 2-4 horas, a cada 3-4 semanas (raramente usado)*.	1040-2400 mg/dia (maioria das vezes 1600 mg).
Pamidronato	Perfusão de 60 mg (na maioria das vezes) ou 90 mg, durante 2 horas, a cada 3-4 semanas.	Não disponível.
Zoledronato	Perfusão de 4 mg, durante 15 minutos, a cada 3-4 semanas.	Não disponível.
Ibandronato	Perfusão de 6 mg, durante 1 hora, a cada 3-4 semanas.	50 mg/dia.

*Indicação apenas no tratamento da hipercalecémia devido a doença maligna.

Os únicos BP iv aprovados pela FDA no tratamento oncológico são o zoledronato e o pamidronato.³¹ O pamidronato apareceu primeiro e foi aprovado em 1995 na prevenção dos SRE relacionados com a doença óssea no MM e metástases ósseas de cancro da mama.³¹ Em 2002 o zoledronato recebeu a aprovação na prevenção das complicações esqueléticas devido à doença óssea no MM ou a metástases ósseas de cancro da mama, pulmão e próstata.³¹ De um modo geral, o clodronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato demonstraram todos ser eficazes na redução da morbidade esquelética associada com os diferentes tipos de neoplasias ósseas.²⁷

O clodronato é um não N-BP (simples) halogenado que está indicado no tratamento da osteólise devido a doença maligna para a formulação oral e hipercalecémia tumoral para as formulações oral e endovenosa.^{32,33} A administração por injeção intramuscular está também disponível em Itália. O clodronato foi administrado com segurança pelas vias

subcutânea e intra-articular.³³ As formulações orais consistem em comprimidos de 400 e 800 mg e cápsulas de 400 mg³³ e o regime oral mais frequente os 1600 mg por dia.^{29,30} Após a libertação na circulação cerca de 36% do clodronato liga-se às proteínas plasmáticas, com 20-25% a ser distribuído no osso.³³ Este fármaco não parece ser metabolizado, sendo a grande maioria da dose excretada inalterada na urina. Foi reportada também a sua eliminação nas fezes até 5%.³³ A depuração renal é de 6-7 l/hora, com 58 a 80% de uma dose endovenosa a ser excretada na urina. A depuração total do corpo é de 6-8 l/hora, embora tenham sido reportados valores de depuração mais elevados (até 12 l/hora) com infusões mais lentas.³³ Deste modo, cerca de 20% do fármaco permanece no organismo, muito provavelmente no tecido ósseo, a partir do qual é lentamente eliminado durante um período de anos como resultado da remodelação óssea. A deposição nas superfícies ósseas é muito rápida, semelhante à do cálcio e fósforo.³⁴ A sua depuração renal é altamente dependente da função renal e diminui progressivamente com a diminuição da taxa de filtração glomerular.³³

O pamidronato pertencente à segunda geração de BP, foi reportado em 1997 como o BP endovenoso mais bem sucedido e utilizado no tratamento das metástases ósseas em doentes com cancro da mama,¹⁶ sendo um inibidor da reabsorção óssea mais potente do que o clodronato.³⁵ O pamidronato está indicado para o tratamento de situações associadas com aumento da actividade osteoclástica, tais como: a hipercalemia induzida por tumor osteolítico, metástases ósseas com predominância lítica e doença óssea de Paget.³⁶ A dose mais utilizada de pamidronato é a de 90 mg administrados por via endovenosa a cada 3-4 semanas.³⁵

Após cada administração de pamidronato é retida no organismo uma percentagem similar da dose. Logo, a acumulação de pamidronato no osso depende apenas do total cumulativo da dose administrada. A ligação do pamidronato às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (cerca de 54%) e aumenta quando as concentrações de cálcio são patologicamente elevadas. Após uma perfusão intravenosa, cerca de 20-55% da dose é excretada na urina após 72 horas na forma de pamidronato inalterado. Dentro do período de estudos experimentais, a fracção restante da dose é retida no organismo. A percentagem da dose retida no organismo é independente tanto da dose (entre 15 e 180 mg) como da taxa de perfusão (entre 1,25 e 60 mg/hora). A depuração renal aparente é de aproximadamente 54 ml/min, observando-se uma tendência para a correlação entre a depuração renal e a depuração da creatinina.³⁶

O zoledronato é um N-BP de terceira geração aprovado na Europa, Estados Unidos e muitos outros países, na prevenção dos eventos relacionados esqueléticos em doentes

com metástases ósseas,³⁷ nomeadamente na prevenção de complicações ósseas (fracturas patológicas, compressão medular, radiação ou cirurgia óssea, ou hipercalcemia induzida por tumores) em doentes com neoplasias em estadio avançado com envolvimento ósseo.³⁸ O zoledronato numa dose de 4 mg administrado através de uma perfusão de 15 minutos a cada 3-4 semanas, demonstrou ser eficaz em vários ensaios clínicos na redução da ocorrência de complicações esqueléticas em doentes com metástases ósseas secundárias ao MM, cancro da mama e cancro da próstata. A sua eficácia numa maior variedade de tumores e um menor tempo de perfusão constituem vantagens em relação a outros BP.³⁷

As concentrações plasmáticas do zoledronato aumentam rapidamente até um pico no final do período de perfusão, com uma rápida diminuição para <10% do pico às 4 horas e <1% às 24 horas, após a perfusão. Uma grande parte da dose está ligada ao tecido ósseo é libertada lentamente para a circulação sistémica, sendo então responsável pela baixa e prolongada concentração plasmática deste fármaco. O zoledronato não é metabolizado e é excretado inalterado por via renal, com aproximadamente 39% (média) da dose a ser recuperada na urina nas primeiras 24 horas após perfusão e a maioria da dose restante absorvida pelo osso.³⁷

O ibandronato é um N-BP de terceira geração, aprovado em 2003 na Europa na prevenção de complicações ósseas (fracturas patológicas, complicações ósseas que necessitem de radioterapia ou cirurgia) em doentes com cancro da mama e metástases ósseas.^{39,40} A potência do ibandronato e o seu sequestro pelo osso permitiu que fosse desenvolvido nas formulações oral e endovenosa, cujas doses que podem ser administradas em intervalos mais espaçados e convenientes em relação aos outros BP.⁴¹ O ibandronato exibe uma pobre absorção oral, eliminação renal e uma absorção substancial pelo osso, à semelhança dos outros BP.⁴¹ O ibandronato, cujo regime oral corresponde a 50 mg por dia,^{29,30} é rapidamente absorvido (< 1 hora),⁴¹ apresentando uma baixa biodisponibilidade oral (0,63%), consistente com esta classe de fármacos,³⁹ que na presença de comida pode ainda ser mais reduzida (até 90%).⁴¹ Esta baixa disponibilidade deve-se provavelmente à polaridade e carga negativa dos BP num pH fisiológico. A farmacocinética do ibandronato é caracterizada por uma elevada variabilidade inter e intra-doente após a absorção oral, que é comprometida pela ingestão imediata de comida. Deste modo, o ibandronato deve ser tomado com o estômago vazio e com jejum de mais 30 minutos após a dose.³⁹ Foi observado um aumento linear, não saturável e dependente da dose nas concentrações plasmáticas com doses até 50 mg; o pico da concentração plasmática é alcançado em aproximadamente 1 hora.³⁹

Após a administração iv de 6 mg de ibandronato, 40-50% da dose administrada liga-se rapidamente ao osso. O volume de distribuição aparente do ibandronato após a administração endovenosa ou perfusão nos estudos pré-clínicos confirma a sua penetração profunda e concentração no osso. Menos de 2% da dose administrada se encontra ligada aos tecidos moles. O volume de distribuição estimado do ibandronato é dependente da dose administrada e permanece constante durante 12 semanas após doseamento mensal em doentes com doença óssea metastática.³⁹

A parte do ibandronato que não é removido da circulação através da absorção óssea é eliminada inalterada através da urina ou fezes. O ibandronato tem sido descrito como multifásico devido à eliminação renal e distribuição no osso que ocorrem simultaneamente; isto faz com que ocorra um declínio rápido e precoce na concentração plasmática, alcançando 10% da concentração máxima em 3 ou 8 horas após a administração endovenosa ou oral, respectivamente, seguido de fase de eliminação lenta à medida que o ibandronato se redistribui lentamente do osso para o sangue. A *clearance* total e a *clearance* renal em indivíduos saudáveis variou entre 84 a 160 ml/min e 60 a 110 ml/min, respectivamente. A *clearance* renal é responsável por 50-60% da eliminação do ibandronato a partir do plasma e está directamente relacionada com a *clearance* da creatinina (ClCr). Não existe evidência de que o ibandronato seja metabolizado nos humanos, de modo que o potencial para interacções é baixo.³⁹

A farmacocinética clínica do ibandronato parece ser linear com o aumento das doses até 50 mg oral e 6 mg iv, de modo semelhante em doentes e indivíduos saudáveis.⁴¹

Devido ao seu baixo potencial para interacções farmacológicas e à boa sua tolerabilidade global, e particularmente renal, a administração do ibandronato é apropriada numa ampla variedade de populações de doentes. A eficácia clínica do ibandronato com baixas doses está a facilitar o desenvolvimento de regimes orais intermitentes e iv robustos.⁴¹ Espera-se que estes regimes providenciem uma maior conveniência aos doentes e potencialmente possibilitem uma melhoria na adesão ao tratamento a longo prazo.⁴¹

Os parâmetros farmacocinéticos do clodronato, pamidronato, zoledronato e ibandronato estão resumidos na tabela 6.

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos do clodronato, pamidronato, zoledronato e ibandronato.⁴¹

Bifosfonato	T _{1/2} (h)			Biodisponibilidade (%)	V _D (l)	Cl _R (ml/min)
	α	β	γ			
Clodronato	-	2,0-2,1	24-31	-	-	123-149
Pamidronato	1,6-2,3	27	-	0,31-0,48	-	74
Zoledronato	0,23	1,75	167-4526	-	-	54-81
Ibandronato	-	-	10-60	0,63	90-368	54-112

Abreviaturas: t_{1/2}, tempo de semi-vida; V_D, volume of distribuição; Cl_R, *clearance* renal.

3.6. Considerações de segurança

A frequência e gravidade dos efeitos adversos relacionados com os BP quando comparadas com outras terapêuticas oncológicas são geralmente pouco frequentes e ligeiras. Deste modo, os benefícios do tratamento com qualquer BP quase sempre ultrapassam os riscos.⁴² Contudo, como os BP são substâncias essencialmente citotóxicas, podem ser observados danos significativos, particularmente quando são administradas doses elevadas ou quando a eliminação está comprometida (Tabela 7).²⁸

O perfil de segurança dos BP é importante uma vez que muitos doentes já sofrem dos acontecimentos adversos provocados pela quimioterapia citotóxica e medicação concomitante,²⁹ sendo sobretudo influenciado pela via de administração.⁴²

Tabela 7: Efeitos adversos associados ao tratamento com bifosfonatos.²

Efeito adverso	Administração	Gravidade	Prevenção	Resposta
Osteomalácia	Etidronato ou pamidronato em doses elevadas.	Moderada.	Utilização dos novos BP para administração de doses elevadas.	Suspender tratamento; alterar BP.
Hipocalcémia	po.	Ligeira a grave.	Assegurar ingestão adequada de cálcio e vitamina D; identificar pré-disposição para comorbilidades (p.e., remodelação óssea elevada, hipoparatiroidismo).	Administrar cálcio ou vitamina D; suspender tratamento.
Dor óssea	iv ou po.	Ligeira.	Analgésicos.	Analgésicos.
Reacção de fase aguda	iv.	Ligeira.	Analgésicos antes do doseamento.	Analgésicos.
Úlceras, erosões e estenoses gastro-intestinais	po.	Ligeira a grave.	Verificar contra-indicações gastro-intestinais; educação dos doentes na administração do fármaco.	Suspender tratamento.
Reacções no local de injeção	iv.	Ligeira.	Boa técnica de canulação.	Tratamento da ferida.
Uveíte	po ou iv.	Ligeira.	Suspender tratamento; tratamento do olho.	Suspender tratamento; tratamento do olho.
Nefrotoxicidade	iv.	Grave.	Avaliar a função renal antes e durante o tratamento; assegurar que a administração segue à risca as indicações do produtor.	Suspender o tratamento.
Osteonecrose da mandíbula	iv.	Grave.	Avaliar e assegurar a saúde oral antes do tratamento; monitorizar a saúde oral durante o tratamento.	Suspender o tratamento; cuidados dentários.

Abreviaturas: BP, bifosfonatos; iv, endovenosa; po, oral.

Hipocalcémia. A hipocalcémia é o efeito secundário mais comum de todos os BP, independentemente da via de administração.²⁹ Este efeito adverso ocorre tipicamente na presença de remodelação óssea elevada, como nas lesões ósseas mistas ou osteolíticas. As reduções rápidas na reabsorção óssea induzidas pelos BP resultam num excesso transitório de formação óssea e depósito ósseo de cálcio e fósforo. Em estádios de elevada remodelação óssea, esta deposição pode resultar numa elevada transferência de cálcio do sangue para o osso, resultando em hipocalcémia. Esta condição pode ser suficientemente grave com sequelas clínicas que necessitam de tratamento com vitamina D e cálcio oral. O tratamento com BP pode exacerbar a hipocalcémia em doentes com hipoparatiroidismo, presumivelmente através da limitação da libertação de cálcio a partir do osso.²⁸

Dor óssea. O tratamento com BP é muitas vezes associado à dor óssea, particularmente quando administrados por via endovenosa, geralmente com gravidade ligeira e transitória, não limitando o uso clínico dos BP.²⁸

Reacções de fase aguda. A administração iv de BP origina uma reacção de fase aguda com febre e mialgias em 15-30% dos doentes.^{28,42} Esta reacção parece estar relacionada com uma libertação de citocinas sistémicas, mas não tem sequelas subsequentes e pode ser tratada normalmente com analgésicos convencionais (p.e., paracetamol). No entanto, podem verificar-se ocasionalmente reacções mais graves.²⁸ Estas reacções são caracterizadas por febre transitória e dores musculares e articulares, ocorrendo normalmente após a primeira perfusão, sendo na maioria das vezes irrelevantes nas seguintes perfusões.²⁸ Os sintomas são provocados pela activação e proliferação das células T- $\gamma\delta$ e pela libertação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e γ . A reacção de fase aguda aos N-BP é auto-limitada, durando normalmente 1-2 dias.²⁷ A etiologia desta reacção não é bem compreendida devido à sua natureza transitória, mas normalmente não é considerada como um problema clínico *major*. No entanto, os doentes devem ser informados deste efeito adverso potencialmente incomodativo antes da administração da primeira dose.⁴²

Efeitos gastro-intestinais. Um número de efeitos adversos gastro-intestinais estão associados à administração oral de BP e provavelmente ocorrem quando as concentrações locais de BP originam níveis tóxicos nas células adjacentes à medida que os comprimidos se dissolvem.²⁸ Após a administração de BP orais pode ocorrer irritação do tracto gastro-intestinal que parece dever-se a um efeito tópico irritante local. Estudos *in vitro* sugeriram que esta irritação e/ou o atraso na reparação da irritação podem ser

mediados por um efeito tóxico directo nos tecidos afectados como resultado de uma inibição da prenilação de proteínas em células do epitélio esofágico estratificado. Adicionalmente, foi demonstrado que os N-BP comprometem a superfície hidrofóbica fosfolipídica da membrana do tecido gastro-intestinal em ratos, possivelmente devido a uma diminuição na biossíntese de esteróis como resultado da inibição da FPPS que pode originar lesão e ulceração da mucosa.²⁷ A incidência destes efeitos adversos é dependente da dose e da frequência de administração.²⁸ Em ensaios clínicos os efeitos adversos gastro-intestinais não foram significativamente mais frequentes nos doentes a efectuar tratamento com BP em comparação com o placebo. Estes efeitos adversos podem estar relacionados com o refluxo associado a uma condição pré-existente, com a incapacidade de permanecer na posição vertical após a toma do fármaco ou outras patologias gástricas existentes. A mucosa oral, esófago e estômago podem ser afectados.²⁸

Reacção no local de injeção. As reacções no local de injeção estão associadas com a administração parentérica e, de modo semelhante aos efeitos gastro-intestinais, estão provavelmente relacionadas com as concentrações locais relativamente elevadas de BP nos tecidos. Estas incluem a flebite, dor, hematoma local e ulceração.²⁸

Uveíte. A uveíte é uma complicação rara e normalmente reversível do tratamento com BP. A inflamação ocular pode ocorrer rapidamente após o início do tratamento e normalmente está resolvida 1-2 semanas após a suspensão do tratamento. A sua etiologia é desconhecida.²⁸

Toxicidade renal. As questões de segurança renal também ocorrem após a perfusão dos BP, sendo considerado como um efeito adverso raro (ocorrendo em 2,6-25% dos doentes nos estudos de fase III dos BP), contudo a sua incidência pode variar com cada BP.²⁹ O dano renal que conduz ao comprometimento da função renal pode ocorrer caso os BP sejam administrados demasiado rápido, uma vez que as infusões rápidas conduzem a concentrações elevadas de fármaco no sangue e nos rins, uma vez que os BP são rapidamente eliminados por via renal.²⁸ A função renal normalmente melhora após a suspensão do tratamento, mas foram notificados danos renais irreversíveis. As recomendações do produtor para os tempos de perfusão devem ser respeitadas de modo a evitar este efeito adverso grave, devendo a função renal ser monitorizada antes e durante o tratamento com BP iv.²⁸ Existem sugestões de que o ibandronato apresenta uma menor probabilidade de influenciar a função renal, em comparação com o pamidronato e zoledronato. Isto tem sido atribuído a uma maior ligação às proteínas e a

semi-vida de eliminação prolongada do ibandronato. Indiscutivelmente, existem mais casos notificados de disfunção renal com o zoledronato uma vez que este fármaco é amplamente utilizado, mas se isto constitui uma vantagem real de segurança do ibandronato, permanece por esclarecer.⁴¹ As diferenças na segurança renal que se verificam entre os diversos BP podem dever-se a diversas situações, sendo a ligação diferencial dos BP às proteínas uma delas. Uma elevada taxa de ligação dos BP às proteínas pode atrasar a sua entrada nas células renais. Como tal, os BP com elevadas taxas de ligação às proteínas passam menos tempo nas células renais e podem originar menos danos celulares renais.²⁹

Osteonecrose da mandíbula. A osteonecrose da mandíbula (ONJ) associada ao tratamento com BP é uma complicação pouco comum mas significativa que recentemente atraiu muita atenção por parte dos clínicos e dentistas.²⁸ A ONJ está associada a múltiplos factores, mas a dose do BP parece desempenhar um papel central. A esmagadora maioria dos casos de ONJ associados ao tratamento com BP foram notificados em doentes oncológicos (97%).²⁸ A incidência de ONJ é de aproximadamente 5% em populações oncológicas tratadas com BP iv. Nos indivíduos com ONJ estima-se que 55,9% têm MM, 33,4% cancro da mama, 4,6% cancro da próstata, 2,8% osteoporose e 3,4% outras doenças.²⁸ A relação homem/mulher da incidência de ONJ é aproximadamente igual.²⁸ Na maioria destes doentes, devido à gravidade da doença e às consequências da quimioterapia e tratamento com glucocorticóides, a função imunitária está diminuída. Nestas circunstâncias não é surpreendente que a prevalência de ONJ em doentes oncológicos seja quatro vezes superior do que na população normal. Deste modo, estes doentes apresentam um risco aumentado de infecções bacterianas e fúngicas, e de comprometimento da resolução de feridas.²⁸ Recentemente, foram notificados casos de ONJ com a utilização dos BP a longo prazo, principalmente com o pamidronato e zoledronato iv, salientando a necessidade de manutenção de uma boa saúde oral antes e durante o tratamento com estes fármacos. Embora a sua verdadeira incidência e risco não sejam conhecidos, a cirurgia dento-alveolar parece estar frequentemente associada com o seu desenvolvimento.⁴³ Setenta e cinco por cento da ONJ ocorre após a remoção de um dente ou cirurgia dentária,⁴² sendo que mais de 60% dos indivíduos diagnosticados com ONJ têm história de problemas ou intervenções dentários.²⁸ Desde a elaboração dos relatórios originais de ONJ associada ao uso de BP em 2003 mais de 1000 outros casos foram avaliados pelas autoridades regulamentares e um número cada vez maior de casos clínicos e estudos de coorte retrospectivos têm sido publicados. Estes estudos não utilizaram uma definição de ONJ consistente, embora a mesma actualmente seja definida como a área de osso exposto na região maxilofacial

que não sarou nas 8 semanas seguintes à sua identificação efectuada por um profissional de saúde, num doente a efectuar tratamento ou que tenha efectuado tratamento com BP, e que não tenha efectuado radioterapia na região craniofacial.⁴² A patogénese da ONJ permanece obscura. A sobressupressão local da remodelação óssea no maxilar e a inibição da angiogénese pelas elevadas doses de N-BP que complicam o trauma e infecção do maxilar são provavelmente os factores contribuintes. No entanto, uma associação causal definitiva entre o uso de BP e ONJ permanece incerta e complicada por factores que podem aumentar o risco do desenvolvimento desta condição, como a administração concomitante de quimioterapia e/ou corticosteróides, necessidade de cirurgia dentária e comorbilidades, como a diabetes e anemia.⁴² Várias revisões e recomendações recentes realçam que qualquer papel causal dos BP na ONJ permanece por demonstrar.²⁷ É necessária investigação prospectiva para determinar as causas da ONJ e a sua frequência através do uso de uma definição consistente nos doentes oncológicos tratados com e sem BP. Entretanto, os doentes devem efectuar inspecções orais regulares, efectuando *check-ups* a cada 6-12 meses e, se possível, evitar cirurgias dentárias invasivas.⁴²

Os BP são geralmente bem tolerados apresentando apenas efeitos adversos ligeiros. Isto deve-se provavelmente à sua forte afinidade para com o osso, que lhe permite serem rapidamente eliminados da circulação. De um modo geral, os efeitos tóxicos ocorrem quando são administradas doses substancialmente mais elevadas do que as doses que inibem a reabsorção óssea ou quando a perfusão é demasiado rápida. Alguns BP atravessam a placenta, como o pamidronato, e podem afectar o feto. Doses muito elevadas de BP podem conduzir a uma diminuição do número de neonatos, anormalidades no esqueleto e na pele do feto, a malformações e hemorragias. Levando em consideração estes efeitos adversos os BP não devem ser administrados a grávidas.²⁷

3.7. Bifosfonatos e dor óssea

Os efeitos paliativos dos BP podem resultar da inibição da reabsorção óssea e/ou actividade anti-tumoral. Ao manter a integridade do esqueleto, os BP podem prevenir microfracturas dolorosas.²⁰

Uma meta-análise de estudos aleatorizados e controlados providenciou evidência de que os BP reduzem significativamente a dor óssea em comparação com placebo nesta população de doentes. O tratamento com BP demonstrou uma tendência consistente de

redução de dor em vários estudos e em diferentes neoplasias, em comparação com o controlo. Nalguns estudos individuais este efeito foi estatisticamente significativo.²⁰

Os analgésicos têm sido indispensáveis no tratamento da dor oncológica e fazem parte integrante deste tratamento. Apesar do uso de analgésicos cada vez mais versáteis e potentes, co-analgésicos e de outras opções como a radioterapia, ainda permanecem situações onde o controlo adequado da dor é limitado.⁴⁴ Nos doentes com metástases dolorosas, difusas e especialmente em situações onde os analgésicos, com ou sem radioterapia, não providenciam um alívio adequado da dor ou são acompanhados por efeitos adversos inaceitáveis, a utilização de BP para a redução da dor é justificável.⁴⁴ Existem dados insuficientes para recomendar o uso de BP de modo a providenciar efeito imediato, e a resposta máxima é provável que ocorra em 4 semanas.⁴⁴ Também não existe evidência suficiente para permitir uma recomendação de qual o BP mais eficaz para este propósito e para recomendar uma selecção de doentes para esta estratégia de tratamento com base em histologias primárias.⁴⁴

3.8. Potenciais efeitos anti-tumorais dos bifosfonatos

Os efeitos antirreabsortivos dos BP estão bem estabelecidos e estudos em modelos animais indicaram que, para além de prevenir as lesões ósseas líticas, os BP podem inibir as metástases esqueléticas ou reduzir a carga tumoral no osso.²⁷ A capacidade dos BP inibirem a proliferação das células de cancro da mama, induzir a apoptose, potenciar os efeitos dos agentes quimioterápicos (i.e., sinergia antitumoral), interromper passos múltiplos no processo metastático e activar o sistema imunitário contra as células tumorais tem sido descrita em sistemas pré-clínicos.⁴⁵ A maioria destes estudos utilizaram doses elevadas de BP^{25,45} e períodos de incubação longos (3-5 dias), de modo que os resultados podem não ser directamente relevantes à sua utilidade clínica.²⁵

De um modo global, a evidência é mais robusta para o zoledronato, para o qual a actividade antitumoral e sinergia com outros agentes de quimioterapia têm sido demonstradas com concentrações clinicamente relevantes.⁴⁵ Para além da evidência pré-clínica os estudos de medicina translacional e ensaios clínicos de fase II sugerem que o tratamento com zoledronato pode reduzir a contagem de células e a persistência de células tumorais disseminadas na medula óssea de mulheres com cancro da mama de risco elevado (estadio precoce). Ensaios clínicos realizados em doentes com cancro da bexiga com metástases ósseas, tumores sólidos avançados sem envolvimento esquelético ou MM, demonstraram que o tratamento com zoledronato pode atrasar o início e progressão das metástases ósseas, prolongando a sobrevivência e melhorando de um modo global os *outcomes* clínicos alcançados pela terapêutica antitumoral

convencional. Adicionalmente, um estudo recente descobriu que o zoledronato pode produzir uma activação a longo prazo do sistema imunitário no contexto adjuvante do cancro da mama. Deste modo, vários estudos pré-clínicos e ensaios clínicos precoces sugeriram que o zoledronato pode inibir as metástases ósseas no cancro da mama através de mecanismos anti-tumorais directos e indirectos.⁴⁵

Os mecanismos propostos para os efeitos anti-tumorais dos BP incluem alterações no microambiente da medula óssea, efeitos directos nas células tumorais ou efeitos indirectos anti-tumorais através da inibição da angiogénese, activação das células T- $\gamma\delta$ ou modulação dos macrófagos associados ao tumor.²⁷

Modulação do microambiente da medula óssea. É possível que os efeitos dos BP nas metástases ósseas ou na carga tumoral no osso possam resultar da inibição da reabsorção óssea, ao tornar o microambiente da medula óssea menos propício para o estabelecimento e crescimento das metástases tumorais. Estudos recentes em modelos de rato de cancro da mama e metástases ósseas demonstraram que o tratamento com ibandronato ou zoledronato, ou com o inibidor da osteoclastogénese a OPG, resultou em efeitos anti-tumorais semelhantes, sugerindo que os BP podem exercer os seus efeitos anti-tumorais indirectamente através da inibição da reabsorção óssea osteoclástica de um modo semelhante à OPG. Contudo, a redução da carga tumoral em locais extra ósseos nalguns modelos animais sugere que os BP podem ter outras propriedades anti-tumorais.²⁷

Efeitos directos nas células tumorais. Vários estudos têm descrito a capacidade dos N-BP reduzirem a sobrevivência, proliferação, adesão, migração e invasão das células tumorais *in vitro*, através da inibição da FPPS. A proliferação e sobrevivência das células tumorais são afectadas a concentrações de BP relativamente elevadas, sendo pouco provável que sejam alcançadas *in vivo*. Contudo, *in vitro* os N-BP inibem a invasão e adesão das células de cancro da mama e da próstata com concentrações mais baixas. Permanece ainda por esclarecer se, *in vivo* os BP alcançam concentrações suficientemente elevadas para através de efeitos directos nas células tumorais afectarem os processos celulares importantes na metastização, que incluem a adesão, migração e invasão.²⁷

Efeitos anti-angiogénicos. Estudos pré-clínicos indicaram que os BP apresentam propriedades anti-angiogénicas. Foi demonstrado *in vitro* que os BP inibem a proliferação celular endotelial, a adesão das células endoteliais às proteínas da matriz e a formação

de tubos semelhantes a capilares. Actualmente, permanece pouco claro se os BP *in vivo* afectam directamente as células endoteliais de modo a originar efeitos anti-angiogénicos e subsequente redução no crescimento e sobrevivência tumoral ou se os efeitos anti-angiogénicos que se observam são o resultado indirecto de uma redução da secreção de factores angiogénicos pelas próprias células tumorais, e/ou outras células, como os macrófagos que são afectados pelos N-BP.²⁷

Efeitos nos macrófagos associados ao tumor. Recentemente, chegou-se à conclusão de que os efeitos anti-tumorais dos BP, tanto em humanos como em animais, podem ser explicados pelo menos em parte, por efeitos sobre os macrófagos associados ao tumor (TAM). Os TAM podem ter diversas funções pró-tumorais, incluindo a promoção directa do crescimento tumoral através da secreção de factores pró-angiogénicos, facilitação das metástases tumorais através da secreção de enzimas com capacidade de degradação da matriz extracelular e supressão da imunidade antitumoral adaptativa ao secretarem citocinas imunossupressoras como o TGF- β . Se os BP afectam directamente os TAM *in vivo* para originar estes efeitos é actualmente pouco claro. Tanto os estudos *in vivo* como *in vitro* revelaram que células da linhagem monocítica são relativamente sensíveis ao tratamento com BP devido à sua elevada actividade endocítica e absorção eficiente de fármacos, sugerindo que estas células *in vivo* podem de facto ser um alvo directo do tratamento com BP.²⁷

Efeitos imunomoduladores em humanos. Os N-BP podem potencialmente induzir efeitos anti-tumorais indirectos em humanos através da modelação do sistema imunitário. Os N-BP são capazes de activar as células T V γ 9V δ 2⁺, o maior subgrupo das células T- $\gamma\delta$ nos humanos. Pensa-se que estas células são participantes importantes na vigilância tumoral pelo sistema imunitário inato, que quando activadas reconhecem directamente e matam as células tumorais (*in vitro*). Adicionalmente, podem exercer efeitos anti-tumorais indirectamente através da libertação de interferão γ que tem efeitos inibitórios no crescimento tumoral e angiogénese. Actualmente, é claro que os N-BP activam indirectamente as células T V γ 9V δ através da inibição da FSSP nas células adjacentes, resultando na acumulação intracelular de metabolitos a montante, como o IPP e DMAPP, nestas células que são agonistas conhecidos do receptor das células T V γ 9V δ . As células tumorais são capazes de estimular directamente estas células após a absorção de N-BP *in vitro*. No entanto, permanece por esclarecer se as células tumorais também absorvem quantidades suficientes de BP *in vivo* para estimular directamente as células T- $\gamma\delta$. Por outro lado, tornou-se claro que as células da linhagem monocítica desempenham um

papel principal na activação destas células T- $\gamma\delta$ devido à sua actividade endocítica e acumulação intracelular eficiente de IPP/DMAPP em resposta ao tratamento com N-BP.²⁷

Apesar de inúmeros estudos em modelos pré-clínicos terem demonstrado claramente o potencial dos BP exercerem efeitos anti-tumorais, várias revisões sistemáticas de ensaios clínicos em doentes com doença avançada (cancro da mama, cancro da próstata, MM ou doença metastática) demonstram um efeito global limitado na taxa de mortalidade.²⁷ Numa revisão da literatura Holen *et al* referem que *in vivo* os BP apresentam um efeito antitumoral limitado, que se encontra confinado aos tumores que se desenvolvem dentro da cavidade da medula óssea. Existe evidência crescente de que os efeitos anti-tumorais dos BP podem ser substancialmente aumentados através da combinação com outras terapêuticas anti-tumorais no cancro da mama. É necessária investigação adicional para estabelecer os mecanismos moleculares e celulares que são desencadeados pelos BP no cancro da mama, tanto a nível do osso como extra-esquelético.²⁵

3.9. Estudos clínicos

3.9.1. Cancro da mama

Como referido anteriormente, vários BP orais e iv estão aprovados na prevenção de SRE em doentes com metástases ósseas no cancro da mama. Contudo, meta-análises de ensaios clínicos aleatorizados destes agentes revelaram importantes diferenças na sua eficácia em termos de prevenção de SRE.⁴⁵

De um modo geral, os BP iv demonstraram uma melhor eficácia na prevenção de SRE em comparação com os BP orais. De facto, nem o clodronato nem o ibandronato oral alcançaram reduções estatisticamente significativas na incidência de SRE nos ensaios clínicos individuais. A eficácia superior dos BP iv em comparação com os BP orais pode ser atribuída a uma combinação de uma actividade superior e de uma melhor adesão à terapêutica dos doentes com a terapêutica iv.⁴⁵

O clodronato oral, em particular, foi associado a uma baixa adesão à terapêutica por parte dos doentes, com mais de 20% dos doentes a descontinuar a terapêutica após 6 meses no contexto dos ensaios clínicos. Adicionalmente, as taxas de adesão à terapêutica são tipicamente superiores nos ensaios clínicos *versus* prática clínica. De facto, de um modo geral, a persistência e a adesão à terapêutica a longo prazo com os BP orais são muito baixas no contexto do cancro metastático.⁴⁵

Os potenciais efeitos gastro-esofágicos e protocolos de doseamento rígidos (p.e., jejum antes e depois da dose para otimizar a absorção, permanecer numa posição vertical após dose para minimizar desconforto gastro-esofágico) podem contribuir para uma baixa adesão à terapêutica resultando em resultados clínicos subóptimos.⁴⁵

Pelo contrário, os BP iv são administrados por profissionais de saúde, resultando numa melhor adesão à terapêutica, com uma maior probabilidade de se traduzir numa maior eficácia a longo prazo. Adicionalmente, os BP que podem ser administrados durante períodos de tempo mais curtos (p.e., 15 minutos para o zoledronato *versus* 2 horas para o pamidronato) oferecem o benefício da conveniência tanto para os doentes como para os centros perfusionais ocupados.⁴⁵

Numa meta-análise efectuada que contemplou 12 estudos em mulheres com cancro da mama avançado e metástases ósseas clinicamente evidentes, a redução mediana na taxa de SRE nos grupos de tratamento dos BP, em comparação com o placebo ou sem BP, foi de 29%. Sete estudos em doentes com cancro da mama reportaram melhorias significativas na dor óssea, enquanto que os resultados relacionados com a qualidade de vida foram menos claros, com apenas 3 em 8 estudos a reportarem uma melhoria. Adicionalmente, a terapêutica com BP de um modo geral não parece afectar a sobrevivência nos doentes com doença avançada, o tratamento com BP no *setting* adjuvante demonstrou nalguns estudos diminuir a incidência de metástases esqueléticas e/ou aumentar significativamente a sobrevivência, sugerindo que os BP podem apresentar efeitos anti-tumorais.²⁷

Pavlakakis *et al*, efectuaram uma revisão dos estudos de elevada qualidade em mulheres com cancro da mama precoce e avançado a efectuarem tratamento com BP. Dos 21 estudos incluídos, 19 compararam um BP com controlo aberto ou placebo. Um estudo comparou directamente pamidronato iv e clodronato oral e iv, enquanto que outro estudo comparou 4 e 8 mg de zoledronato iv com 90 mg de pamidronato iv.⁴³ Em 9 estudos que incluíram 2189 mulheres com cancro da mama avançado e metástases ósseas clinicamente evidentes, os BP reduziram o risco de desenvolvimento de SRE (em comparação com placebo ou sem BP) em 17% (Risco Relativo 0,83; IC 95%:0,78 a 0,89; $p<0,00001$) (Figura 17).⁴³

Risco global de SRE no cancro da mama avançado Bifosfonatos vs Controlo

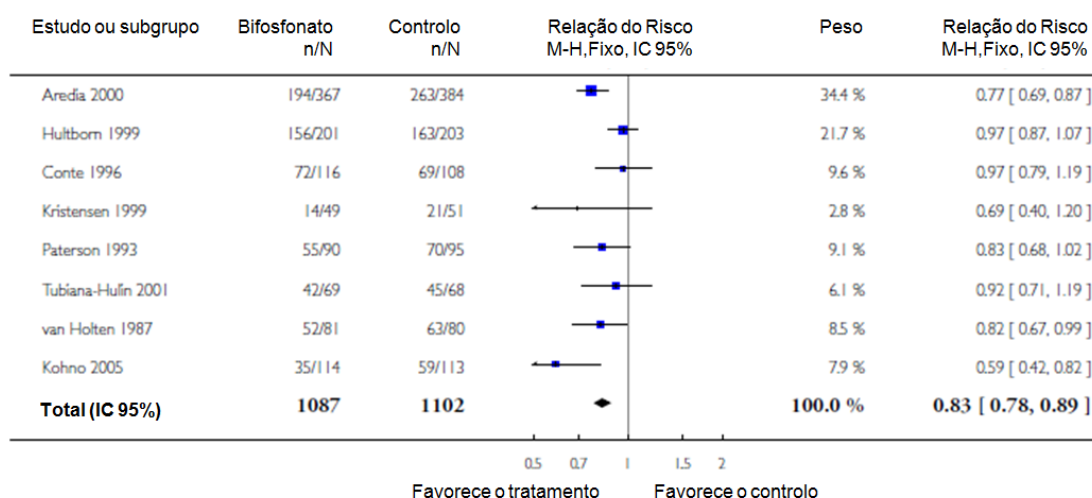


Figura 17: Análise do risco global de eventos relacionados com o esqueleto em mulheres com cancro da mama avançado e metástases ósseas.⁴³

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

A dor óssea foi significativamente reduzida pelo zoledronato iv (4 mg), pamidronato (90 mg), ibandronato iv (6 mg) e ibandronato oral (50 mg). Dois pequenos estudos reportaram diminuição da dor com clodronato oral e pamidronato oral.⁴³

Poucos estudos avaliaram o efeito dos BP na qualidade de vida global, e os que o fizeram ocorreram em mulheres já em quimioterapia ou terapêutica endócrina. Contudo, três estudos do ibandronato (iv e oral) demonstraram uma melhoria na qualidade de vida global em comparação com o placebo.⁴³

Três ensaios clínicos com BP orais em mulheres com cancro da mama metastático sem evidência clínica de metástases ósseas não demonstraram uma redução significativa da incidência de metástases esqueléticas, embora um único ensaio do clodronato oral tenha demonstrado uma redução no número absoluto e taxa de SRE.⁴³ Os efeitos do clodronato oral na incidência de metástases ósseas e viscerais e na sobrevivência em mulheres com cancro da mama precoce, permanece uma questão em aberto. Os resultados contraditórios apresentados nos estudos publicados podem dever-se ao pequeno número de eventos que se verificaram.⁴³

O clodronato constituiu a primeira geração de BP usados no tratamento da doença óssea metastática no cancro da mama. Estes doentes apresentaram uma redução significativa nas fracturas vertebrais e não vertebrais. Adicionalmente, a radioterapia reduziu a dor óssea em doentes tratados com clodronato. O clodronato adjuvante reduziu também as metástases ósseas e viscerais em doentes com cancro da mama.¹⁶

Os principais estudos do clodronato nos doentes com cancro da mama em estadios avançados estão resumidos nas tabelas 8 a 11.

Em doentes com cancro da mama e doença óssea metastática o clodronato oral (1600 mg por dia) demonstrou benefícios clínicos significativos em comparação com o placebo ou controlos. Num ensaio clínico aleatorizado (Paterson *et al*) com 173 doentes o tratamento com clodronato oral reduziu significativamente a incidência de todos os SRE, assim como a incidência de fracturas vertebrais e a taxa de deformação vertebral, em comparação com o placebo ($p < 0,025$). De igual modo, num estudo aleatorizado sem ocultação (Kristensen *et al*), em 100 doentes, o clodronato oral (1600 mg por dia durante 24 meses) prolongou significativamente o tempo até primeiro SRE ($p = 0,023$) em comparação com doentes que não fizeram clodronato.²⁰

Num estudo (Diel *et al*) com 302 doentes com cancro da mama com evidência imunocitoquímica da presença de células tumorais na medula óssea, o tratamento adjuvante com clodronato oral resultou numa menor incidência de metástases ósseas e viscerais e num aumento da sobrevivência a 2 anos. Num seguimento a longo prazo (103 ± 12 meses), a incidência de metástases ósseas foi semelhante em ambos os grupos de tratamento embora tenha persistido um aumento global na sobrevivência com o clodronato.²⁷

Um estudo maior em 1069 doentes (Powles *et al*) com cancro da mama operável demonstrou que o tratamento com clodronato oral durante 2 anos reduziu significativamente a incidência de metástases ósseas *versus* placebo, tanto aos 2 anos como no seguimento a 5 anos, e aumentou a sobrevivência.²⁷

Contudo, um terceiro estudo (Saarto *et al*) em 299 mulheres com cancro da mama e nódulos positivos, não demonstrou a diminuição da incidência de metástases esqueléticas tendo inclusive sugerido um possível agravamento do *outcome* nos doentes que efectuaram 3 anos de tratamento com clodronato oral *versus* placebo. Este estudo apresenta várias limitações que complicam a interpretação destes dados.²⁷ Não obstante, os resultados destes ensaios clínicos são actualmente inconclusivos e uma meta-análise sugeriu que os efeitos do tratamento com clodronato, no que diz respeito às metástases esqueléticas e sobrevivência não foram significativos.²⁷

O clodronato oral, 1600 mg por dia, adicionado à quimioterapia e terapêutica hormonal, é eficaz na redução da incidência e da taxa de SRE, e atrasos nos SRE em mulheres com cancro da mama avançado e evidência clínica de metástases. Pode também reduzir a dor óssea em mulheres com metástases ósseas clinicamente evidentes, diminuir a taxa de SRE, mas não a sua incidência em mulheres com cancro da mama sem evidência de metástases ósseas.⁴³

O pamidronato foi o primeiro BP iv a demonstrar uma redução estatisticamente significativa nas complicações esqueléticas em comparação com o placebo em doentes com cancro da mama e metástases ósseas. Em meados dos anos 90 o pamidronato iv (90 mg, perfusão 2 horas, a cada 3-4 semanas) tornou-se no tratamento convencional para estes doentes, com base na evidência de dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo com 754 doentes durante 2 anos. Estes ensaios demonstraram que o pamidronato reduziu significativamente a incidência e atrasou o aparecimento de SRE em comparação com o placebo ($p < 0,001$). Globalmente, foram prevenidos aproximadamente 1/3 dos SRE.²⁰

Os principais estudos do pamidronato nos doentes com cancro da mama em estadios avançados estão resumidos nas tabelas 12 a 15.

Num estudo realizado em 751 doentes com cancro da mama estadio IV com metástases osteolíticas (Aredia *et al*) o pamidronato 90 mg iv *versus* placebo demonstrou reduzir a taxa de SRE (número de eventos médio por ano) e tempo até SRE. No entanto, a sobrevivência mediana não melhorou.⁴³

O pamidronato iv (90 mg) reduz a taxa de SRE, atrasa o aparecimento de SRE, reduz significativamente o risco de aparecimento dos mesmos e é eficaz na redução da dor óssea. Embora um único estudo tenha demonstrado que o pamidronato oral pode apresentar uma eficácia comparável ao pamidronato iv (Risco Relativo de desenvolvimento de SRE = 0,82; IC 95%: 0,67 a 0,99; Taxa SRE = 0,63), a utilização da formulação oral é limitada devido à sua toxicidade.⁴³

Num ensaio clínico (Rosen *et al*) de fase III aleatorizado, o zoledronato (4 mg) demonstrou ser pelo menos tão eficaz como o pamidronato (90 mg) em doentes com doença óssea metastática no cancro da mama e lesões ósseas secundárias ao MM. Neste estudo foram incluídos 1122 doentes para efectuar tratamento com zoledronato ou pamidronato, a cada 3-4 semanas, durante 24 meses. Os resultados demonstraram que a percentagem de doentes com pelo menos um SRE foi semelhante entre ambos os grupos de tratamento (47% zoledronato *versus* 51% pamidronato), aos 25 meses. Contudo, o zoledronato reduziu a percentagem de doentes com cada tipo de SRE e o risco global de ocorrência de um SRE em 16% *versus* o pamidronato, com base na análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill ($p = 0,03$).²⁰ Uma análise *post-hoc* de subgrupos da população de doentes com cancro da mama e de subgrupos específicos da população original mista (cancro da mama e MM) indicam um benefício a favor do zoledronato em termos de taxa de morbilidade esquelética em todas as mulheres e um atraso superior no tempo até SRE, no subgrupo das doentes a receber tratamento hormonal e apenas com metástases osteolíticas. No entanto, não podem ser tomadas

conclusões robustas acerca da superioridade do zoledronato (4 mg) em relação ao pamidronato (90 mg) com base nestas análises de subgrupos.⁴³

Deste modo, pode dizer-se que o zoledronato endovenoso (4 mg, a cada 3-4 semanas) é tão eficaz como o pamidronato endovenoso (90 mg), no que diz respeito ao risco de desenvolvimento de um SRE, taxa de morbilidade esquelética (eventos por ano), tempo até SRE, dor e qualidade de vida.²⁰

Recentemente, num ensaio clínico (Kohno *et al*) aleatorizado e controlado por placebo realizado em 228 mulheres Japonesas com metástases ósseas associadas ao cancro da mama, o zoledronato (4 mg a cada 4 semanas) reduziu significativamente aos 12 meses a percentagem de doentes com pelo menos um SRE em 20% em comparação com o placebo, o maior benefício demonstrado em qualquer ensaio clínico com BP na doença óssea metastática (30% zoledronato *versus* 50% placebo, $p=0,003$). Adicionalmente, o zoledronato reduziu significativamente o ratio da taxa de SRE (definido como o número de SRE dividido pelo número de anos no estudo) em 39% (ratio da taxa de SRE ajustado, 0,61; $p=0,027$), atrasou a ocorrência de complicações esqueléticas ($p=0,004$) e reduziu significativamente o risco global de ocorrência de SRE em 44% *versus* placebo utilizando a análise de eventos múltiplos de Andersen-Gill [*Hazard Ratio* (HR) 0,56; $p=0,009$].²⁰

Os principais estudos do zoledronato nos doentes com cancro da mama em estadió avançado estão resumidos nas tabelas 16 a 19.

Ensaio clínico recente do zoledronato apoiam o potencial antitumoral deste fármaco.⁴⁵ O ensaio clínico *Australian Breast & Colorectal Cancer Study Group* (ABCSCG)-12, com zoledronato em mulheres pré-menopáusicas com cancro da mama precoce e endócrino-respondedoras, em combinação com goserelina e ou tamoxifeno ou anastrozole, demonstrou que o zoledronato está associado a um aumento significativo da sobrevivência livre de doença e livre de recorrência.²⁷ Após um seguimento mediano de 62 meses verificou-se uma redução do risco em 32% na sobrevivência livre de doença com o zoledronato.⁴⁶ Os ensaios clínicos Z-FAST e ZO-FAST foram desenhados para avaliar a eficácia do tratamento com zoledronato *upfront* em comparação com zoledronato *delayed* na prevenção da perda óssea associada ao tratamento com inibidores da aromatase (objectivo primário) e recorrência da doença (objectivo secundário) em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama estadió I-III e a efectuar tratamento adjuvante com letrozole. A análise integrada destes dois ensaios clínicos após um seguimento mediano de 12 meses demonstrou que o tratamento com zoledronato *upfront* reduziu significativamente as taxas de recorrência da doença. A análise integrada aos 24 meses confirmou e estendeu estes resultados. As taxas de recorrência da doença foram de 3,6% no braço do zoledronato *upfront versus* 5,5% no

grupo *delayed* (sobrevivência livre de doença HR 0,573; p=0,0183). Recentemente, foram reportados os dados do seguimento de 36 meses do estudo ZO-FAST, nomeadamente um benefício de 41% na sobrevivência livre de doença com o regime *upfront versus o delayed* (HR 0,588; p=0,0314).⁴⁵

Um ensaio clínico de fase III actualmente a decorrer (*Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence*, AZURE) tenta avaliar o potencial do zoledronato em atrasar as metástases (p.e., para o osso) em 3360 doentes com cancro da mama estadio II ou III, com envolvimento dos nódulos linfáticos e a efectuar tratamento com terapêutica convencional adjuvante (i.e., terapêutica endócrina ou quimioterapia). O estudo AZURE investigou um protocolo de doseamento do zoledronato em 3 passos, no qual os doentes efectuam tratamento com zoledronato mensal (4 mg) com tratamento neoadjuvante ou adjuvante durante os primeiros 6 meses, seguidos de zoledronato de 4 em 4 meses nos dois anos seguintes e finalmente de 6 em 6 meses, numa duração total da terapêutica de 5 anos. O doseamento mensal inicial de zoledronato foi desenhado para coincidir com a administração de quimioterapia citotóxica com a intenção de maximizar o potencial para os efeitos anti-tumorais sinérgicos da combinação do zoledronato com a quimioterapia. Adicionalmente, esperava-se que no início do ensaio a remodelação óssea e a carga das células tumorais residuais fossem as mais elevadas durante o ensaio. A subsequente redução gradual na dose do zoledronato representou uma estratégia para manter os potenciais benefícios (i.e., a redução descrita da dose pode manter os efeitos protectores do osso e os efeitos antimetastáticos) enquanto optimiza a segurança durante os 5 anos de tratamento.⁴⁴ Na segunda análise intermédia deste estudo e com um seguimento mediano de 59 meses, verificaram-se 752 eventos de sobrevivência livre de doença (DFS) (zoledronato: 377; controlo: 375; HR 0,98; IC 95%: 0,85 a 1,13; p=0,79), ou seja o zoledronato não apresenta benefícios na sobrevivência livre de doença quando adicionado à quimioterapia adjuvante convencional e/ou terapêutica hormonal em mulheres pré e pós-menopáusicas. Adicionalmente, uma análise do subgrupo de 1185 mulheres pré-menopáusicas (ER+) também não demonstrou benefício por parte do zoledronato. Os autores referem que o estudo AZURE é dos maiores estudos de fase III dos BP no tratamento adjuvante com mais eventos DFS do que todos os estudos combinados previamente reportados. No entanto, estes resultados não suportam a utilização por rotina do zoledronato no tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio precoce.⁴⁶

Os ensaios clínicos de fase III do ibandronato demonstraram a eficácia de ambas as formulações, na redução do risco de novas complicações esqueléticas em aproximadamente 40% dos doentes com cancro da mama e metástases ósseas.^{39,47,48}

O objectivo primário dos ensaios clínicos de fase III com ibandronato foi a incidência de morbilidade óssea no período considerado (SMPR), que consiste num critério composto que tem os seguintes SRE como sub-componentes: radioterapia óssea para tratamento de fracturas/fracturas iminentes, cirurgia óssea para tratamento de fracturas, fracturas vertebrais e fracturas não-vertebrais.⁴⁰

Numa análise conjunta de dois ensaios clínicos (Body *et al*) de fase III em doentes com cancro da mama e metástases ósseas, o ibandronato oral (50 mg por dia durante 96 semanas) reduziu significativamente a SMPR ($p=0,004$). Contudo, a análise desta variável excluiu dados das primeiras 12 semanas de tratamento e incluiu eventos após a saída do estudo. O ibandronato reduziu também o risco da ocorrência de um novo SRE em 38% *versus* placebo ($p<0,0001$). No entanto, o ibandronato não reduziu significativamente a percentagem de doentes com um novo SRE, o tempo até primeiro SRE e a incidência de fracturas vertebrais e não vertebrais.²⁰

Num ensaio clínico (Body *et al*) aleatorizado e controlado por placebo do ibandronato iv (2 e 6 mg), administrado a cada 3-4 semanas, durante 2 anos, o ibandronato 6 mg demonstrou uma redução significativa na SMPR em comparação com o placebo (1,19 eventos por ano *versus* 1,48 eventos por ano no placebo, $p=0,004$) e prolongou o tempo mediano até primeiro SRE em aproximadamente 5 meses ($p=0,018$) em doentes com metástases ósseas associadas ao cancro da mama. O ibandronato (6 mg) demonstrou também uma tendência para a redução da percentagem de doentes com pelo menos um novo SRE ($p=0,052$), contudo a incidência de fracturas vertebrais não foi reduzida.²⁰

Os principais estudos do zoledronato nos doentes com cancro da mama em estadio avançado estão resumidos nas tabelas 20 a 23.

Mais recentemente, num ensaio clínico aleatorizado e controlado por placebo, em doentes com metástases ósseas associadas ao cancro da mama ou cancro colorrectal ($n=102$), o ibandronato de 6 mg reduziu significativamente a percentagem de doentes com SRE (36% *versus* 48% para o placebo, $p=0,027$), atrasou significativamente o tempo até primeiro evento (mediana de 457 dias *versus* 304 dias para o placebo; $p=0,007$) e reduziu significativamente o risco de ocorrência de um SRE em 31% (HR 0,69; $p=0,003$) com base numa análise de eventos múltiplos.²⁰

Tanto o ibandronato endovenoso (6 mg a cada 3-4 semanas) como o oral (50 mg por dia), em conjunto com a quimioterapia ou terapêutica hormonal, são eficazes na redução da dor óssea, da taxa de SRE e na melhoria da qualidade de vida global. Atrasam também o tempo até SRE e podem reduzir a probabilidade de ocorrência de um novo SRE.⁴³

A eficácia do ibandronato nos doentes com cancro da mama e metástases ósseas foi comparada directamente com o zoledronato através da determinação dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea (objectivo primário). As concentrações destes

marcadores parecem ser preditivas da incidência de SRE e prevêm a eficácia dos BP na redução das complicações ósseas. Um estudo de fase III, sem ocultação, em doentes com cancro da mama a efectuar tratamento com ibandronato oral (50 mg por dia, n=137) ou zoledronato iv (4 mg a cada 4 semanas; n=138) demonstrou que os níveis plasmáticos do marcador de reabsorção óssea C-telopéptido das ligações cruzadas de colagénio foram reduzidos em 76 e 73%, respectivamente, após 12 semanas de tratamento ($p<0,001$). Os níveis urinários deste marcador foram reduzidos em 78 e 86%, respectivamente ($p<0,001$). O ibandronato oral e o zoledronato apresentaram também efeitos semelhantes nos marcadores de formação óssea, nomeadamente na fosfatase alcalina específica do osso, N-telopéptido das ligações cruzadas de colagénio e osteocalcina.³⁹

Até ao momento, ainda não foi realizado nenhum ensaio clínico com poder estatístico suficiente para comparar directamente a eficácia do ibandronato oral com o endovenoso. No entanto, foi realizado um pequeno ensaio clínico que comparou directamente a resposta clínica e a segurança do ibandronato oral e endovenoso na doença óssea metastática. A redução mediana nos marcadores de remodelação óssea foi de aproximadamente 36%. Ambas as formulações melhoraram as escalas físicas e funcionais. No entanto, embora os estudos de fase III tenham demonstrado graus muito semelhantes de redução de SRE ainda não foi demonstrada uma eficácia igual do ibandronato oral e iv.³⁹

Tabela 8: Características dos principais estudos com clodronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Outcomes avaliados
Elomas 1993	Estudo aleatorizado e controlado por placebo.	Doentes com cancro da mama com metástases ósseas osteolíticas.	Clodronato 1600 mg/dia po ou placebo, durante 1 ano.	Mineralização óssea, hipercalcémia, incidência de novas metástases ósseas, fracturas.
Martoni 1991	Estudo aleatorizado, aberto e controlado por placebo apenas durante a 1ª semana de tratamento.	Doentes com cancro da mama, metástases ósseas e normocalcémicos.	Clodronato 300 mg/dia iv ou placebo (7 dias); seguidos de clodronato 100 mg/dia im (3 semanas); seguidos de 100 mg/im em dias alternados (2 meses) ou sem tratamento adicional.	Testes laboratoriais para o metabolismo do cálcio, dor óssea, resposta radiológica. Incidência de hipercalcémia e fracturas.
Paterson 1993	Ensaio clínico, com dupla ocultação e controlado por placebo (n=173) (Dados de atualização para n=185).	Doentes com cancro da mama e metástases ósseas.	Clodronato 800 mg bid po ou placebo, durante 3 anos.	Hipercalcémia, fracturas e radioterapia necessária para dor óssea.
Kanis 1996	Estudo de prevenção. Estudo aleatorizado e duplamente controlado por placebo (n=133).	Doentes com cancro da mama recorrente sem metastização óssea.	Clodronato oral 1600 mg/dia po ou placebo idêntico po, durante 3 anos.	Incidência de metástases esqueléticas, complicações das metástases esqueléticas (p.e., hipercalcémia, dor óssea, fracturas).
Diel 1998	Estudo adjuvante. Estudo aleatorizado e não controlado por placebo (n=302).	Doentes com cancro da mama primário com detecção imunocitoquímica positiva de células tumorais na MO.	Clodronato 1600 mg/dia po ou sem clodronato, durante 2 anos.	Incidência de metástases distantes: ósseas e viscerais.
Diel 1999	Estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico e comparativo (n=361).	Doentes com cancro da mama com metástases osteolíticas.	Durante 2 anos: clodronato 2400 mg/dia po ou clodronato 900 mg iv Q3W ou pamidronato 60 mg iv Q3W.	Complicações esqueléticas: fracturas vertebrais e dor.
Kristensen 1999	Ensaio clínico, prospectivo, aleatorizado, controlado e aberto (n=100).	Doentes com cancro da mama com metástases ósseas.	Clodronato 800 mg bid po ou controlo aberto, durante 2 anos.	Eventos esqueléticos (hipercalcémia, fractura, radioterapia), dor e qualidade de vida.
Mardiak 2000	Estudo de prevenção. Estudo aleatorizado e controlado por placebo (n=73).	Doentes com cancro da mama com doença localmente avançada prévia, não tratada ou metástases, mas não no osso nem no SNC.	Clodronato 800 mg bid po ou placebo, durante 2 anos.	Incidência de metástases ósseas e viscerais, tempo até progressão e sobrevivência.
Tubiana-Hulin 2001	Estudo aleatorizado, duplamente cego e controlado (n=144).	Doentes com cancro da mama e metástases osteolíticas.	Clodronato 1600 mg/dia po ou placebo, até 12 meses.	Tempo até evento no osso (hipercalcémia, nova dor óssea, necessidade de radioterapia para alívio da dor óssea, fracturas patológicas ou morte devido às metástases ósseas) e intensidade da dor.
Saarto 2001	Estudo adjuvante. Estudo aberto e controlado (n=299).	Mulheres com cancro da mama primário com nódulos positivos.	Clodronato 1600 mg/dia ou controlo aberto, durante 3 anos.	Incidência de metástases ósseas (e viscerais) aos 5 anos de seguimento.
Powles 2002	Estudo adjuvante. Estudo aleatorizado, dupla ocultação, controlado por placebo e multicêntrico (n=1069).	Mulheres pré e pós-menopáusicas com cancro da mama primário operável.	Clodronato 1600 mg/dia po ou placebo, durante 2 anos.	Incidência de metástases ósseas.

Abreviações: bid, duas vezes por dia; im, intramuscular; iv, endovenoso; MO, medula óssea; po, oral; Q3W, 3 em 3 semanas.

Tabela 9: Taxa de eventos relacionados com o esqueleto nos principais estudos do clodronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	Taxa de eventos (B)	Taxa de eventos (C)	Relação B/C	p	Comentários
Paterson 1993	Clodronato 800 mg bid po durante 3 anos.	Placebo	173	218,6	304,8	0,72	0,001	Taxa de eventos = proporção cumulativa de eventos esqueléticos.
Kanis 1996	Clodronato 1600 mg po durante 3 anos.	Aberto	133	71	96,5	0,74	<0,01	Taxa de eventos = evento/100 doente-ano.
Kristensen 1999	Clodronato 800 mg bid durante 2 anos.	Aberto	100	0,4	0,5	0,8	-	Taxa de eventos = proporção cumulativa de eventos esqueléticos.

Tabela 10: Tempo até evento relacionado com o esqueleto (TSE-meses) nos principais estudos do clodronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	Taxa de eventos (B)	Taxa de eventos (C)	Relação B/C	p	Comentários
Paterson 1993	Clodronato 800 mg po bid.	Placebo	185	9,9	4,9	2,02	0,022	-
Kanis 1996	Clodronato 1600 mg/dia po.	Aberto	133	-	-	-	ns	ns.
Kristensen 1999	Clodronato 800 mg bid.	Aberto	100	-	-	-	0,015	Clodronato retardou o TSE de acordo com as curvas de Kaplan-Meier.
Mardiak 2000	Clodronato 1600 mg/dia po.	Placebo	63	13,4	28,4	0,47	0,42	ns.
Tubiana-Hulin 2001	Clodronato 1600 mg/dia po.	Placebo	-	8,7	8,4	1,36	0,05	-

Tabela 11: Sobrevida mediana (MS-meses) nos principais estudos do clodronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	MS (B)	MS (C)	B/C	p	Comentários
Elomas 1983	Clodronato 1600 mg/dia po.	Placebo	34	25	14	1,78	0,004	-
Martoni 1991	Clodronato iv/im.	Placebo/Aberto	33	-	-	-	-	nr.
Paterson 1993	Clodronato 800 mg bid.	Aberto	185	-	-	-	0,198	ns.
Kanis 1996	Clodronato 1600 mg/dia po.	Aberto	133	-	-	-	ns	ns.
Kristensen 1999	Clodronato 800 mg bid	Aberto	100	18,3	18	1,02	0,97	ns.
Mardiak 2000	Clodronato 1600 mg/dia po.	Placebo	63	59,4	54,7	1,09	0,35	ns.
Tubiana-Hulin 2001	Clodronato 1600 mg/dia po.	Placebo	137	-	-	-	-	nr.

Abreviaturas: bid, duas vezes por dia; im, intramuscular; MS, sobrevivência mediana; nr, não reportado; ns, estatisticamente não significativo; po, oral; TSE, tempo até evento relacionado com o esqueleto.

Tabela 12: Características dos principais estudos com pamidronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Outcomes avaliados
van Holten 1987	Estudo aleatorizado e não controlado por placebo (n=161).	Doentes com cancro da mama e metástases ósseas.	Pamidronato 150 mg bid po indefinidamente ou controlo aberto.	Morbilidade óssea: hipercalcémia, dor óssea grave com necessidade de radioterapia ou cirurgia, fracturas patológicas ou iminentes, sobrevivência livre de eventos e qualidade de vida.
Conte 1996	Estudo aberto, aleatorizado e controlado.	Mulheres com metástases ósseas líticas ou mistas (líticas/blásticas).	Quimioterapia e pamidronato 45 mg iv Q3W até progressão da doença no osso.	Tempo até progressão da doença, dor óssea, complicações das metástases ósseas (hipercalcémia, fracturas patológicas, episódios de radioterapia e cirurgia), resposta esclerótica, consumo de analgésicos e resposta das metástases extra-esqueléticas.
van Holten 1996	Estudo de prevenção. Estudo aleatorizado, controlado, aberto e multicêntrico (n=124).	Doentes com cancro da mama com metástases extra-esqueléticas estabelecidas ou doença localmente avançada mas sem metástases ósseas.	Pamidronato 150 mg bid po, indefinidamente.	Morbilidade esquelética: hipercalcémia, dor óssea grave com necessidade de radioterapia ou cirurgia, fracturas patológicas, alteração na terapêutica sistémica para as metástases ósseas e qualidade de vida. Período livre de eventos.
Hultborn 1999	Estudo aleatorizado, controlado por placebo e multicêntrico (n=404).	Mulheres com cancro da mama com metástases ósseas e uma esperança de vida superior a 3 meses.	Pamidronato 60 mg iv ou placebo iv, a cada 3-4 semanas, até 2 anos.	SRE (p.e., dor, hipercalcémia, fracturas, radioterapia, cirurgia e alterações na terapêutica antitumoral).
Diel 1999	Estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico e comparativo (n=361).	Doentes com cancro da mama e metástases osteolíticas.	Durante 2 anos: clodronato 2400 mg/dia po ou clodronato 900 mg iv Q3W, ou pamidronato 60 mg iv Q3W.	Complicações esqueléticas: fracturas vertebrais e dor.
Aredia 2000	Relatório actualizado de dois estudos prospectivos, multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação e controlados por placebo (n=751).	Mulheres com cancro da mama estadio IV com metástases osteolíticas.	Perfusão de 2 horas de pamidronato 90 mg iv ou placebo, a cada 3-4 semanas, até 24 ciclos.	Taxa de morbilidade esquelética (eventos/ano), dor óssea, consumo de analgésicos, qualidade de vida, ECOG, marcadores bioquímicos ósseos, tempo até primeira complicação esquelética, sobrevivência e complicações esqueléticas (radioterapia no osso, fracturas patológicas, cirurgia óssea, compressão da medula espinal ou hipercalcémia).
Rosen 2004	Estudo de fase III, dupla ocultação e comparativo.	Mulheres com cancro da mama avançado com pelo menos uma metástase óssea e doentes com MM estadio III.	Zoledronato (4 ou 8 mg) iv ou pamidronato 90 mg iv, a cada 3-4 semanas, durante 12 meses.	SRE: incidência aos 13 meses, morbilidade, tempo até evento e dor óssea.

Abreviaturas: bid, duas vezes por dia; iv, endovenoso; po, oral; Q3W, 3 em 3 semanas; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

Tabela 13: Taxa de eventos relacionados com o esqueleto nos principais estudos do pamidronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	Taxa de eventos (B)	Taxa de eventos (C)	B/C	p	Comentários
van Holten 1987	Pamidronato 150 mg bid po.	Aberto	161	90	144	0,63	0,003	Taxa de eventos = nº total de eventos.
Conte 1996	Pamidronato 45 mg iv.	Aberto	224	135	169	0,80	-	Taxa de eventos = total de eventos por braço.
Hultborn 1999	Pamidronato 60 mg iv.	Placebo	404	0,98	1,41	0,70	<0,01	Taxa de eventos = eventos cumulativos/ follow up.
Aredia 2000	Pamidronato 90 mg iv.	Placebo	751	2,4	3,7	0,65	<0,001	Taxa de eventos = Nº médio de eventos/ano.

Tabela 14: Tempo até evento relacionado com o esqueleto (TSE-meses) nos principais estudos do pamidronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	TSE (B)	TSE (C)	B/C	p	Comentários
van Holten 1987	Pamidronato 300 mg/dia po.	Aberto	161	14	11	1,27	0,10	ns.
Conte 1996	Pamidronato 45 mg iv.	Aberto	224	8,9	6	1,48	0,02	-
Hultborn 1999	Pamidronato 60 mg iv.	Placebo	404	11,8	8,4	1,4	0,006	-
Aredia 2000	Pamidronato 90 mg iv.	Placebo	751	12,7	7	1,81	<0,001	-

Tabela 15: Sobrevida mediana (MS – meses) nos principais estudos do pamidronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	MS (B)	MS (C)	B/C	p	Comentários
van Holten 1987	Pamidronato 300 mg/dia po.	Aberto	161	25	24	1,04	-	ns.
Conte 1996	Pamidronato 45 mg iv.	Aberto	295	19,4	21	0,92	-	ns.
van Holten 1996	Pamidronato 300 mg/dia po.	Aberto	124				0,30	ns.
Hultborn 1999	Pamidronato 60 mg iv.	Placebo	404	18,3	18,3	1,00	-	ns.
Aredia 2000	Pamidronato 90 mg iv.	Placebo	751	19,8	17,8	1,11	0,98	ns.

Abreviaturas: bid, duas vezes por dia; iv, endovenoso; MS, sobrevida mediana; ns, estatisticamente não significativo; po, oral; TSE, tempo até evento relacionado com o esqueleto.

Tabela 16: Características dos principais estudos com zoledronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Outcomes avaliados
Rosen 2004	Estudo de fase III, dupla ocultação e comparativo.	Mulheres com cancro da mama avançado com pelo menos uma metástase óssea e doentes com MM estadio III.	Zoledronato (4 mg ou 8 mg) iv ou pamidronato 90 mg iv, a cada 3-4 semanas, durante 12 meses.	SRE: incidência aos 13 meses, morbilidade, tempo até evento, dor óssea.
Kohn 2005	Estudo aleatorizado, controlado por placebo, dupla ocultação e multicêntrico (n=228).	Mulheres Japonesas com cancro da mama estadio IV com pelo menos uma metástase óssea osteolítica.	Zoledronato 4 mg ou placebo, a cada 4 semanas, durante 12 meses.	SRE: incidência e taxa; tempo até evento; toxicidade e dor.

Tabela 17: Taxa de eventos relacionados com o esqueleto nos principais estudos do zoledronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	Taxa de eventos (B)	Taxa de eventos (C)	B/C	p	Comentários
Kohn 2005	Zoledronato 4 mg	Placebo	227	0,63	1,10	0,57	0,016	Taxa de eventos = eventos/ano.

Tabela 18: Tempo até evento relacionado com o esqueleto (TSE-meses) nos principais estudos do zoledronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	TSE (B)	TSE (C)	B/C	p	Comentários
Kohn 2005	Zoledronato 4 mg	Placebo	228	nr	53	-	<0,001	O tempo mediano até ao primeiro SRE não foi alcançado no braço do zoledronato versus 364 dias no braço do placebo (p=0,007).

Tabela 19: Sobrevida mediana (MS – meses) nos principais estudos do zoledronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	MS (B)	MS (C)	B/C	p	Comentários
Kohn 2005	Zoledronato 4 mg	Placebo	228	-	-	-	-	nr.

Abreviaturas: iv, endovenoso; MS, sobrevivência mediana; nr, não reportado; SRE, eventos relacionados com o esqueleto; TSE, tempo até evento relacionado com o esqueleto.

Tabela 20: Características dos principais estudos com ibandronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Outcomes avaliados
Body 2003	Estudo com dupla ocultação e controlado por placebo (n=462).	Doentes com cancro da mama e metástases ósseas.	Ibandronato iv: injeção de 2 mg ou perfusão 1-2 horas de 6 mg ou injeções /infusões de placebo, mensalmente até 2 anos.	SRE: Média de SRE por pessoa, tempo até primeiro SRE, proporção de doentes com pelo menos um SRE, período de tempo sem SRE, qualidade de vida e sobrevivência.
Tripathy 2004	Estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo e em paralelo (n=435).	Doentes com cancro da mama e metástases ósseas.	Ibandronato 20 mg dia po, 50 mg dia po ou placebo.	SRE reportados (SMPR), dor óssea e consumo de analgésicos.
Body 2004	Resultados de dois ensaios clínicos com dupla ocultação e controlados por placebo (n=564).	Doentes com cancro da mama e metástases ósseas.	Ibandronato 50 mg po ou placebo, durante 96 semanas.	SMPR (Fracturas vertebrais, fracturas não vertebrais, irradiação óssea, cirurgia óssea) agregada e por cada componente avaliado pela SMPR, dor óssea e qualidade de vida.

Tabela 21: Taxa de eventos relacionados com o esqueleto nos principais estudos do ibandronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	Taxa de eventos (B)	Taxa de eventos (C)	B/C	p	Comentários
Body 2003	Ibandronato 6 mg iv.	Placebo	462	0,56	1,08	0,52	0,03	Taxa de eventos = Eventos/doente ano.
Tripathy 2004	Ibandronato 20 mg po.	Placebo	287	0,97	1,2	0,81	0,02	Taxa avaliada utilizando SMPR.
Body 2004	Ibandronato 50 mg po.	Placebo	564	0,99	1,15	0,86	0,041	Taxa avaliada utilizando SMPR.

Tabela 22: Tempo até evento relacionado com o esqueleto (TSE-meses) nos principais estudos do ibandronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	TSE (B)	TSE (C)	B/C	p	Comentários
Body 2003	Ibandronato 6 mg iv.	Placebo	462	50,6	33,1	1,34	0,018	EFS reduzida com ibandronato 6 mg versus placebo.
Tripathy 2004	Ibandronato 20 mg po.	Placebo	287	76	48	1,58	-	Tempo até evento reportado em semanas. ns.
Body 2004	Ibandronato 50 mg po.	Placebo	564	90,3	64,9	1,39	0,089	Tempo até evento reportado em semanas. ns.

Tabela 23: Sobrevida média (MS – meses) nos principais estudos do ibandronato em doentes com cancro da mama avançado.⁴³

Estudo	Bifosfonato (B)	Controlo (C)	n	MS (B)	MS (C)	B/C	p	Comentários
Body 2003	Ibandronato 6 mg iv.	Placebo	462	113,3	106,7	1,06	-	ns.
Body 2004	Ibandronato 50 mg po.	Placebo	564	-	-	-	-	ns.

Abreviaturas: EFS, sobrevida livre de eventos; iv, endovenoso; MS, sobrevida mediana; nr, não reportado; ns, estatisticamente não significativo; po, oral; SMPR, taxa média do período de morbilidade esquelética; SRE, eventos relacionados com o esqueleto; TSE, tempo até evento relacionado com o esqueleto.

3.9.2. Cancro da próstata

O zoledronato foi o primeiro BP a publicar dados positivos no tratamento da doença óssea metastática no cancro da próstata. A investigação da utilização de outros BP em diferentes estadios do cancro da próstata tem sido desapontante, tanto em monoterapia como em combinação com tratamento hormonal e quimioterapia.⁴⁹

O tratamento convencional de homens com cancro da próstata resistente à ablação hormonal e metástases ósseas inclui o zoledronato mensal, uma vez que demonstrou reduzir a incidência de SRE, enquanto que BP menos potentes não foram bem sucedidos nestes doentes.³¹

O clodronato foi o primeiro BP a ser estudado na prevenção das metástases ósseas no estudo MRC PR04 (Tabela 24). O ensaio incluiu 508 homens com cancro da próstata T2-T4 se evidência de metástases ósseas. Os doentes recebiam clodronato oral diário (2080 mg por dia) ou placebo, durante um máximo de 5 anos. O clodronato produziu poucos efeitos adversos, sendo que os mais frequentes foram ligeiros aumentos na lactato desidrogenase ou queixas gastro-intestinais. Não se observou nenhum benefício significativo num seguimento a longo prazo com uma mediana de aproximadamente 10 anos. Os doentes em clodronato apresentaram uma tendência para aparecimento de novas metástases ósseas (HR 1,22; IC 95%: 0,88 a 1,68) e não se verificaram diferenças na sobrevivência entre os dois grupos (HR 1,12; IC 95%: 0,89 a 1,42; p=0,33). Este ensaio demonstrou que o clodronato, um BP de baixa potência, não apresenta benefícios nos homens com cancro da próstata não metastático.^{31,49}

No estudo *National Cancer Institute of Canada* Pr06 (NCIC Pr06) (Tabela 24) o clodronato não conferiu benefício significativo em doentes com cancro da próstata resistente à ablação hormonal metastático no osso. Neste ensaio clínico, 209 doentes com metástases ósseas sintomáticas foram tratados com mitoxantrona (12 mg/m² iv de 3 em 3 semanas) e prednisona (2 mg 2 vezes por dia) e aleatorizados para clodronato (1500 mg iv de 3 em 3 semanas) ou placebo. A maioria dos doentes apresentava escalas de dor ligeira no início do estudo. O objectivo primário foi a resposta paliativa, sem diferença entre os dois grupos (46 *versus* 39%, p=0,54). A sobrevivência livre de progressão, a sobrevivência global e a qualidade de vida foram objectivos secundários que também foram negativos.³¹

Foram realizados dois ensaios clínicos semelhantes com pamidronato 90 mg iv de 3 em 3 semanas durante 27 semanas, que falharam na demonstração da existência de qualquer benefício clínico significativo (Tabela 25). Estes dois ensaios clínicos aleatorizados

(Protocolo 032 e INT 05) incluíram no total 350 doentes. O pamidronato não originou reduções significativas na utilização de analgésicos, incidência de SRE ou na escala de dor reportada pelo doente. Uma menor potência pode ser responsável pela falência do pamidronato onde o zoledronato foi bem sucedido. O zoledronato é mais potente que o pamidronato *in vitro* e demonstrou produzir uma maior supressão dos níveis de NTx *in vivo*.³¹

No ensaio clínico Zometa 039 (Tabela 26) foram aleatorizados 643 doentes com cancro da próstata resistente à ablação hormonal e metástases ósseas assintomáticas ou minimamente sintomáticas, em zoledronato ou placebo. O objectivo primário do estudo foi demonstrar que o zoledronato atrasa ou previne os SRE. A definição de SRE incluiu fracturas ósseas patológicas, compressão da medula espinal, cirurgia óssea, radiação óssea ou terapêutica antitumoral para tratar a dor óssea. O ensaio foi desenhado para avaliar o zoledronato em dois níveis de dose (4 e 8 mg), cada um administrado a cada 3 semanas, durante 15 meses. Apesar deste desenho inicial, a nefrotoxicidade conduziu a 2 modificações no protocolo a meio do estudo, nomeadamente a ocorrência de elevações na creatinina de grau 3 em 14/643 doentes (7 no grupo dos 4 mg, 5 nos 8 mg, 2 no placebo). Devido a esta toxicidade, a dose do coorte de 8 mg foi reduzida para 4 mg e o tempo de perfusão aumentou de 5 para 15 minutos. Nenhum dos doentes do ensaio necessitou de diálise. Este ensaio foi positivo uma vez que os doentes tratados com 4 mg de zoledronato apresentaram menos SRE *versus* placebo (33,2% *versus* 44,2%, $p=0,02$) aos 15 meses no final do estudo. O tempo mediano até primeiro SRE foi de 488 dias *versus* 221 dias ($p=0,009$), respectivamente. A redução da incidência de SRE permaneceu significativa aos 24 meses (38 *versus* 49%, $p=0,028$).³¹ Embora a sobrevivência global mediana fosse numericamente superior com o zoledronato (546 dias *versus* 464 dias) a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,091$).³¹ Este estudo foi o primeiro ensaio a demonstrar o papel dos BP no tratamento da doença metastática óssea associada ao cancro da próstata, tendo os resultados deste estudo conduzido à aprovação do zoledronato pelas Entidades Regulamentares em doentes com cancro da próstata refractário hormonal e evidência de metástases ósseas.⁴⁹

No entanto, o zoledronato não demonstrou benefício nos homens com doença *hormone sensitive* ou na prevenção das metástases ósseas nos homens que ainda não as apresentavam.³¹ O zoledronato foi testado neste contexto clínico (Zometa 704) em homens com cancro da próstata resistente à ablação hormonal sem metástases ósseas, que foram aleatorizados para zoledronato (4 mg iv mensal) ou placebo. O objectivo primário consistiu no tempo até primeira metástase óssea. Uma reduzida taxa de eventos conduziu à suspensão e eventual terminação do recrutamento do estudo após ocorrência

de apenas 398 dos 991 eventos planeados. Não se verificou diferença no tempo até metástases neste coorte parcial do estudo. Embora este estudo tenha terminado precocemente, providenciou informação valiosa acerca da história natural do cancro da próstata PSA-recorrente não metastático. A incidência de novas metástases ósseas foi sistematicamente avaliada durante o ensaio à medida que os doentes eram seguidos prospectivamente com *scans* ósseos marcados regularmente. Com 2 anos de seguimento, 33% dos doentes no braço do placebo tinham sido diagnosticados com metástases ósseas. Para os doentes com cancro da próstata resistente à ablação hormonal a sobrevivência mediana livre de metástases ósseas foi de 30 meses. Um baixo PSA e um PSA com velocidade baixa no início do estudo foram considerados cada um como preditivos de uma sobrevivência global e sobrevivência livre de metástases ósseas mais favorável.³¹

3.9.3. Mieloma múltiplo

O tratamento da doença óssea no mieloma envolve o tratamento da doença neoplásica, do aumento da destruição óssea e da supressão da formação óssea. As actuais terapêuticas para o mieloma incluem: quimioterapia ou novos agentes como a lenalidomida ou bortezomib, com ou sem transplante autólogo de células progenitoras, radioterapia localizada para controlo da dor óssea, tratamento de fracturas iminentes, tratamento do plasmacitoma solitário, vertebroplastia para fracturas vertebrais, cirurgia no osso, inibição da reabsorção óssea e formação de osteoclastos com o tratamento com BP.¹⁹

O tratamento com BP é a base do tratamento da doença óssea no mieloma, diminuindo a dor óssea, atrasando a progressão de lesões líticas e prevenindo o desenvolvimento de novas fracturas patológicas. A melhoria da dor óssea resulta da inibição da actividade dos osteoclastos.¹⁹ O objectivo do tratamento com BP no MM é a redução dos SRE nos doentes com uma ou mais lesões líticas ou osteopenia difusa como resultado do aumento da reabsorção óssea induzida pelo mieloma.¹⁷ O pamidronato 90 mg mensal ou zoledronato 4 mg mensal são o tratamento convencional do mieloma com BP.¹⁹

Em doentes com MM, o tratamento de 619 doentes sem fracturas no início do estudo não se traduziu numa melhor sobrevivência com o clodronato em relação ao placebo.¹⁷ Contudo, o tratamento com clodronato aumentou a sobrevivência num subgrupo de 153 doentes que não apresentavam doença metastática significativa na altura do diagnóstico, com uma sobrevivência mediana de 59 meses nos doentes em clodronato *versus* 37 meses nos doentes em placebo, e taxas de sobrevivência a 5 anos de 46% e 35%, respectivamente (Tabela 27).²⁷

Tabela 24: Estudos da utilização de clodronato no tratamento da doença óssea metastática no cancro da próstata.^{31,49}

Estudo	Grupos de tratamento	n	População	Objectivo primário	Resultados
Mason 2004 (MRC Pr04)	Clodronato <i>versus</i> placebo (terapêutica hormonal convencional mantida).	508	Doentes com cancro da próstata estadio T2-T4 sem evidência de metástases ósseas.	Tempo até metástase óssea sintomática ou morte devido ao cancro da próstata.	Sem diferença significativa no tempo até metástase óssea sintomática ou sobrevivência global.
Deamaley 2003 (MRC Pr05)	Clodronato <i>versus</i> placebo (terapêutica hormonal convencional mantida).	311	Doentes com cancro da próstata dependente do androgénio com metástases ósseas assintomáticas.	Sobrevivência livre de progressão óssea sintomática.	Tendência para melhoria da sobrevivência livre de progressão óssea.
Ernest 2003 (NCIC Pr06)	Clodronato <i>versus</i> placebo (mitoxantrona e prednisona).	209	Doentes com cancro da próstata resistente à ablação hormonal com metástases ósseas sintomáticas.	Resposta paliativa.	Resposta paliativa, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global e qualidade de vida sem benefício por parte do clodronato.

Tabela 25: Estudo de fase III da utilização de pamidronato no tratamento da doença óssea metastática no cancro da próstata.⁴⁹

Estudo	Grupos de tratamento	n	População	Objectivo primário	Resultados
Small 2003 (INT - 05/CGP 032)	Pamidronato <i>versus</i> placebo (permitida terapêutica hormonal + quimioterapia)	350	Cancro da próstata independente do androgénio com metástases ósseas sintomáticas.	Diminuição da dor óssea e consumo de narcóticos.	Sem diferença significativa na dor e consumo de analgésicos ou SRE.

Tabela 26: Estudos de fase III da utilização de zoledronato no tratamento da doença óssea metastática no cancro da próstata.⁴⁹

Estudo	Grupos de tratamento	n	População	Objectivo primário	Resultados
Saad 2002 2004 (Zometa 039)	Zoledronato <i>versus</i> placebo (permitido terapêutica hormonal mantida em todos os doentes e antineoplásicos).	643	Cancro da próstata independente do androgénio com metástases ósseas assintomáticas ou minimamente sintomáticas.	Proporção de homens a apresentar pelo menos um SRE aos 15 meses.	Redução significativa no número de SRE + tempo até SRE.
Smith 2005 (Zometa 704)	Zoledronato <i>versus</i> placebo (agonistas da hormona de libertação da gonadotropina, terapêutica adicional à descrição do investigador).	398	Cancro da próstata, ablação hormonal progressiva e não metastático.	Tempo até primeira metástase óssea.	Estudo foi terminado precocemente devido a uma taxa de eventos mais baixa do que a esperada.

Abreviatura: SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

No ensaio clínico aleatorizado original que avaliou o tratamento com pamidronato iv no mieloma verificou-se uma redução significativa no número de SRE por doente *versus* placebo quando os doentes efectuaram tratamento durante 21 meses (Tabela 28).¹⁹

Nos ensaios clínicos de fase III, o zoledronato foi tão eficaz como o pamidronato na redução das complicações esqueléticas e necessidade de radioterapia (Tabela 29). O seu principal benefício é, tal como referido anteriormente, poder ser administrado num período de tempo mais curto (15 minutos *versus* 2 horas).¹⁹

O zoledronato apresenta uma eficácia clínica semelhante ao pamidronato na prevenção de SRE no MM. O tempo de perfusão mais curto do zoledronato é uma possível vantagem do mesmo face ao pamidronato.^{17,50}

Recentemente, foram publicados os resultados do ensaio clínico MRC Myeloma IX realizado em 1970 doentes com MM recém-diagnosticado. Neste estudo os doentes foram aleatorizados para receber 4 mg de zoledronato iv a cada 3-4 semanas ou clodronato 1600 mg oral por dia. Os doentes efectuaram também quimioterapia de indução intensiva ou não intensiva. O estudo foi realizado sem ocultação e sem controlo por placebo. Os objectivos primários foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta global. O zoledronato reduziu a mortalidade em 16% (HR 0,84; IC 95%: 0,74 a 0,96; p=0,0118) e prolongou a sobrevivência global mediana em 5,5 meses em relação ao clodronato. O zoledronato melhorou também a sobrevivência livre de progressão em 12% (HR 0,88; IC 95%: 0,80 a 0,98; p=0,0179) e prolongou a sobrevivência livre de progressão em 2,2 meses. As taxas de resposta não diferiram entre os dois grupos de tratamento. Morgan *et al* referem que de modo consistente com a potencial actividade antitumoral do zoledronato a sobrevivência global melhorou de modo independente da prevenção dos SRE, demonstrando que este fármaco tem benefícios no tratamento para além da saúde do osso. Estes resultados suportam a utilização do zoledronato em doentes com MM recém-diagnosticado, não só na prevenção de SRE mas também no potencial benefício anti-mieloma.⁵¹

Tabela 27: Estudos da utilização de clodronato no tratamento da doença óssea em doentes com mieloma múltiplo. ^{17,52,53}

Estudo	Grupos de tratamento	n	População	Objectivos primários	Resultados
Lahtinen 1992	Clodronato 2400 mg/dia po versus placebo.	350	Doentes com MM.	Proporção de doentes com progressão de lesões osteolíticas.	A proporção de doentes com progressão de lesões osteolíticas foi duas vezes superior no grupo do placebo em relação ao grupo do clodronato (24 versus 12 %, p=0,026).
McCloskey 2001	Clodronato 2400 mg/dia po versus placebo.	619	Doentes com MM sem fracturas no <i>baseline</i> .	Sobrevivência.	Não se verificou diferença significativa na sobrevivência entre os dois grupos. Numa análise do subgrupo dos doentes sem fracturas esqueléticas no <i>baseline</i> verificou-se uma vantagem significativa na sobrevivência nos doentes em clodronato versus placebo (59 meses versus 37 meses).

Tabela 28: Estudos da utilização de pamidronato no tratamento da doença óssea em doentes com mieloma múltiplo. ^{17,54,55}

Estudo	Grupos de tratamento	n	População	Objectivos primários	Resultados
Berenson 1996	Pamidronato 90 mg iv (4 horas) ou placebo, a cada 4 semanas durante 9 ciclos.	377	Doentes com MM (estadio III e com pelo menos uma lesão lítica).	Proporção de doentes com SRE (fracturas patológicas, radioterapia ou cirurgia óssea e compressão da medula espinal).	Proporção de doentes com SRE significativamente mais baixos no grupo do pamidronato (24%) do que no do placebo (41%, p < 0,001).
Berenson 1998	Pamidronato 90 mg iv (4 horas) ou placebo, a cada 4 semanas, durante 21 ciclos.	377	Doentes com MM (estadio III e com pelo menos uma lesão lítica).	Proporção de doentes com SRE (fracturas patológicas, radioterapia ou cirurgia óssea e compressão da medula espinal).	Proporção de doentes com SRE foi significativamente inferior no grupo do pamidronato (p=0,015).

Tabela 29: Estudo da utilização de zoledronato no tratamento da doença óssea em doentes com mieloma múltiplo. ^{17,51,56}

Estudo	Grupos de tratamento	n	População	Objectivos primários	Resultados
Rosen 2001	Zoledronato (4 ou 8 mg) iv (15 minutos) versus pamidronato 90 mg iv (2 horas), a cada 3-4 semanas, durante 12 meses.	1648	Doentes com MM estadio III	Proporção de doentes com pelo menos um SRE em 13 meses.	A proporção de doentes com pelo menos um SRE foi similar em todos os grupos de tratamento.
Morgan 2010	Zoledronato (4 mg) iv a cada 3-4 semanas versus clodronato 1600 mg/dia (com terapêutica de indução).	1970	Doentes com MM.	Sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta global.	Zoledronato reduziu a mortalidade em 16%, prolongou a sobrevivência global em 5,5 meses, melhorou a sobrevivência livre de progressão em 12% e aumentou a sobrevivência livre de progressão em 2,0 meses.

Abreviaturas: iv, endovenoso; MM, mieloma múltiplo; po, oral; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

4. DENOSUMAB E VIA RANKL/RANK/OPG

4.1. Via RANKL/RANK/OPG

O desenvolvimento de novas terapêuticas que reduzam as lesões ósseas em doentes com tumores sólidos ou MM é importante para otimizar o tratamento nestes doentes.^{57,58} Actualmente, os BP representam o ponto de viragem no tratamento das metástases ósseas ou doença óssea no MM. Contudo, nem todos os doentes respondem ao tratamento e as toxicidades associadas, tais como a nefrotoxicidade ou a ONJ, podem limitar o seu uso a certas populações.^{57,58}

No seguimento do descrito na secção 1, a remodelação óssea é um processo fisiológico que consiste num equilíbrio dinâmico entre a actividade osteoblástica e osteoclástica. Muitas citocinas, que incluem a IL-1, IL-6 e IL-11 e hormonas calciotrópicas, como a PTH e calcitonina, regulam a actividade osteoclástica.⁵⁸ Recentemente, demonstrou-se que membros da superfamília do TNF e receptores do TNF induzem a proliferação, diferenciação, activação e apoptose dos osteoclastos. Este sistema é constituído pelo RANKL, RANK e pela OPG.⁵⁸

Ligando do receptor activador do factor kB nuclear (RANKL)

O RANKL é uma proteína transmembranar tipo II que tem o seu gene codificador localizado no cromossoma humano 13q14.⁵⁸ Existe sob a forma de proteína transmembranar ou pode ser clivada formando uma proteína solúvel que ainda retém actividade.⁵⁹ A sua expressão é estimulada nos osteoblastos ou células estromais por muitos factores que estimulam a actividade osteoclástica.⁵⁸ É altamente expresso nos nódulos linfáticos, timo e pulmão, estando presente em níveis baixos noutros tecidos, que incluem o baço e a medula óssea.⁵⁸

O RANKL, à semelhança do TNF, induz a libertação de células progenitoras imaturas para a circulação parecendo ser um importante regulador do sistema imunitário, representando uma ligação entre o metabolismo ósseo, regulação da hematopoiese e respostas imunológicas.⁵⁸

O RANKL estimula a fusão de pré-osteoclastos, a ligação dos osteoclastos ao osso e a sua subsequente activação,⁶⁰ sendo as suas actividades mediadas através da sua ligação ao RANK.⁵⁹

Receptor activador do factor kB nuclear (RANK)

O RANK é uma glicoproteína transmembranar tipo I expressa principalmente pelos precursores dos osteoclastos, osteoclastos maduros e células dendríticas.⁵⁸

Uma vez activado o RANK interage com os factores associados ao receptor do TNF (TRAF)1-6.⁵⁸ O TRAF6 parece ser a proteína crucial na sinalização do RANKL nos osteoclastos. Pensa-se que as proteínas TRAF actuam como um segundo mensageiro para activar outras vias de sinalização a jusante.⁵⁹ O TRAF6 é responsável pela transdução do sinal com activação da via do factor nuclear- κ B (regulação da osteoclastogénese e formação de proteossomas), da via da proteína cinase c-Jun cinase N-terminal (JNK) (regulação da expressão do c-fos e c-jun) e da serina/treonina cinase Akt/PKB (modulação da apoptose e reorganização do citoesqueleto).⁵⁸ Adicionalmente, a ligação RANK-RANKL conduz ao aumento da actividade dos osteoclastos maduros e inibe a sua apoptose.⁵⁷

Osteoprotegerina (OPG)

A OPG, um membro da família do TNF,⁶¹ é codificada por um único gene no cromossoma 8q24 e é secretada essencialmente por células estromais da medula.⁵⁷ É uma glicoproteína solúvel com a capacidade de neutralizar os efeitos biológicos do RANKL,⁵⁸ actuando como um receptor endógeno “chamariz” para o RANKL, competindo com o RANK pela ligação ao RANKL, regulando negativamente a sinalização do RANKL. A OPG é, deste modo, um inibidor eficaz da diferenciação e activação dos osteoclastos.⁵⁹ Os níveis de RANKL/OPG determinam a reabsorção óssea, sendo que, a regulação positiva do RANKL induz a regulação negativa da OPG, aumentando a actividade dos osteoclastos.⁵⁸ A sua expressão é regulada por citocinas osteotrópicas, factores de crescimento e hormonas que induzem a expressão do RANKL pelos osteoblastos.⁵⁸ A OPG actua através de um mecanismo de acção simples que não envolve qualquer actividade de sinalização directa.⁶⁰ O equilíbrio delicado da expressão do RANKL *versus* a expressão da OPG determina o efeito na remodelação óssea. Quando ligada ao RANKL a OPG inibe a activação osteoclástica e sua sobrevivência, reduzindo deste modo a reabsorção óssea.⁶¹

A interacção RANK-RANKL é deste modo uma importante via biológica para a estimulação dos osteoclastos nas metástases ósseas e osteólise no MM.⁵⁷

Foi demonstrado que a estimulação da reabsorção óssea aumenta especificamente a taxa de proliferação das células tumorais metastáticas no osso, mas não noutros tecidos. Este facto, juntamente com a capacidade das células tumorais estimularem a reabsorção osteoclástica providenciaram um forte racional para a exploração da supressão da remodelação óssea como estratégia terapêutica na metastização óssea.⁶²

Este racional assenta na interrupção do “ciclo vicioso”, em que a reabsorção óssea atrai as células tumorais e estimula o seu crescimento, enquanto que as células tumorais promovem a formação e actividade de osteoclastos que resultam em mais reabsorção óssea que atrai e estimula ainda mais as células tumorais.⁶²

As células tumorais regulam a OPG e/ou o RANKL de várias formas. Com poucas excepções, a regulação da OPG e RANKL pelas células tumorais aparentemente aumenta a relação RANKL/OPG de modo a que favorece a reabsorção óssea (Figura 18). As células do cancro da próstata e do MM demonstraram expressar directamente o RANKL. Por seu lado, as células do cancro da mama tipicamente não expressam directamente o RANKL, podendo no entanto regular positivamente a sua expressão através dos osteoblastos e das células estromais da medula óssea. As células do cancro da próstata podem também regular positivamente a expressão do RANKL nos osteoblastos. As células do MM regulam positivamente a expressão do RANKL pelas células estromais da medula óssea, células T e células endoteliais. As células de cancro da mama e de MM podem também regular negativamente a produção de OPG pelos osteoblastos e/ou células estromais da medula óssea. Por último, as células de MM expressam *syndecan* na sua superfície que sequestra e degrada proteínas de ligação à heparina, incluindo a OPG.⁶²

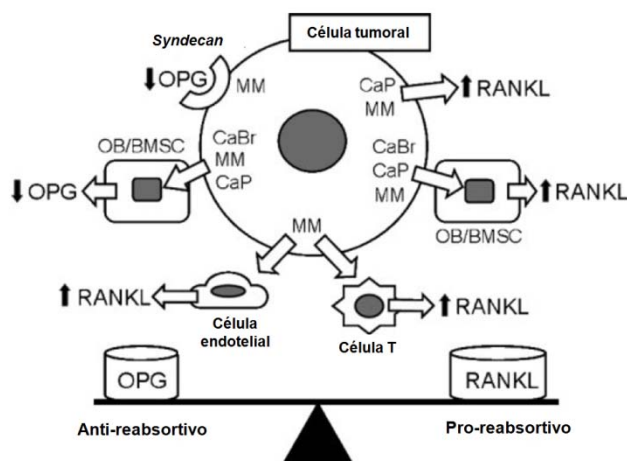


Figura 18: Mecanismos teóricos através dos quais as células tumorais podem promover a reabsorção óssea através da regulação da OPG e/ou RANKL.⁶²

O aumento do RANKL ou a diminuição da OPG, mediados pelo tumor, tendem a favorecer a reabsorção óssea.⁶² Abreviaturas: CaBr, cancro da mama; CaP, cancro da próstata; BMSC, células estromais da medula óssea; MM, mieloma múltiplo; OB, osteoblastos; OPG, osteoprotegerina; RANK, Receptor activador do factor kB nuclear; RANKL, ligando do RANK.

A evidência actual apoia o papel central da via do RANK/RANKL/OPG na saúde do osso em doentes oncológicos (Figura 19).⁵⁸ Devido ao papel central do RANKL na destruição óssea oncológica, a inibição do RANKL apresenta o potencial para a redução da reabsorção óssea patológica.⁶³

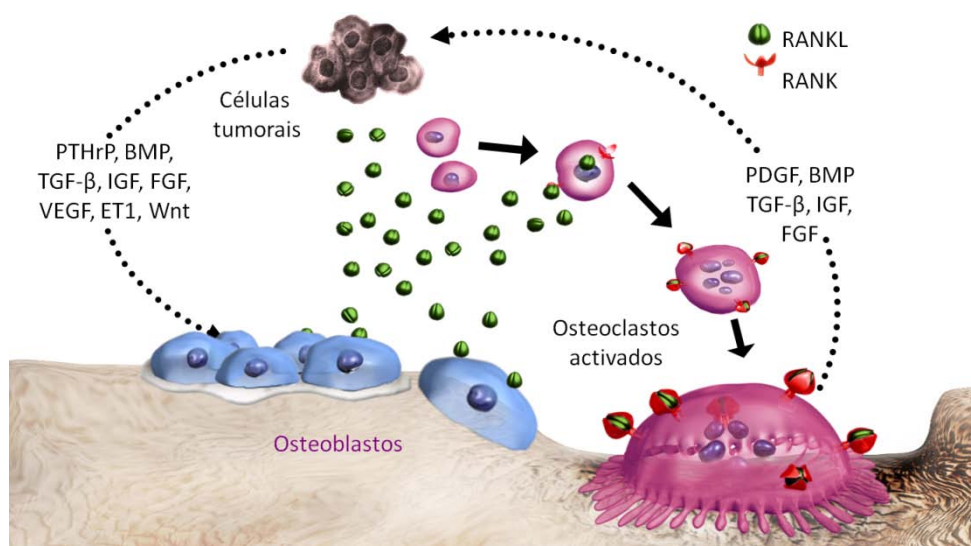


Figura 19: O RANKL é um mediador central do “Ciclo vicioso” da destruição óssea no cancro metastático.⁶⁴

Abreviaturas: BMP, proteínas morfogénicas ósseas; ET1, endotelina-1; FGF, factores de crescimento dos fibroblastos; IGF, factor de crescimento semelhante à insulina; PDGF, factor de crescimento derivados das plaquetas; PTHrP, péptido relacionado com a paratiróide; RANK, Receptor activador do factor kB nuclear; RANKL, ligando do RANK; TGF-β, factor de crescimento transformante beta; VEGF, factor de crescimento vascular endotelial; Wnt, Wingless.

O conhecimento de que o RANKL desempenha um papel crucial na patogénese da perda óssea, juntamente com o reconhecimento de que a via RANKL/RANK/OPG é a via final efectora da reabsorção óssea osteoclástica, conduziu ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que têm como alvo esta via.⁵⁹

A identificação da via RANK/RANKL na década de 90 iniciou o desenvolvimento de novos agentes que reduzem a reabsorção óssea osteoclástica através da inibição do RANKL. O efeito da inibição do RANKL foi avaliado primeiro em estudos pré-clínicos e clínicos utilizando proteínas de fusão (Figura 20).⁶⁵ Através da Fc-OPG e OPG-Fc, a OPG foi fundida com a porção Fc da imunoglobulina humana G₁ (IgG₁). Uma terceira molécula, RANK-Fc foi formada através da fusão do domínio extracelular do RANK (aminoácidos 20-201) à porção Fc da IgG₁. Estudos posteriores investigaram a inibição do RANKL através do denosumab, um anticorpo monoclonal totalmente humano dirigido ao RANKL.⁶⁵

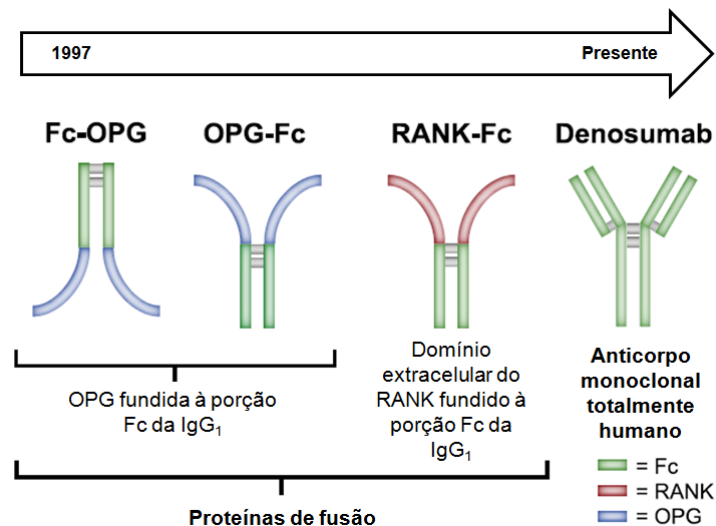


Figura 20: História do desenvolvimento dos inibidores do RANKL.⁶⁵

Abreviaturas: IgG₁, imunoglobulina humana G₁; OPG, osteoprotegerina; RANK, Receptor ativador do factor kB nuclear; RANKL, ligando do RANK.

A próxima geração de tratamentos das metástases ósseas está bem encaminhada em termos de desenvolvimento clínico, sendo que o fármaco mais avançado neste contexto clínico é o denosumab.⁶⁶

O denosumab é um agente antirreabsortivo mais potente e com um efeito antirreabsortivo com uma maior duração do que doses equivalentes de OPG-Fc.⁶⁷

4.2. Denosumab

O denosumab é o primeiro e actualmente o único inibidor do RANKL aprovado na prevenção dos SRE (fracturas patológicas, radioterapia óssea, compressão da medula espinal ou cirurgia óssea) em doentes adultos com metástases ósseas provenientes de tumores sólidos, tendo recebido esta aprovação pela *European Medicines Agency* (EMA) em Junho de 2011.⁶⁸ No entanto, este fármaco ainda não se encontra aprovado na prevenção de SRE em doentes com MM.

A dosagem aprovada de denosumab nestes doentes é uma administração sc única de 120 mg a cada 4 semanas.⁶⁸

Como resultado do seu mecanismo de acção único e específico, o denosumab encontra-se em investigação em doentes com doença óssea oncológica avançada e precoce de modo a prevenir a ocorrência de SRE.⁶³

4.2.1. Características

O denosumab é um anticorpo totalmente humano [imunoglobulina (Ig) isotipo G2, IgG2] com elevada afinidade e especificidade para o RANKL humano, mimetizando os efeitos da OPG, inibe a maturação, activação e função dos osteoclastos através da ligação ao RANKL, tendo como resultado final uma redução da taxa da reabsorção óssea.^{61,66,67}

Este anticorpo é produzido pela Amgen Inc. através da nova tecnologia XenoMouse®, na qual uma estirpe de rato é modificada para produzir uma ampla variedade de anticorpos humanos na ausência de anticorpos de rato.^{61,67}

4.2.2. Mecanismo de acção

O denosumab é um potente inibidor da reabsorção óssea osteoclástica.⁶⁷ Este fármaco apresenta uma elevada afinidade e especificidade para o RANKL humano. Ao ligar-se ao RANKL de um modo semelhante ao da OPG endógena, o denosumab impede a interacção do RANKL e RANK. Isto reduz a diferenciação, actividade e sobrevivência dos osteoclastos de modo a reduzir a reabsorção osteoclástica (Figura 21).⁶⁷

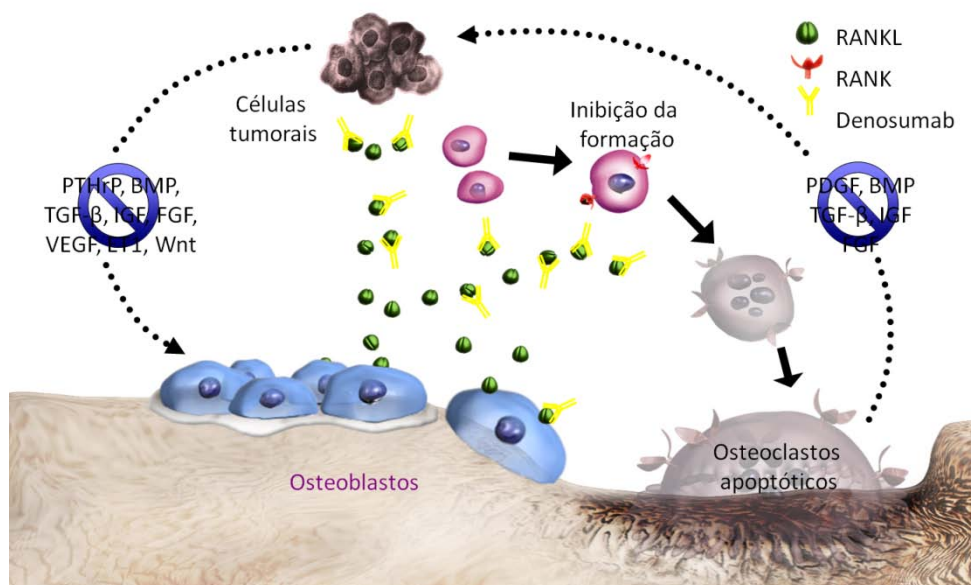


Figura 21: O denosumab pode interromper o “ciclo vicioso” da destruição óssea oncológica.⁶⁴

Abreviaturas: BMP, proteínas morfogénicas ósseas; ET1, endotelina-1; FGF, factores de crescimento dos fibroblastos; IGF, factor de crescimento semelhante à insulina; PDGF, factor de crescimento derivados das plaquetas; PTHrP, péptido relacionado com a paratiróide; RANK, Receptor activador do factor kB nuclear; RANKL, ligando do RANK; TGF-β, factor de crescimento transformante beta; VEGF, factor de crescimento vascular endotelial; Wnt, Wingless.

Tal como descrito atrás, o denosumab é uma imunoglobulina da subclasse IgG2, sendo este isótopo relativamente inactivo, promovendo funções efectoras. Foi demonstrada a

elevada afinidade da ligação do denosumab e OPG ao RANKL nas formas solúvel e ligado à membrana. Contudo, o denosumab apresenta diversas vantagens em relação à OPG-Fc ou Fc-OPG. Primeiro, em termos de selectividade, o denosumab não se liga ao ligando do TNF relacionado com a apoptose (TRAIL) ou a outros membros da família TNF, incluindo o TNF- α , TNF- β e o ligando do CD40, ao passo que a ligação ao TRAIL foi observada com a OPG recombinante. Em segundo lugar, devido à sua massa molecular o tempo de semi-vida do denosumab é prolongado em comparação com as moléculas Fc. Por último, os anticorpos neutralizantes contra a OPG-Fc podem apresentar efeitos neutralizantes tanto no fármaco como na OPG endógena, o que não é esperado com o denosumab. Até ao momento, ainda não foram identificados anticorpos neutralizantes anti-denosumab.⁶⁵

O mecanismo de acção do denosumab previamente descrito é diferente do dos BP, que se ligam ao mineral ósseo e provavelmente inibem a função dos osteoclastos ao serem absorvidos pelos mesmos nos locais de reabsorção óssea (Figura 22).⁶⁵

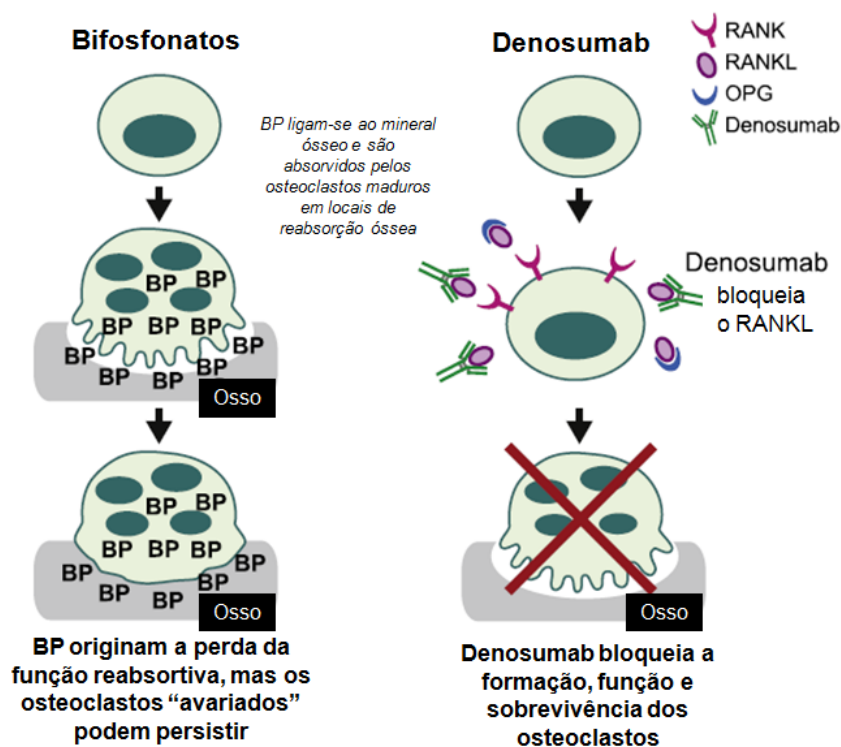


Figura 22: Inibição dos osteoclastos através dos bifosfonatos e denosumab.⁶⁵

Abreviaturas: BP, bifosfonatos; OPG, osteoprotegerina; RANK, Receptor activador do factor kB nuclear; RANKL, ligando do RANK.

4.2.3. Farmacocinética e metabolismo

Tal como observado com outros anticorpos monoclonais totalmente humanos a relação entre a farmacocinética e a dose do denosumab não é linear. A absorção sistémica do denosumab e de outros anticorpos administrados por via sc é efectuada o mais provavelmente pelo sistema linfático, com subsequente drenagem do fluído linfático para o sistema vascular. A biodisponibilidade, distribuição e eliminação do denosumab não estão bem definidas. Estudos efectuados com outros anticorpos monoclonais IgG terapêuticos administrados por via sc demonstraram uma biodisponibilidade típica entre os 50-100%, com uma distribuição que é aproximadamente igual ao volume plasmático dos indivíduos estudados e o catabolismo efectuado através do organismo. A eliminação é efectuada o mais provavelmente pelo sistema reticulo-endotelial, sendo modulada também possivelmente por numerosos factores relacionados com o hospedeiro. Devido ao seu elevado tamanho molecular apenas uma pequena quantidade, se é que alguma, de denosumab intacto é filtrado e excretado a nível renal.⁶⁷

Uma administração única de 1 ou 3 mg/kg de denosumab sc em doentes com cancro da mama metastático ou MM resultou em níveis plasmáticos detectáveis 1 hora após a administração da dose, um tempo de semi-vida médio de 33 dias e uma redução nos marcadores de reabsorção óssea após 1 dia e que se manteve durante pelo menos 84 dias.^{67,69}

A longa duração da actividade do denosumab, assim como os seus efeitos na inibição do recrutamento e actividade dos osteoclastos devem-se ao seu longo tempo de semi-vida. Os modelos pré-clínicos sugeriram que o atraso na recuperação dos osteoclastos após a inibição do RANKL se deve ao tempo necessário para a regeneração destas células a partir das células precursoras. Ao contrário dos BP o denosumab não é incorporado na matriz óssea, o que faz com que os seus efeitos sejam totalmente reversíveis após a sua eliminação e a ocorrência da regeneração dos osteoclastos (Tabela 30).⁶⁷ Uma outra diferença entre o denosumab e os BP é referente à sua distribuição pelo osso. Como o denosumab é um anticorpo, seria de esperar que apresentasse a capacidade de se distribuir pelo espaço extravascular. Não existe evidência sustentada da ligação do denosumab às superfícies ósseas, sugerindo que se trata principalmente de uma proteína solúvel que se encontra em circulação. Pelo contrário, alguns dos BP que são originalmente absorvidos pelas superfícies minerais ósseas ficam sepultados dentro do osso ao serem cobertos por osso que é sintetizado *de novo* no local original de reabsorção óssea. Em ensaios clínicos a longo prazo com BP, verificou-se um novo estado estável da remodelação óssea que foi alcançado 1-6 meses após o início do tratamento e que este nível reduzido de reabsorção óssea permaneceu constante desde

que mantido o tratamento. Isto sugere que os BP submersos no osso não afectam a reabsorção óssea desde que se assim se mantenham. Os tempos de semi-vida para a eliminação destes BP não são deste modo equivalentes aos tempos de semi-vida dos efeitos bioquímicos dos BP. A eliminação dos BP a partir do osso depende principalmente da remodelação e reabsorção. Após a libertação a partir do esqueleto, os BP são excretados por via renal. De facto, a excreção renal de pequenas quantidades de BP libertados a partir do esqueleto podem ser medidas ao longo de muitas semanas, meses e mesmo anos depois de parar o tratamento com BP. Isto significa que os BP estão presentes na circulação e disponíveis para serem reabsorvidos pelo osso por períodos prolongados. Esta reciclagem dos BP para as superfícies minerais ósseas foi proposta como a razão para a longa duração de acção do zoledronato em particular. Isto ajuda a explicar o porquê dos efeitos dos BP serem menos rapidamente reversíveis depois da paragem do tratamento em comparação com o denosumab.⁶⁵

Tabela 30: Principais diferenças entre os bifosfonatos e o denosumab.⁶⁵

Características	Bifosfonato	Denosumab
Química	Agente químico	Anticorpo monoclonal
Alvos	Absorção selectiva pela hidroxiapatite. Inibição da FPP sintetase (N-BP).	Ligação selectiva ao RANKL.
Distribuição	Superfície mineral óssea.	Circulação sanguínea e no fluido extracelular.
Principais células ósseas alvo	Osteoclastos maduros. Possíveis efeitos nos precursores dos osteoclastos e osteócitos.	Precusores dos osteoclastos e osteoclastos maduros.
Mecanismo de acção	Inibição da função reabsortiva e sobrevivência dos osteoclastos ao perturbarem as vias de sinalização intracelulares. Osteoclastos disfuncionais podem persistir.	Impede a formação, activação e sobrevivência dos osteoclastos. Esgota os osteoclastos.
Via de administração	iv ou oral (dependendo do BP).	sc.
Duração de acção e reversibilidade do efeito após paragem do tratamento	Depende do BP e duração do tratamento. Início de acção lento.	Totalmente reversível e início de acção relativamente rápido.
Contra-indicações	Gravidez, doença renal grave, problemas esofágicos que atrasem o esvaziamento esofágico (formulações em comprimidos), incapacidade de levantar-se ou permanecer sentado em posição vertical (30-60 minutos, formulações em comprimidos), hipocalcémia e hipersensibilidade a qualquer componente.	Gravidez, hipocalcémia, hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Abreviaturas: BP, bifosfonatos; FPP, farnesil pirofosfato; iv, endovenoso; N-BP, bifosfonato nitrogenados; RANKL, ligando do receptor activador do factor kB nuclear; sc, subcutâneo.

5. MARCADORES BIOQUÍMICOS DA REMODELAÇÃO ÓSSEA

Os produtos da formação e reabsorção óssea que são libertados para o sangue podem ser medidos no sangue e/ou na urina e utilizados para avaliar a remodelação óssea. Os marcadores actualmente utilizados estão descritos na Tabela 31.^{70,71}

Tabela 31: Marcadores bioquímicos da formação e reabsorção óssea.^{70,71}

Marcadores de reabsorção óssea	Marcadores de formação óssea
- Desoxipiridinolina (Dpd; u/p); - Piridinolina (Pyd; u/p); - N-telopéptido das ligações cruzadas de colagénio (NTx; u/p); - C-telopéptido das ligações cruzadas de colagénio (CTX; u/p); - Fosfatase ácida resistente ao tartarato tipo 5 (TRAP5; p); - Excreção urinária de cálcio; - Hidroxiprolina urinária.	- Osteocalcina (OC; p); - Fosfatase alcalina específica do osso (BSAP; p); - Propéptido aminoterminal do pró-colagénio tipo 1 (P1NP; p); - Propéptido carboxiterminal do pró-colagénio tipo 1 (P1CP; p).

Abreviaturas: p, plasma; u, urina.

As determinações dos biomarcadores para além de não serem invasivas, são baratas e repetíveis.⁷⁰ A maioria dos marcadores apresenta uma considerável variabilidade biológica e de determinação, embora estas possam ser diminuídas pela utilização de amostras em jejum e mantendo a hora da recolha do sangue em doentes individuais de modo a evitar alterações devido às variações circadianas. A utilização de amostras plasmáticas, em vez de amostras de urina também diminui estas variabilidades uma vez que as últimas necessitam de uma correcção para a excreção da creatinina, introduzindo deste modo outra possível fonte de erro. Ocorrem também variações nos marcadores nalgumas situações, como por exemplo, a osteocalcina plasmática está reduzida numa extensão muito superior em relação à fosfatase alcalina específica do osso (BSPA) nos indivíduos tratados com glucocorticóides e o propéptido aminoterminal do pró-colagénio tipo 1 (P1NP) parece ser um marcador de formação óssea aumentada mais sensível do que outros marcadores em indivíduos tratados com péptidos da PTH. Por último, ocorrem níveis elevados de marcadores bioquímicos com fracturas e durante o processo de cicatrização da fractura, podendo desde modo nesta situação não reflectir a remodelação óssea noutras partes do esqueleto.⁷¹

A avaliação da eficácia do tratamento das metástases ósseas é dificultada pela incapacidade de determinar com precisão a resposta da doença dentro de um intervalo de tempo clinicamente desejável.⁷⁰

No contexto das metástases ósseas, a maioria dos biomarcadores foi estudada para avaliar a resposta à terapêutica, mas os resultados têm sido variáveis. A BSPA demonstrou ser pouco distintiva nos doentes com cancro da mama, entre os que apresentavam metástases ósseas e os que não as apresentavam. Em doentes com

diversos tumores sólidos o tratamento com BP originou uma redução nos níveis de osteocalcina e tanto um aumento como uma redução na BSPA. Os marcadores desoxipiridinolina (Dpd) e piridinolina (Pyd) podem ser utilizados para prever a incidência de SRE com moderada sensibilidade, podendo também ser úteis na avaliação da resposta à terapêutica com BP.⁷⁰ A fosfatase ácida resistente ao tartarato tipo 5b (TRAP5b) é uma enzima lisossomal produzida pelos osteoclastos que pode ser determinada no plasma. A sua utilidade como biomarcador da remodelação óssea ainda está a ser avaliada.⁷¹

Dados recentes sugerem que a taxa de reabsorção óssea é um forte marcador preditivo de SRE.²⁰ Um dos marcadores mais bem estudados é o N-telopéptido do colagénio tipo I (NTx) que é detectado em níveis elevados no soro e urina de doentes com lesões osteolíticas e osteoblásticas. Análises exploratórias demonstraram associação entre níveis elevados de NTx e o aumento do risco de SRE e morte em doentes com metástases ósseas de tumores sólidos que não estejam a efectuar tratamento com terapêuticas dirigidas ao osso.¹¹ Os doentes com um aumento do NTx ≥ 100 nmol/mmol de creatinina apresentam uma probabilidade muito superior de desenvolver um SRE. Adicionalmente, os níveis elevados de NTx prevêm um tempo mais curto até aparecimento de primeiro SRE, progressão da doença e pior sobrevivência, indicando uma necessidade urgente de intervenção com um antirreabsortivo e alteração do tratamento sistémico de base.²⁰

Os marcadores bioquímicos da reabsorção óssea podem ajudar na identificação dos doentes que irão continuar a beneficiar do tratamento com BP, particularmente porque elevadas taxas de reabsorção óssea parecem ser um dos factores de resistência ao tratamento com estes fármacos. Os marcadores ósseos como o NTx e C-telopéptido das ligações cruzadas de colagénio (CTx) demonstraram também serem eficazes na avaliação da gravidade e extensão das metástases ósseas e da resposta aos BP em termos de SRE e dor óssea. Actualmente, a ASCO não recomenda a utilização dos marcadores ósseos para a avaliação do tratamento individual dos doentes. Contudo, dependendo do número crescente de estudos que avaliam o seu valor na previsão do prognóstico da doença e eficácia dos BP, poderá existir brevemente evidência para a utilização de marcadores ósseos na clínica de modo a individualizar e otimizar os esquemas terapêuticos. Para além da intensificação do tratamento quando o número/gravidade das lesões ósseas e níveis de remodelação óssea aumentam, a supressão dos marcadores abaixo dos níveis normais num doente cuja doença óssea está bem controlada pode justificar a descontinuação temporária do tratamento ou mudança para uma administração intermitente (p.e., uma perfusão a cada 3 meses).⁶⁸

Análises retrospectivas da base de dados de estudos de fase III do zoledronato em doentes com metástases ósseas demonstraram que a normalização dos níveis de NTx durante o tratamento em doentes com NTx elevado no início do estudo está associada a uma melhoria na OS e diminuição do risco de SRE *versus* NTx permanentemente elevado. Ou seja, o tratamento eficaz das metástases ósseas para limitar a remodelação óssea patológica pode potencialmente melhorar o prognóstico de doentes com doença óssea maligna e taxas elevadas de osteólise no início do tratamento.¹¹

Os BP melhoram significativamente o tratamento paliativo dos doentes com cancro metastático ósseo e durante o seu desenvolvimento clínico os marcadores bioquímicos têm sido utilizados principalmente para seleccionar a dose dos mesmos. É provável que o tratamento com BP possa ser potencialmente melhorado através da redução da dose ou individualização do tratamento. Estudos recentes demonstraram uma relação entre a normalização dos marcadores da remodelação óssea e os resultados clínicos, estando a decorrer ensaios clínicos prospectivos a investigar os potenciais usos destas relações. Estes marcadores poderão desempenhar um papel importante na optimização dos tratamentos.⁷²

Ainda existem questões por esclarecer acerca da sensibilidade e especificidade destes marcadores. Não se sabe em que medida os marcadores têm de ser reduzidos com o tratamento efectuado de modo a correlacionarem-se fortemente com o alcançar de benefício clínico. Deste modo, não é claro se os clínicos devem ter como objectivo primário a normalização do NTx, reduzi-lo até determinado valor ou simplesmente estabilizar os níveis iniciais, com o propósito de melhorar o prognóstico dos doentes (SRE mínimos e/ou melhoria na dor óssea e qualidade de vida).⁷⁰

De modo semelhante ao seu papel no desenvolvimento dos BP, o papel dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea no desenvolvimento de novos fármacos ainda está limitado a estudos de determinação de dose e a relação com os resultados clínicos permanece por investigar em fármacos com novos mecanismos de acção.⁷⁰

6. RECOMENDAÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DE AGENTES MODIFICADORES ÓSSEOS NA PRÁTICA CLÍNICA

A ASCO publicou em Março de 2011 a actualização das recomendações acerca do papel dos agentes modificadores ósseos (BMA) no cancro da mama metastático na prática clínica. A actualização das recomendações de 2003 referentes aos BP foi realizada devido ao reconhecimento do aparecimento de novos tipos de agentes, incluindo os inibidores dos osteoclastos, como é o caso do denosumab, e de outros que possam vir a estar disponíveis no futuro, alterando assim a denominação para BMA.⁷³

As principais recomendações para a utilização de BMA são as seguintes:

- Os BMA são recomendados em doentes com cancro da mama metastático e evidência de destruição óssea, não existindo evidência suficiente para recomendar um BMA em relação a outro.
- Em doentes com ClCr > 60 ml/min não é necessário alterações na dose, tempo de perfusão ou intervalo de administração de dose. Deve realizar-se a monitorização da função renal em cada dose de BP iv.
- Em doentes com ClCr < 30 ml/min ou em diálise que podem efectuar tratamento com denosumab deverá ser efectuada uma monitorização da hipocalcémia.
- Todos os doentes deverão efectuar um exame dentário e preventivo antes de iniciar um BMA.
- Uma vez iniciados os BMA, estes devem ser continuados até que se verifique um declínio substancial (julgamento clínico) no *performance status* global do doente.
- São recomendados 120 mg de denosumab sc a cada 4 semanas; 90 mg de pamidronato iv (administrado em pelo menos 2 horas) a cada 3-4 semanas ou 4 mg de zoledronato iv (administrado em pelo menos 15 minutos) a cada 3-4 semanas.
- De acordo com as recomendações todos os agentes (denosumab, pamidronato, zoledronato e ibandronato) reduzem os SRE, o tempo até SRE e a SMPR.
- No início da dor óssea oncológica iniciar tratamento convencional da dor e iniciar BMA.
- A utilização de marcadores bioquímicos para monitorizar os BMA não é recomendada na prática clínica.⁷³

De acordo com a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) os tratamentos dirigidos à actividade osteoclástica são benéficos em doentes com cancro da mama com metástases ósseas de modo a prevenir os SRE. O denosumab, pamidronato ou zoledronato (todos administrados com suplementação de cálcio e vitamina D) devem ser administrados em adição à quimioterapia ou tratamento endócrino caso se verifique a presença de metástases ósseas, uma sobrevivência esperada de pelo menos 3 meses e função renal adequada. Os doentes deverão efectuar como medida de prevenção um exame dentário antes do início destas terapêuticas. O esquema óptimo e a duração do tratamento com estes três fármacos são desconhecidos.⁷⁴

A European Association of Urology (EAU) publicou em Janeiro de 2011 as recomendações referentes ao tratamento do cancro da próstata avançado, em recidiva e resistente à ablação hormonal. De acordo com estas recomendações tanto o zoledronato como o denosumab podem ser utilizados em homens com cancro da próstata resistente à ablação hormonal e metástases ósseas na prevenção das complicações esqueléticas.

De salientar, que o denosumab apesar de já estar aprovado pela FDA nesta indicação, ainda se encontra a aguardar pela aprovação na Europa.⁷⁵

Nos mesmos doentes a NCCN recomenda o tratamento com zoledronato a cada 3-4 semanas de modo a prevenir SRE. Referem também que actualmente mais nenhum BP é considerado eficaz na prevenção de SRE nestes doentes. O zoledronato deverá ser iniciado numa dose reduzida em doentes com função renal diminuída (ClCr estimada 30-60 ml/min), sendo que o tratamento não é aconselhável em doentes com uma ClCr < 30 ml/min. A duração óptima do tratamento com zoledronato não se encontra definida. O zoledronato e outros BP estão associados a um risco aumentado de ocorrência de ONJ. A maioria dos doentes, mas não todos, que desenvolvem ONJ apresentam problemas dentários pré-existent. Recomenda-se higiene oral, uma avaliação oral no início do tratamento para avaliar os indivíduos de risco elevado e o evitar cirurgias dentárias invasivas durante o tratamento.⁷⁶ Actualmente, estão a decorrer ensaios clínicos que pretendem definir o potencial papel do zoledronato em homens com cancro da próstata recém-diagnosticado e metástases ósseas. Nenhum BP demonstrou prevenir as metástases ósseas.⁷⁶

De acordo com a ASCO nos doentes com MM e destruição lítica óssea ou fracturas por compressão espinal devido a osteopénia é recomendado o tratamento com 90 mg de pamidronato iv (administrado em pelo menos 2 horas) ou 4 mg de zoledronato iv (administrado em pelo menos 15 minutos). O clodronato iv ou oral é um BP alternativo aprovado em diversos países excepto nos Estados Unidos. Os BP não são recomendados em doentes com plasmacitoma solitário ou mieloma indolente. O zoledronato e pamidronato apresentam recomendações de dose nos doentes com insuficiência renal pré-existente, sendo que o zoledronato não é recomendado nos doentes com doença renal crónica. Sugere-se que o tratamento com BP deva ser mantido durante um período de 2 anos, altura em que os clínicos deverão considerar a descontinuação nos doentes com doença respondedora ou estável. A utilização de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo para monitorizar o tratamento com BP na prática clínica não é recomendada.⁷⁷ A administração de pamidronato ou zoledronato é recomendada nos doentes com dor resultante da doença osteolítica e como tratamento adjuvante nos doentes a efectuar tratamento com radioterapia, analgésicos ou intervenções cirúrgicas para estabilizar as fracturas ou fracturas iminentes.⁷⁷

Por seu lado, a NCCN recomenda a utilização de BP (pamidronato ou zoledronato) como tratamento adjuvante em doentes com MM e doença óssea documentada, incluindo osteopenia. Deverá ser realizada uma monitorização para a ocorrência de insuficiência renal e ONJ.⁷⁸

II. OBJECTIVO

Este trabalho tem como objectivo global a realização de uma revisão sistemática da literatura publicada que enquadre o denosumab na terapêutica actual da doença óssea metastática, com especial ênfase na comparação deste com os bifosfonatos endovenosos. Para tal, definiram-se os seguintes objectivos específicos:

1. Descrição dos principais dados de eficácia e segurança do denosumab no tratamento da doença óssea metastática em doentes com cancro da mama.
2. Descrição dos principais dados de eficácia e segurança do denosumab no tratamento da doença óssea metastática em doentes com cancro da próstata.
3. Descrição dos principais dados de eficácia e segurança do denosumab no tratamento da doença óssea metastática em doentes com outros tumores sólidos e MM.
4. Descrição dos principais dados de eficácia e segurança do denosumab no tratamento das lesões osteolíticas em doentes com MM.
5. Análise global dos dados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos de fase III do denosumab em doentes com doença óssea metastática.
6. Análise dos potenciais efeitos anti-tumorais do denosumab em doentes com doença óssea metastática.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a avaliação da evidência disponível acerca do tema proposto foi efectuada uma pesquisa bibliográfica sistemática (base de dados) da literatura publicada em Inglês, de Janeiro de 2006 e Abril 2011, através da *Medline* e *The Cochrane Library*. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: denosumab, metástases ósseas, oncologia, cancro da mama, cancro da próstata e MM. Foram incluídos os ensaios clínicos do denosumab realizados em doentes com tumores sólidos (cancro da mama, cancro da próstata e tumores sólidos) e MM que contemplassem variáveis de eficácia (eventos relacionados com o esqueleto e dados de sobrevivência) e de segurança. Foram excluídos os ensaios clínicos do denosumab referentes à perda óssea induzida pela quimioterapia nos doentes com cancro da mama e da próstata.

Adicionalmente, foi efectuada uma pesquisa bibliográfica manual referente ao período entre Janeiro de 2010 e Abril de 2011 que contemplou os *abstracts* apresentados nos principais congressos internacionais de oncologia [*San António Breast Cancer Symposium* (SABCS), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *European Society of Medical Oncology* (ESMO)] e comunicados à imprensa (informação cedida pela Amgen Inc.). Na selecção das publicações de interesse foram utilizadas as mesmas palavras-chave e utilizados os mesmos critérios de inclusão e exclusão do que na pesquisa anterior. Tanto os *abstracts* como os comunicados à imprensa foram seleccionados com base na informação complementar à apresentada na pesquisa das bases de dados.

As variáveis avaliadas que foram contempladas em ambas as pesquisas e que se pretendem descrever e analisar foram as variáveis de eficácia (principalmente, os eventos relacionados com o esqueleto e sobrevivência) e de segurança.

Com esta bibliografia, efectuou-se a síntese e esquematização do conhecimento actual nesta área, tendo como resultado o presente trabalho.

IV. RESULTADOS

De um total de 113 publicações identificadas, pela sua adequação ao objectivo proposto foram seleccionadas 13 (Figura 23 e 24, Tabela 32).

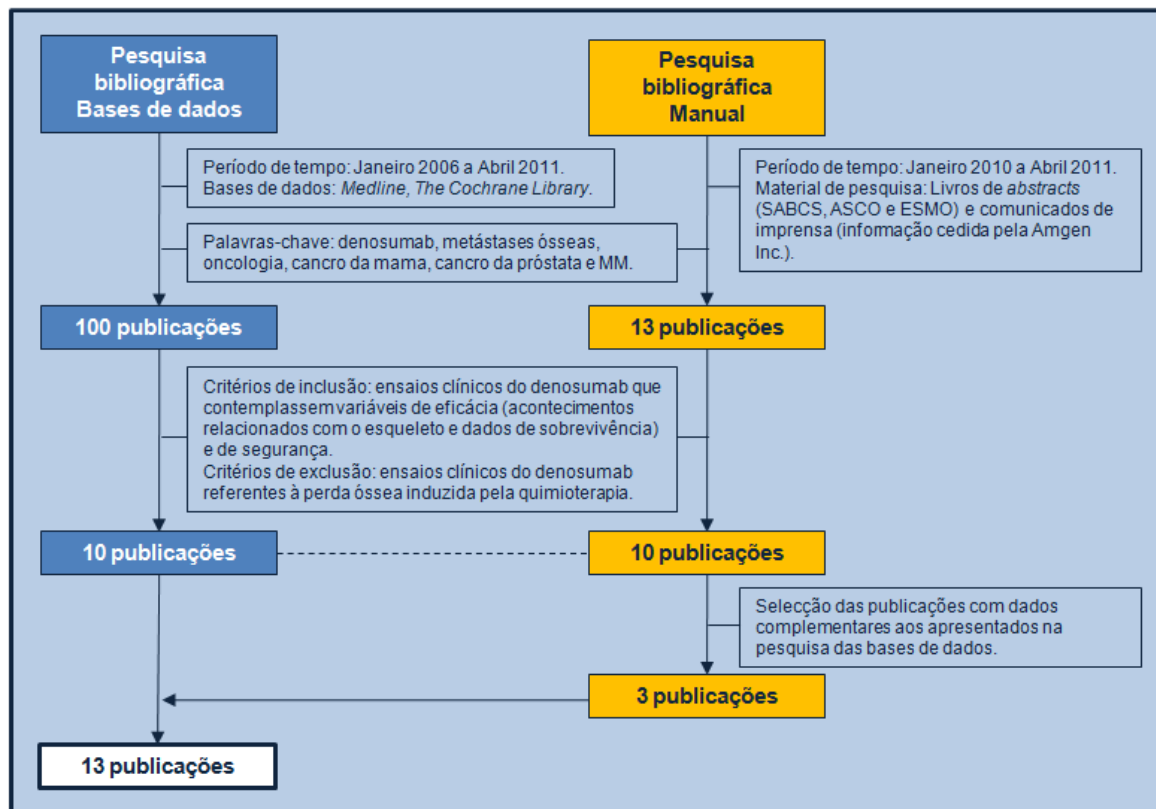


Figura 23: Fluxograma referente à metodologia utilizada na selecção das publicações.

Abreviaturas: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ESMO, European Society of Medical Oncology; MM, mieloma múltiplo; SABCS, San António Breast Cancer Symposium.

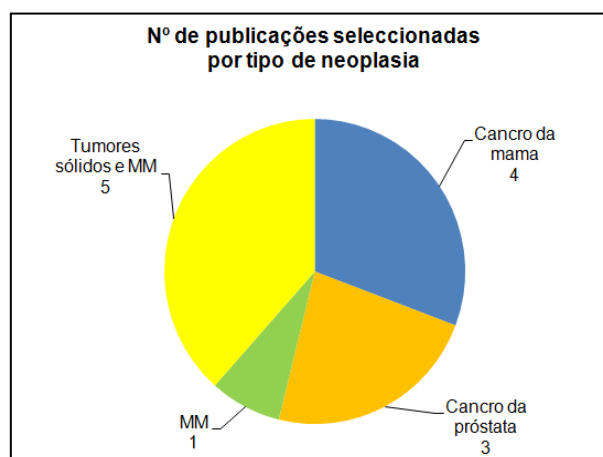


Figura 24: Número de publicações seleccionadas por tipo de neoplasia.

Tabela 32: Publicações seleccionadas por tipo de neoplasia, os respectivos títulos e a fase dos ensaios clínicos.

Publicação	Título da publicação	Fase do ensaio clínico
Cancro da mama		
Lipton 2007 ⁷⁹ (20040113)	<i>Randomized Active-Controlled Phase II Study of Denosumab Efficacy and Safety in Patients With Breast Cancer-Related Bone Metastases</i>	Fase II
Lipton 2008 ⁸⁰ (20040113)	<i>Extended Efficacy and Safety of Denosumab in Breast Cancer Patients with Bone Metastases Not Receiving Prior Bisphosphonate Therapy</i>	Fase II
Campbell-Baird 2010 ⁸¹ (20040113)	<i>Incidence of Acute Phase Adverse Events Following Denosumab or Intravenous Bisphosphonates: Results From a Randomized, Controlled Phase II Study in Patients With Breast Cancer and Bone Metastases</i>	Fase II
Stopeck 2010 ⁸² (20050136)	<i>Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study</i>	Fase III
Cancro da próstata		
Fizazi 2009 ⁸³ (20040144)	<i>Denosumab Treatment of Prostate Cancer With Bone Metastases and Increased Urine N-Telopeptide Levels After Therapy With Intravenous Bisphosphonates: Results of a Randomized Phase II Trial</i>	Fase II
Amgen Press release 2010 ⁸⁴ (20050147)	<i>Denosumab Significantly Improved Bone Metastasis-Free Survival in Men with Prostate Cancer. Pivotal Phase III 147 Study Meets Primary Endpoint - First Bone-Targeted Therapy to Delay the Onset of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer</i>	Fase III
Fizazi 2011 ⁸⁵ (20040113)	<i>Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study</i>	Fase III
Tumores sólidos e mieloma múltiplo		
Fizazi 2009 ⁸⁶ (20040144)	<i>Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients with Bone Metastases from Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms after Intravenous Bisphosphonates</i>	Fase II
Body 2010 ⁸⁷ (20040113, 20040144)	<i>Effects of Denosumab in Patients with Bone Metastases With and Without Previous Bisphosphonate Exposure</i>	Fase II
Henry 2011 ⁸⁸ (20040244)	<i>Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma</i>	Fase III
Lipton 2010 ⁸⁹ Abstract ASCO (20050136, 20050244)	<i>A Meta-analysis of Results from Two Randomized, Double-blind Studies of Denosumab Versus Zoledronic Acid (za) for Treatment of Bone Metastases</i>	Fase III
Lipton 2010 ⁹⁰ Abstract ECCO/ESMO (20050136, 20050103, 20050244)	<i>Comparison of Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Advanced Cancer Patients: An Integrated Analysis of 3 Pivotal Trials</i>	Fase III
Mieloma múltiplo		
Vij 2009 ⁹¹ (20050134)	<i>An Open-label, Phase 2 Trial of Denosumab in the Treatment of Relapsed or Plateau-phase Multiple Myeloma.</i>	Fase II

1. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com cancro da mama

Dos 13 estudos seleccionados para a presente revisão sistemática,⁷⁹⁻⁹¹ 4 foram efectuados apenas em cancro da mama (Figura 23 e 24, Tabela 32).⁷⁹⁻⁸² As principais características destes estudos estão descritas nas Tabelas 33 (desenho do estudo, grupos de tratamento, número de doentes, população e objectivo do estudo) e 34 (objectivos e resultados de segurança e eficácia e conclusões).

Estudo 20040113

O ensaio clínico 20040113 de fase II avaliou a eficácia e segurança de 5 regimes posológicos de denosumab em comparação com BP iv (pamidronato, zoledronato ou ibandronato), em 255 doentes com cancro da mama, metástases ósseas e sem

tratamento prévio com BP iv. Este estudo tinha como objectivo (*endpoint*) primário a variação percentual mediana dos níveis de uNTx do início do estudo (*baseline*) à semana 13 e como um dos objectivos (*endpoints*) adicionais de eficácia a percentagem de doentes que apresentasse um SRE durante o estudo.^{79,80}

Lipton *et al* (2007), publicaram os dados da análise intermédia referente a 13 semanas de tratamento. Nesta análise, os autores referem que o denosumab pode suprimir os marcadores de reabsorção óssea (uNTx) a um nível semelhante ao previamente reportando pelos BP iv nesta população de doentes. O tempo até primeiro SRE no estudo foi aparentemente semelhante para os doentes nos coortes do denosumab e BP iv. Em termos de segurança, verificaram-se com o denosumab poucas reacções no local da injeção, mas não casos de síndromes semelhantes à gripe. De um modo global, os resultados de segurança são consistentes com um perfil de efeitos adversos de uma população de doentes com cancro avançado a efectuar tratamento antitumoral. A incidência de efeitos adversos foi semelhante nos coortes do denosumab e BP iv.⁷⁹

Com base nestes dados, foi seleccionada a dose de 120 mg a cada 4 semanas para os ensaios clínicos de fase III do denosumab.⁷⁹

Lipton *et al* (2008), publicaram os resultados finais do estudo 20040113 que foram consistentes com os resultados de eficácia e segurança da análise intermédia. De salientar, a supressão de outros marcadores de reabsorção óssea, nomeadamente o CTx, a BSPA e a osteocalcina. Também de modo semelhante à análise intermédia, o tempo até primeiro SRE em estudo foi semelhante nos doentes dos coortes do denosumab e BP iv, sugerindo que o denosumab pode também reduzir a incidência de SRE. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento. Os doentes em denosumab notificaram menos efeitos adversos semelhantes à síndrome gripal e menos reacções de fase aguda do que os doentes em BP iv.⁸⁰

Lipton *et al* (2007) e Lipton *et al* (2008), concluíram que o denosumab poderá ser semelhante aos BP na supressão da remodelação óssea e na redução do risco de SRE.^{45,79,80}

Ainda em relação ao estudo 20040113, Campbell-Baird *et al* analisaram extensivamente os dados de segurança e tolerabilidade do denosumab e BP iv descritos pelas duas análises previamente mencionadas e relataram a incidência e padrões de efeitos adversos de fase aguda (pirexia, dor óssea, calafrios, artralgias, mialgias e rubor). Uma menor percentagem de doentes em denosumab apresentou casos de síndrome semelhante à gripe (p.e., pirexia e calafrios) ou outros efeitos adversos de fase aguda nos primeiros três dias após o tratamento em comparação com os BP iv (8% *versus* 33%, $p=0,0001$). Esta diferença manteve-se mesmo depois de 4 semanas de tratamento, altura em que quase metade dos doentes em BP iv apresentava reacções de fase aguda (26%

versus 49%, $p=0,0059$, respectivamente).⁸¹ Os autores concluíram que o denosumab foi geralmente bem tolerado neste estudo, com significativamente menos efeitos adversos de fase aguda do que os BP iv.⁸¹

Estudo 20050136

O ensaio clínico 20050136 de fase III (Stopeck *et al*) avaliou o denosumab em comparação com o zoledronato, ambos administrados mensalmente, no atraso ou prevenção de SRE em 2046 doentes com cancro da mama, metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv. O tempo até primeiro SRE constituiu o objectivo (*endpoint*) primário testado para não inferioridade. Caso este teste demonstrasse a não inferioridade o mesmo *outcome* era testado mais exaustivamente para superioridade como objectivo (*endpoint*) secundário juntamente com o tempo até primeiro e subsequente SRE (eventos múltiplos) no estudo. Este estudo demonstrou a superioridade da administração de 120 mg de denosumab sc *versus* 4 mg de zoledronato iv no atraso ou prevenção de SRE na população de doentes estudada. O denosumab reduziu significativamente o risco do primeiro SRE no estudo e subsequente SRE em comparação com o zoledronato. Esta melhoria na eficácia com o denosumab foi verificada logo a partir dos 6 meses, com as diferenças absolutas entre os dois tratamentos a continuarem a aumentar ao longo do estudo.⁸²

Apesar dos ajustes de dose do zoledronato efectuados de acordo com o seu Resumo das Características do Medicamento a incidência de efeitos adversos potencialmente relacionados com a toxicidade renal e as reduções na ClCr foram menos frequentemente observadas no grupo dos doentes em denosumab.⁸² As reacções de fase aguda (sintomas semelhantes à gripe) ocorreram quase 3 vezes mais frequentemente com o zoledronato do que com o denosumab.⁸² A hipocalcémia, um conhecido efeito adverso dos fármacos que reduzem a reabsorção óssea, ocorreu mais frequentemente com o denosumab. Ambos os grupos apresentaram um pequeno e semelhante número de doentes que desenvolveram ONJ ao longo do estudo.⁸²

Os autores concluíram que o denosumab foi superior ao zoledronato no atraso ou prevenção de SRE e foi geralmente bem tolerado.⁸²

2. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com cancro da próstata

Dos 13 estudos seleccionados para a presente revisão sistemática,⁷⁹⁻⁹¹ 3 foram efectuados apenas em cancro da próstata (Figura 23 e 24, Tabela 32).⁸³⁻⁸⁵ As principais características destes estudos estão descritas nas Tabelas 33 (desenho do estudo,

grupos de tratamento, número de doentes, população e objectivo do estudo) e 34 (objectivos e resultados de segurança e eficácia e conclusões).

Estudo 20040144

Fizazi *et al*, publicaram os resultados de um subgrupo de 50 doentes com cancro da próstata, metástases ósseas, tratamento prévio com BP iv e provenientes de um estudo de Fase II com uma população mais abrangente (tumores sólidos e MM). Estes doentes foram aleatorizados para denosumab e BP iv (pamidronato ou zoledronato).⁸³

O denosumab induziu uma supressão rápida e sustentada da reabsorção óssea durante o estudo, independentemente dos níveis basais de NTx. A incidência de SRE no subgrupo do cancro da próstata foi mais baixa no grupo de doentes em denosumab (3%) em comparação com o grupo em BP iv (19%), embora a pequena amostra de doentes não permita uma comparação estatística.⁸³

O perfil de eventos adversos foi semelhante em ambos os grupos, sendo que o denosumab de um modo geral pareceu ser bem tolerado.⁸³

Nesta população foram aleatorizados para o grupo do denosumab mais doentes com um ECOG de 2 e um uNTx mediano mais elevado no início do estudo do que os aleatorizados para o grupo dos BP iv.⁸³

Os autores concluíram que nos doentes com metástases ósseas relacionadas com cancro da próstata e uNTx elevado apesar do tratamento com BP iv o denosumab normalizou os níveis de uNTx e reduziu a incidência de SRE.⁸³

Estudo 20050147

A Amgen apresentou num comunicado à imprensa em Dezembro de 2010 os principais resultados do estudo de Fase III 20050147 realizado em 1432 doentes com cancro da próstata, sem metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv, que foram aleatorizados para denosumab ou placebo. Todos os doentes apresentavam um risco aumentado de desenvolverem novas fracturas (tempo de duplicação do PSA ≤ 10 meses ou PSA ≥ 18 ng/dl).³¹ Este estudo demonstrou que o denosumab melhorou significativamente a sobrevivência livre de metástases ósseas mediana em 4,2 meses em comparação com o placebo (objectivo primário) e melhorou também significativamente o tempo até ocorrência de primeira metástase óssea (objectivo secundário).⁸⁴

Estudo 20050113

Fizazi *et al*, publicaram já em 2011 os resultados do estudo de fase III 20050113 efectuado em 1904 homens com cancro da próstata resistente à ablação hormonal, com metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv, que foram aleatorizados para denosumab e zoledronato como tratamento convencional. O tempo até primeiro SRE constituiu o objectivo (*endpoint*) primário testado para não inferioridade. Caso este teste demonstrasse a não inferioridade o mesmo *outcome* era testado mais exaustivamente para superioridade como objectivo secundário juntamente com o tempo até primeiro e subsequente SRE (eventos múltiplos) no estudo. Neste estudo foi demonstrada a superioridade do denosumab em relação ao zoledronato, no atraso ou prevenção dos SRE na população de doentes estudada.⁸⁵ O denosumab providenciou também melhorias significativas no tempo até primeiro e subsequente SRE relacionado em comparação com o zoledronato.⁸⁵ Os doentes tratados com denosumab apresentaram uma maior supressão do uNTx e BSPA, em paralelo com a redução dos SRE.⁸⁵ Em ambos os grupos a sobrevivência global foi de cerca de 20 meses e a progressão da doença reportada pelos investigadores foi também semelhante entre os grupos de tratamento.⁸⁵ Verificaram-se alterações no cálcio mais frequentemente com o denosumab em comparação com o zoledronato. A hipocalcémia ocorreu na generalidade nos primeiros 6 meses de tratamento (denosumab: 68%, zoledronato: 56%), sendo a maioria dos eventos assintomáticos.⁸⁵ A ONJ ocorreu raramente em ambos os grupos de tratamento e esteve normalmente associada a factores de risco previamente reportados, como a extracção dentária.⁸⁵

3. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com tumores sólidos e mieloma múltiplo

Dos 13 estudos seleccionados para a presente revisão sistemática,⁷⁹⁻⁹¹ 5 foram efectuados em tumores sólidos e MM (Figura 23 e 24, Tabela 32).⁸⁶⁻⁹⁰ As principais características destes estudos estão descritas nas Tabelas 33 (desenho do estudo, grupos de tratamento, número de doentes, população e objectivo do estudo) e 34 (objectivos e resultados de segurança e eficácia e conclusões).

Estudo 20040144

Fizazi *et al*, publicaram em 2009 os dados do estudo de fase II 20040144 realizado em 111 doentes com tumores sólidos (excepto cancro do pulmão) ou MM, com lesões

ósseas e níveis de uNTx elevados apesar do tratamento com BP iv, que foram aleatorizados para denosumab ou BP iv (pamidronato ou zoledronato).⁸⁶

Os tipos de neoplasias mais frequentes foram o cancro da próstata (44 a 46% em cada grupo de tratamento) e o cancro da mama (39 a 43% em cada grupo de tratamento), sendo que o MM representou 5 a 11% dos doentes em cada braço do estudo.⁸⁶

Neste estudo, o denosumab resultou numa maior supressão do uNTx em comparação com os BP iv contínuos, como evidenciado pela maior proporção de doentes com uNTx abaixo dos 50. O efeito do denosumab foi rápido, mantido e aparentemente consistente, independentemente dos níveis de uNTx no *screening* ou do tipo de tumor. A incidência dos SRE foi de 6% no grupo do denosumab *versus* 17% no dos BP iv.⁸⁶ O denosumab resultou numa supressão 2,5 vezes superior do biomarcador dos osteoclastos TRAP-5b em comparação com os BP iv.⁸⁶ Com a dose de denosumab administrada a cada 4 semanas, uma maior proporção de doentes alcançou uma supressão mantida dos marcadores de reabsorção óssea. Estes dados suportam a utilização de um regime de administração a cada 4 semanas nos estudos de fase III.⁸⁶

O perfil de segurança do denosumab foi consistente com uma população oncológica a efectuar tratamento antitumoral. A frequência e tipo de efeitos adversos foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento. Verificaram-se diminuições transitórias dos níveis de cálcio após a administração do denosumab.⁸⁶

Estes resultados demonstram que o denosumab normalizou o uNTx mais frequentemente do que os BP iv contínuos em doentes com metástases ósseas com uNTx elevado apesar do tratamento com BP iv.⁸⁶

Estudos 20040113 e 20040144

Body *et al*, publicaram em 2010 os resultados conjuntos de dois estudos de fase II (20040113 e 20040144), previamente descritos, de modo a comparar a eficácia e segurança do denosumab na redução da remodelação óssea em 366 doentes com lesões ósseas associadas a vários tipos de tumores sólidos ou MM.⁸⁷

Os tipos de neoplasias mais frequentes foram o cancro da mama (82%) e o cancro da próstata (25%), sendo que o MM representou 4% dos doentes em estudo.⁸⁷

Neste estudo, o denosumab reduziu os níveis de uNTx e de outros marcadores da remodelação óssea de modo consistente e independente do tipo de tumor. Nos doentes com níveis elevados de uNTx apesar do tratamento com BP iv o denosumab reduziu rapidamente os níveis de uNTx e de outros marcadores da remodelação óssea, enquanto que a continuação do tratamento com BP iv conduziu apenas a uma menor redução progressiva nos níveis de uNTx.⁸⁷

Entre os doentes sem tratamento prévio com BP a incidência de SRE foi reduzida de modo semelhante depois do tratamento com denosumab e BP iv. Entre os doentes com exposição prévia ao tratamento com BP iv a incidência de SRE foi mais baixa nos doentes em denosumab *versus* BP iv.⁸⁷

As taxas ou tipos de eventos adversos, mortes e eventos adversos graves pareceram ser semelhantes entre os grupos de ambos os estudos, não se verificando efeitos adversos relacionados com a conversão de BP para denosumab.⁸⁷

Os autores concluíram que o denosumab foi bem tolerado, suprimindo os marcadores de reabsorção óssea independentemente do tratamento anterior com BP iv, mesmo nos doentes com uma baixa resposta aos mesmos.⁸⁷

Estudo 20040244

Henry *et al*, publicaram já em 2011 os resultados do estudo de fase III 20040244 realizado em 1776 doentes com tumores sólidos (excepto cancro da mama e cancro da próstata) e metástases ósseas ou MM com lesões osteolíticas, previamente tratados com BP iv. O cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) foi o tipo de neoplasia mais frequente (aproximadamente 40% em cada grupo de tratamento) e o MM esteve representado com 10% dos doentes em cada grupo de tratamento. Os doentes foram aleatorizados para denosumab ou zoledronato (dose ajustada para insuficiência renal), ambos administrados mensalmente.⁸⁸

Neste estudo de fase III o denosumab demonstrou a não inferioridade em relação ao zoledronato no atraso ou prevenção de SRE numa ampla gama de tipos tumorais, apresentando também uma tendência para a superioridade neste objectivo. A taxa com que os SRE subsequentes ocorreram com o denosumab foi numericamente inferior embora sem significância estatística.⁸⁸ O denosumab também suprimiu o uNTx numa extensão superior ao zoledronato.⁸⁸ A sobrevivência global e progressão da doença foram semelhantes entre ambos os grupos de tratamento.⁸⁸

A hipocalcémia ocorreu mais frequentemente com o denosumab. Contudo, a maioria dos casos de hipocalcémia representaram valores baixos de cálcio plasmático assintomáticos e apenas uma pequena percentagem foi sintomática ou necessitou de suplementação com cálcio iv. A ONJ ocorreu raramente e as características clínicas foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento. A maioria estava relacionada com factores de risco conhecidos de extracções dentárias, má higiene oral, próteses dentárias ou a realização de quimioterapia durante o estudo.⁸⁸ Com o zoledronato, e apesar dos ajustes de dose ajustados à função renal, verificou-se um excesso de eventos adversos renais. Os doentes no grupo dos BP apresentaram mais síndromes semelhantes à gripe iniciais.⁸⁸

Os autores concluíram que o denosumab não foi inferior (com tendência para superioridade) ao zoledronato na prevenção ou atraso do primeiro SRE em estudo na população estudada.⁸⁸

Estudos 20050244 e 20050136

Lipton *et al*, apresentaram na reunião da ASCO de 2010 os resultados de uma meta-análise referente aos dois estudos de fase III (2005136 e 2005244), previamente descritos, contemplando 3822 doentes com lesões ósseas provenientes de tumores sólidos ou MM. O objectivo (*endpoint*) primário foi o tempo até primeiro SRE no estudo (não inferioridade). Este objectivo foi também avaliado como secundário em termos de superioridade. Outro objectivo (*endpoint*) secundário foi o tempo até primeiro e subsequente SRE. O denosumab foi superior ao zoledronato na redução do tempo até primeiro SRE em 17%. O tempo mediano até primeiro SRE foi de 21,1 meses para o zoledronato e não foi alcançado pelo denosumab. O denosumab foi superior ao zoledronato no atrasar do tempo até primeiro e subsequente SRE em 18%.⁸⁹

O perfil de segurança do denosumab foi sobreponível ao dos dois estudos em separado, sendo que novamente os doentes em zoledronato apresentaram taxas superiores de efeitos adversos potencialmente relacionados com a toxicidade renal e reacções de fase aguda nos 3 primeiros dias após a primeira administração.⁸⁹

Deste modo, o denosumab foi considerado superior ao zoledronato no atraso e prevenção de SRE numa população oncológica mais alargada com doença metastática.⁸⁹

Estudos 20050244, 20050136 e 20050103

Lipton *et al*, apresentaram na reunião da ESMO de 2010 os resultados da análise integrada dos três estudos de fase III (2005136, 2005244 e 20050103), previamente descritos, contemplando 5723 doentes com lesões ósseas provenientes de tumores sólidos ou MM e a que correspondem 2988 SRE (1360 com denosumab e 1628 com zoledronato). O objectivo (*endpoint*) primário foi o tempo até primeiro SRE no estudo (não inferioridade). Este objectivo foi também avaliado como secundário em termos de superioridade. Outro objectivo (*endpoint*) secundário foi o tempo até primeiro e subsequente SRE. O denosumab foi superior ao zoledronato na redução do tempo até primeiro SRE em 17%. O tempo mediano até primeiro SRE foi de 19,5 meses para o zoledronato e 27,7 meses para o denosumab. O denosumab foi também superior ao zoledronato no atrasar o tempo até primeiro e subsequente SRE em 18%.⁹⁰

O perfil de segurança do denosumab foi sobreponível ao dos três estudos em separado, sendo que novamente os doentes em zoledronato apresentaram taxas superiores de efeitos adversos potencialmente relacionados com a toxicidade renal e reacções de fase aguda nos 3 primeiros dias após a primeira administração. A ONJ ocorreu em 1,8% (n=52) dos doentes em denosumab e 1,3% (n=37) nos doentes em zoledronato (p=0,13). A maioria destes doentes apresentava pelo menos um factor de risco conhecido. A resolução da ONJ durante o estudo ocorreu em 35% dos doentes em denosumab e 27% em zoledronato.⁹⁰

Deste modo, o denosumab foi considerado superior ao zoledronato no atraso e prevenção de SRE numa população oncológica ainda mais abrangente com metástases ósseas.⁹⁰

4. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com mieloma múltiplo

Dos 13 estudos seleccionados para a presente revisão sistemática,⁷⁹⁻⁹¹ 1 foi efectuado apenas em doentes com MM (Figura 23 e 24, Tabela 32).⁹¹ As principais características destes estudos estão descritas nas tabelas 33 (desenho do estudo, grupos de tratamento, número de doentes, população e objectivo do estudo) e 34 (objectivos e resultados de segurança e eficácia e conclusões).

Estudo 20050134

Vij *et al*, publicaram em 2009 os resultados de um estudo de fase II 20050134 realizado em 96 doentes com MM em fase de recaída (n=53) ou *plateau* (n=43), de modo a avaliar os efeitos do denosumab na produção da proteína M nestes doentes. O denosumab suprimiu substancialmente a reabsorção óssea nos doentes na fase de recaída e de *plateau*. No que diz respeito aos objectivos (*endpoints*) relacionados com a doença e no grupo da recaída, a salientar a doença estável que se observou em 21% dos doentes, com uma duração mediana de 2,6 meses. Por seu lado, nos doentes em fase *plateau* a salientar que 46% dos doentes apresentaram doença estável com uma duração mediana de 10,2 meses. A duração mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 8,0 meses.⁹¹

Devido à natureza agressiva da doença avançada no MM ambos os coortes foram tratados com administrações mensais de denosumab e doses de carga nos dias 5 e 8 de modo a alcançar rapidamente uma concentração estável do denosumab na circulação e manter um nível constante de supressão máxima da actividade osteoclástica. Os níveis

de exposição ao denosumab foram testados neste estudo e demonstraram uma boa tolerabilidade e segurança em ambos os coortes.⁹¹

Em conclusão, o denosumab inibiu a via do RANKL tal como evidenciado pela redução nos níveis de sCTx em ambos os coortes de MM e pode representar um agente dirigido ao osso alternativo aos BP no tratamento das morbidades esqueléticas.⁹¹

Todos os estudos do denosumab atrás descritos efectuaram testes para verificar a ocorrência de anticorpos anti-denosumab. Em todos os estudos, não se verificou o desenvolvimento destes anticorpos.⁷⁹⁻⁹¹

Tabela 33: Principais características dos ensaios clínicos do denosumab no tratamento da doença óssea metastática (câncer da mama, câncer da próstata, outros tumores sólidos e mieloma múltiplo).⁷⁹⁻⁹¹

Estudo	Desenho	Grupos de tratamento	n	População	Objetivo
Câncer da mama					
Lipton 2007⁷⁹ (20040113)	Estudo de fase II, aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação parcial e controlo activo (Análise intermédia).	Denosumab sc: Q4W (30, 120 ou 180 mg) ou Q12W (60 ou 80 mg) (coorte com ocultação) versus BP iv (zoledronato, pamidronato ou ibandronato) Q4W (coorte sem ocultação), durante 13 semanas.	255	Mulheres com cancro da mama, metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv.	Avaliar a eficácia e segurança de 5 regimes posológicos do denosumab e compará-los com BP iv.
Lipton 2008⁸⁰ (20040113)	Estudo de fase II, aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação parcial e controlo activo (Análise final).	Denosumab sc: Q4W (30, 120 ou 180 mg) ou Q12W (60 ou 80 mg) (coorte com ocultação) versus BP iv (zoledronato, pamidronato ou ibandronato) Q4W (coorte sem ocultação), durante 21 semanas.	255	Mulheres com cancro da mama, metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv.	Avaliar os efeitos (eficácia e segurança) do denosumab e comparar os resultados com BP iv.
Campbell-Baird 2010⁸¹ (20040113)	Estudo de fase II, aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação parcial e controlo activo (Análise <i>post hoc</i>).	Denosumab sc: Q4W (30, 120 ou 180 mg) ou Q12W (60 ou 80 mg) (coorte com ocultação) versus BP iv (zoledronato, pamidronato ou ibandronato) Q4W (coorte sem ocultação), durante 21 semanas.	254	Mulheres com cancro da mama, metástases ósseas, sem tratamento prévio com BP iv e que receberam pelo menos uma dose de tratamento.	Comparar a incidência de efeitos adversos associados a reacções de fase aguda após a administração de denosumab ou BP iv.
Stopeck 2010⁸² (20050136)	Estudo de fase III, aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação, <i>double-dummy</i> e controlo activo.	Denosumab 120 mg sc Q4W ou Zoledronato 4 mg iv Q4W.	2046	Mulheres com cancro da mama, metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv.	Comparar o denosumab com o zoledronato no atraso ou prevenção de SRE.
Câncer da próstata					
Fizazi 2009⁸³ (20040144)	Estudo de fase II, aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação e controlo activo.	Denosumab 180 mg sc Q4W, Denosumab 180 mg sc Q12W ou BP iv (pamidronato ou zoledronato) Q4W.	50	Homens com cancro da próstata com metástases ósseas e tratamento prévio com BP iv.	Descrever os efeitos do denosumab nos marcadores de reabsorção óssea, a incidência de SRE e a sua segurança.
Amgen Press release 2010⁸⁴ (20050147)	Estudo de fase III, aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação e controlado por placebo.	Denosumab 120 mg sc Q4W ou Placebo Q4W.	1432	Homens com cancro da próstata resistente à ablação hormonal, sem metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv.	Comparar o efeito do tratamento com denosumab com placebo no prolongamento da sobrevivência livre de metástases ósseas.
Fizazi 2011⁸⁵ (20040113)	Estudo de fase III, aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação, <i>double-dummy</i> e controlado por placebo.	Denosumab 120 mg sc Q4W e Placebo ou Zoledronato 4 mg iv (dose equivalente ajustada à creatinina) Q4W e Placebo.	1904	Homens com cancro da próstata resistente à ablação hormonal, com metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv.	Comparar a eficácia e segurança do denosumab com o zoledronato no tratamento das metástases ósseas.

Abreviaturas: BP, bifosfonatos; iv, endovenoso; Q4W, a cada 4 semanas; Q12W, a cada 12 semanas; sc, subcutâneo; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

Tabela 33 (Continuação): Principais características dos ensaios clínicos do denosumab no tratamento da doença óssea metastática (câncer da mama, câncer da próstata, outros tumores sólidos e mieloma múltiplo).^{93,94}

Estudo	Desenho	Grupos de tratamento	n	População	Objectivo
Tumores sólidos e mieloma múltiplo					
Fizazi 2009⁸⁶ (20040113, 20040144)	Estudo de fase II, aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, controlo activo e multidoso.	Denosumab 180 mg sc Q4W ou Denosumab 180 mg sc Q12W ou BP iv (zoledronato ou pamidronato) Q4W, durante 25 semanas	111	Doentes com tumores sólidos (excepto cancro do pulmão) com metástases ósseas ou MM com lesões ósseas líticas, com tratamento prévio com BP iv.	Avaliar o efeito do denosumab em doentes com lesões ósseas com níveis elevados de NTx apesar do tratamento com BP iv.
Body 2010⁸⁷ (20040113, 20040144)	Estudo de fase II, aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, controlo activo e multidoso.	Denosumab sc: Q4W (30, 120 ou 180 mg) ou Q12W (60 ou 80 mg); ou BP iv (zoledronato ou pamidronato) Q4W	366	Mulheres com cancro da mama, metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv; tumores sólidos (excepto cancro do pulmão) com metástases ósseas ou MM com lesões ósseas líticas, e tratamento prévio com BP iv.	Comparar a eficácia e segurança do denosumab na remodelação óssea com BP iv.
Henry 2011⁸⁸ (20040244)	Estudo de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação, controlo activo e multicêntrico.	Denosumab 120 mg sc Q4W e Placebo ou Zoledronato 4 mg iv (dose ajustada para insuficientes renais) Q4W e Placebo	1776	Doentes com tumores sólidos (excepto cancro da mama e próstata) e metástases ósseas ou MM e lesões ósseas líticas, previamente tratados com BP iv.	Avaliar a eficácia e segurança do denosumab em comparação com o zoledronato.
Lipton 2010⁸⁹ (20050136, 20050244) <i>Abstract ASCO</i>	Meta-análise de dois estudos de fase III (20050136 e 20050244).	Denosumab 120 mg sc Q4W ou Zoledronato 4 mg iv Q4W.	3822	Mulheres com cancro da mama e metástases ósseas sem tratamento prévio com BP iv; doentes com tumores sólidos (excepto cancro da mama e próstata) e metástases ósseas ou MM com lesões ósseas líticas, e tratamento prévio com BP iv.	Avaliar o efeito do denosumab numa população oncológica mais ampla.
Lipton 2010⁹⁰ (20050136, 20050103, 20050244) <i>Abstract ECCO/ESMO</i>	Análise integrada de três estudos de fase III (20050136, 20050103 e 20050244).	Denosumab 120 mg sc Q4W ou Zoledronato 4 mg iv Q4W.	5723	Mulheres com cancro da mama e homens com cancro da próstata, com metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv; doentes com tumores sólidos (excepto cancro da mama e próstata) com metástase ósseas ou MM com lesões ósseas líticas, com tratamento prévio com BP iv.	Avaliar o efeito do denosumab numa população oncológica mais ampla.
Mieloma Múltiplo					
Vii 2009⁹¹ (20050134)	Estudo de fase II, aleatorizado, sem ocultação, braço único, dois coortes, <i>proof-of-concept</i> e multicêntrico.	Denosumab 120 mg sc Q4W, com doses de carga adicionais nos dias 8 e 15 no primeiro mês de tratamento.	96	Doentes com MM em recaída ou fase <i>plateau</i> .	Avaliar os efeitos do denosumab na produção da proteína-M plasmática nos doentes com MM em recaída ou fase <i>plateau</i> .

Abreviaturas: BP, bifosfonatos; iv, endovenoso; MM, mieloma múltiplo; Q4W, a cada 4 semanas; Q12W, a cada 12 semanas; sc, subcutâneo; uNTx, N-telopéptido urinário.

Tabela 34: Principais objectivos (*endpoints*), resultados e conclusões dos ensaios clínicos da doença óssea metastática (cancro da mama, cancro da próstata, outros tumores sólidos e mieloma múltiplo).^{79,81}

Estudo	Objectivos de eficácia e segurança	Resultados de eficácia e segurança	Conclusões															
Cancro da mama																		
Lipton 2007 ⁷⁹ (20040113)	- Variação % mediana no uNTx do <i>baseline</i> à semana 13 (<i>Endpoint</i> primário). - Percentagem de doentes a apresentar um SRE (fractura, cirurgia ou radiação óssea ou compressão da medula espinal) durante o estudo. - Incidência de EA emergentes do tratamento.	-71% nos doentes em denosumab e -79% em BP iv de variação no uNTx. 74% dos doentes em denosumab e 63% em BP iv alcançaram uma redução no uNTx > 65%. - Tempo mediano para alcançar esta redução foi de 13 dias no denosumab e 29 dias nos BP iv. 9% dos doentes em denosumab <i>versus</i> 16% em BP iv apresentaram um SRE durante o estudo (SRE mais frequente: fracturas). - A incidência de EA graves foi semelhante em ambos os grupos de tratamento. Não ocorreram efeitos adversos graves ou fatais relacionados com o denosumab.	O denosumab poderá ser semelhante aos BP iv na supressão da remodelação óssea e reduzir o risco de ocorrência do primeiro SRE. O seu perfil de segurança foi consistente com uma população com cancro da mama avançado a efectuar tratamento sistémico.															
Lipton 2008 ⁸⁰ (20040113)	- Variação % mediana no uNTx do <i>baseline</i> à semana 13 (<i>Endpoint</i> primário) e 25. - Percentagem de doentes a apresentar um SRE (fractura, cirurgia ou radiação óssea ou compressão da medula espinal) durante o estudo. - Incidência de EA emergentes relacionados com o tratamento. Incidência de EA agudos (síndrome semelhante a gripe combinado com febre, arrepios, rubor, dor óssea, artralgias e mialgias).	-73% nos doentes em denosumab e -78% em BP iv de variação no uNTx (semana 13). -75% nos doentes em denosumab e -71% nos BP iv de variação no uNTx (semana 25). 52% dos doentes em denosumab <i>versus</i> 46% em BP iv alcançaram uma redução no uNTx > 65%. O tempo mediano para alcançar esta redução foi semelhante em ambos os grupos (9-13 dias), excepto para o denosumab 180 mg Q12W (30 dias). 12% dos doentes em denosumab <i>versus</i> 16% em BP iv apresentaram um SRE durante o estudo. - EA agudos notificados mais frequentemente com os BP iv (33%) do que com o denosumab (8%) nos primeiros 3 dias depois do início do tratamento e 49% <i>versus</i> 26%, respectivamente, durante as 4 primeiras semanas de tratamento.	O denosumab parece suprimir a remodelação óssea e reduzir o risco de ocorrência do primeiro SRE em estudo de modo semelhante aos BP iv. O seu perfil de segurança foi consistente com uma população com cancro da mama avançado a efectuar tratamento sistémico.															
Campbell-Baird 2010 ⁸¹ (20040113)	Incidência de EA associados a uma reacção de fase aguda (pirexia, dor óssea, calafrios, artralgias, mialgias e rubor) após tratamento com denosumab ou BP iv.	Os doentes em denosumab apresentaram menos EA de fase aguda em relação aos doentes em BP iv, tanto nos primeiros 3 dias de tratamento (9% <i>versus</i> 33%, respectivamente; p=0,0001) como nas 4 semanas seguintes (27% <i>versus</i> 49%, respectivamente; p=0,0059).	O denosumab foi geralmente bem tolerado neste estudo, com menos EA de fase aguda em comparação com os BP iv.															
Stopeck 2010 ⁸² (20050136)	- Tempo até primeiro SRE (fractura patológica, radiação óssea, cirurgia óssea ou compressão da medula espinal) no estudo [teste de não inferioridade (<i>Endpoint</i> primário) e teste de superioridade]. - Tempo até primeiro e subsequentes SRE em estudo (análise de eventos múltiplos). - DP e OS. - Incidência de EA emergentes relacionados com o tratamento.	Denosumab foi superior ao zoledronato no atraso do tempo até primeiro SRE no estudo em 18%. O tempo mediano até ocorrência do primeiro SRE foi de 26,4 meses para o zoledronato não tendo sido alcançado pelo denosumab. Tabela: Efeito do denosumab <i>versus</i> zoledronato em SRE, DP e OS. <table><tr><th><i>Endpoints</i></th><th>HR (IC 95%)</th><th>p</th></tr><tr><td>Tempo até primeiro SRE</td><td>0,82 (0,71 a 0,96)</td><td>0,01*</td></tr><tr><td>Tempo até primeiro e subsequente SRE</td><td>0,77 (0,68 a 0,88)</td><td>0,001**</td></tr><tr><td>Tempo até DP</td><td>1,00 (0,89 a 1,11)</td><td>0,93</td></tr><tr><td>OS</td><td>0,96 (0,81 a 1,11)</td><td>0,48</td></tr></table> *Referente a ambos os <i>endpoints</i> de não inferioridade (p<0,001) e superioridade (p=0,01); **Análise de eventos múltiplos; <i>endpoint</i> reportado como um <i>rate ratio</i>. Taxas de EA e EA graves foram semelhantes entre ambos os grupos. Os EA potencialmente associados com toxicidade renal ocorreram mais frequentemente com o zoledronato (denosumab: 4,9%; zoledronato: 8,5%; p=0,001). As reacções de fase aguda nos primeiros 3 dias após o tratamento foram 2,7 vezes mais comuns com o zoledronato (27,3%) <i>versus</i> o denosumab (10,4%). A hipocalcémia ocorreu mais frequentemente no grupo do denosumab (5,5%) <i>versus</i> o zoledronato (3,4%). A ONJ foi pouco frequente em ambos os grupos (denosumab: 2,0%; zoledronato: 1,4%; p=0,39).	<i>Endpoints</i>	HR (IC 95%)	p	Tempo até primeiro SRE	0,82 (0,71 a 0,96)	0,01*	Tempo até primeiro e subsequente SRE	0,77 (0,68 a 0,88)	0,001**	Tempo até DP	1,00 (0,89 a 1,11)	0,93	OS	0,96 (0,81 a 1,11)	0,48	Denosumab foi superior ao zoledronato no atraso ou prevenção de SRE e foi geralmente bem tolerado.
<i>Endpoints</i>	HR (IC 95%)	p																
Tempo até primeiro SRE	0,82 (0,71 a 0,96)	0,01*																
Tempo até primeiro e subsequente SRE	0,77 (0,68 a 0,88)	0,001**																
Tempo até DP	1,00 (0,89 a 1,11)	0,93																
OS	0,96 (0,81 a 1,11)	0,48																

Abreviaturas: BP, bifosfonatos; DP, progressão da doença; EA, efeitos adversos; HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confiança; iv, endovenoso; ONJ, osteonecrose da mandíbula; OS, sobrevivência global; Q12W, a cada 12 semanas; SRE, eventos relacionados com o esqueleto; uNTx, N-telo péptido urinário.

Tabela 34 (Continuação): Principais objetivos (*endpoints*), resultados e conclusões dos ensaios clínicos do denosumab no tratamento da doença óssea metastática (câncer da mama, câncer da próstata, outros tumores sólidos e mieloma múltiplo).^{19,31}

Estudo	Objetivos de eficácia e segurança	Resultados de eficácia e segurança	Conclusões																				
Câncer da próstata																							
Fizazi 2009³³ (20040144)	- Proporção de doentes com uNTx < 50 à semana 13 (<i>Endpoint</i> primário) e 25. Tempo mediano até redução de uNTx < 50. - Tempo mantido com uNTx < 50. - Incidência de SRE (fratura patológica, radiação óssea, cirurgia óssea ou compressão da medula espinal). - Tempo até primeiro SRE no estudo. - Incidência de EA.	69% dos doentes em denosumab <i>versus</i> 19% nos doentes em BP iv apresentaram níveis de uNTx < 50, à semana 13. A redução percentual mediana desde o <i>baseline</i> à semana 13 foi de 84% para o denosumab <i>versus</i> 32% para os BP iv. 69% dos doentes em denosumab <i>versus</i> 31% nos doentes em BP iv apresentaram níveis de uNTx < 50, à semana 25. Tempo mediano até redução de uNTx < 50 foi de 10 dias no denosumab <i>versus</i> 88 dias nos BP iv. Uma proporção mais baixa de doentes dos grupos do denosumab (3%) <i>versus</i> BP iv (19%) apresentaram um SRE durante o estudo. Incidência de AE foi semelhante em os grupos de tratamento.	Em doentes com câncer da próstata, metástases ósseas e NTx elevado apesar do tratamento com BP iv o denosumab normalizou mais frequentemente os níveis de NTx do que os BP iv e reduziu a incidência de SRE.																				
Amgen Press Release 2010³⁴ (20050147)	- Tempo até primeira ocorrência de metástases ósseas ou morte por qualquer causa (<i>Endpoint</i> primário). - Tempo até primeira ocorrência de metástases ósseas (excepto morte). - Sobrevivência global.	Denosumab melhorou significativamente a sobrevivência livre de metástases ósseas em 4,2 meses (HR 0,85; IC 95%: 0,73 a 0,98; p = 0,03) em comparação com o placebo. Denosumab melhorou significativamente o tempo até primeira ocorrência de metástases ósseas.	Denosumab limita a capacidade dos tumores colonizarem o osso.																				
Fizazi 2011³⁵ (20050103)	- Tempo até primeiro SRE (fratura patológica, radiação óssea, cirurgia óssea ou compressão da medula espinal) no estudo [teste de não inferioridade (<i>Endpoint</i> primário) e teste de superioridade]. - Tempo até primeiro e subsequentes SRE em estudo (análise de eventos múltiplos). - DP determinada pelo investigador e OS. - Incidência de EA emergentes relacionados com o tratamento.	Denosumab atrasou significativamente o tempo até primeiro SRE em estudo <i>versus</i> zoledronato em 18% com uma diferença entre os dois grupos de 3,6 meses (denosumab: 20,7 meses e zoledronato: 17,1 meses). Denosumab reduziu o risco da ocorrência de SRE múltiplos (tempo até primeiro e subsequente SRE) em 18% <i>versus</i> zoledronato. Tabela: Efeito do denosumab <i>versus</i> zoledronato em SRE, DP e OS. <table><tr><th colspan="2"><i>Endpoints</i></th><th>HR [IC 95%]</th><th>p</th></tr><tr><td>Tempo até primeiro SRE</td><td></td><td>0,82 [0,71 a 0,96]</td><td>0,008*</td></tr><tr><td>Tempo até primeiro e subsequente SRE</td><td></td><td>0,82 [0,71 a 0,94]</td><td>0,008**</td></tr><tr><td>Tempo até DP</td><td></td><td>1,06 [0,95 a 1,18]</td><td>0,3</td></tr><tr><td>OS</td><td></td><td>1,03 [0,91 a 1,17]</td><td>0,55</td></tr></table> *Relativo a ambos os <i>endpoints</i> de não inferioridade (p=0,0002) e superioridade (p=0,008); **Análise de eventos múltiplos; <i>endpoint</i> reportado como um <i>rate ratio</i> . Incidência de EA, EA graves e ONJ foi semelhante entre ambos os grupos. Hipocalcémia mais frequente no grupo do denosumab <i>versus</i> zoledronato (13% <i>versus</i> 6%; p< 0,0001). Os EA potencialmente associados com toxicidade renal ocorreram mais frequentemente com o zoledronato (denosumab: 15%; zoledronato: 16%). As reacções de fase aguda nos primeiros 3 dias após o tratamento foram mais comuns com o zoledronato (denosumab: 8%; zoledronato: 18%). A ONJ foi pouco frequente em ambos os grupos (denosumab: 2,0%; zoledronato: 1,0%; p=0,09).	<i>Endpoints</i>		HR [IC 95%]	p	Tempo até primeiro SRE		0,82 [0,71 a 0,96]	0,008*	Tempo até primeiro e subsequente SRE		0,82 [0,71 a 0,94]	0,008**	Tempo até DP		1,06 [0,95 a 1,18]	0,3	OS		1,03 [0,91 a 1,17]	0,55	Denosumab foi superior ao zoledronato na prevenção de SRE e representa uma potencial opção de tratamento para os doentes com câncer da próstata resistente à ablação hormonal e com metástases ósseas.
<i>Endpoints</i>		HR [IC 95%]	p																				
Tempo até primeiro SRE		0,82 [0,71 a 0,96]	0,008*																				
Tempo até primeiro e subsequente SRE		0,82 [0,71 a 0,94]	0,008**																				
Tempo até DP		1,06 [0,95 a 1,18]	0,3																				
OS		1,03 [0,91 a 1,17]	0,55																				

Abreviaturas: BP, bifosfonatos; DP, progressão da doença; EA, efeitos adversos; HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confiança; iv, endovenoso; ONJ, osteonecrose da mandíbula; OS, sobrevivência global; SRE, eventos relacionados com o esqueleto; uNTx, N-telopéptido urinário.

Tabela 34 (Continuação): Principais objectivos (*endpoints*), resultados e conclusões dos ensaios clínicos do denosumab no tratamento da doença óssea metastática (cancro da mama, cancro da próstata, outros tumores sólidos e mieloma múltiplo).^{7,9,31}

Estudo	Objectivos de eficácia e segurança	Resultados de eficácia e segurança	Conclusões
Tumores sólidos e mieloma múltiplo			
Fizazi 2009³⁶ (20040144)	- Proporção de doentes com uNTx < 50 à semana 13 (<i>Endpoint</i> primário) e 25. - Proporção de doentes a apresentar SRE - Tempo até primeiro SRE [fractura óssea patológica (vertebral ou não vertebral), radiação óssea (incluindo radioisótopos), cirurgia óssea ou compressão da medula espinal] no estudo. - Incidência de EA.	71% dos doentes em denosumab <i>versus</i> 29% dos doentes em BP iv ($p < 0,001$) com uNTx < 50 à semana 13. A redução percentual mediana nos níveis de uNTx à semana 13 foi de 78% no denosumab <i>versus</i> 33% nos BP iv. Probabilidade de alcançar níveis uNTx < 50 foi superior para o denosumab (OR: 7,6; IC a 95%: 2,8 a 20,5; $p < 0,001$) à semana 13. 64% dos doentes em denosumab <i>versus</i> 37% dos doentes em BP iv ($p < 0,001$) com uNTx < 50 à semana 25. Probabilidade de alcançar níveis uNTx < 50 foi superior para o denosumab (OR: 3,0; IC a 95%: 1,3 a 6,9; $p = 0,01$) à semana 25. - Tempo até redução de uNTx < 50 foi de 9 dias para o denosumab e 65 dias para os BP iv. % de doentes a apresentar um primeiro SRE foi de 8% para os grupos do denosumab <i>versus</i> 17% para os BP iv (OR: 0,31; IC 95%: 0,08 a 1,18). - Incidência de EA semelhante para ambos os grupos.	Nos doentes com uNTx elevado apesar do tratamento com BP iv, o denosumab normalizou mais frequentemente os níveis de uNTx do que a continuação com BP iv. Menos doentes a efectuar tratamento com denosumab apresentaram SRE durante o estudo em comparação com os doentes a efectuar tratamento com BP iv.
Body 2010⁸⁷ (20040113, 20040144)	% de variação mediana no uNTx à semana 25. - Proporção de doentes a apresentar SRE no estudo após 25 semanas - Tempo até primeiro SRE [fractura óssea patológica (vertebral ou não vertebral), radiação óssea (incluindo radioisótopos), cirurgia óssea ou compressão da medula espinal] no estudo. % de variação de outros marcadores de remodelação óssea (sCTx, BSAP, PINP, TRAP-5Pe osteocalcina) - Incidência de EA.	% de variação mediana no uNTx à semana 25 foi de 75% (sem tratamento prévio com BP iv) e 80% (com tratamento prévio com BP iv) após tratamento com denosumab e 71% e 56%, respectivamente, após tratamento com BP iv. - Doentes em denosumab apresentaram uma supressão mais marcada do marcador dos osteoclastos TRAP-5P (redução mediana, denosumab: 73%; zoledronato: 11%). - Doentes que não efectuaram tratamento prévio com BP iv: 12% em denosumab <i>versus</i> 16% em BP iv apresentaram um SRE no estudo; o tempo até primeiro SRE foi semelhante em ambos os grupos. - Doentes previamente tratados com BP iv: taxa do primeiro SRE em estudo foi mais baixa nos grupos em denosumab (8%) <i>versus</i> grupos BP iv (17%); estes últimos apresentaram os SRE mais cedo do que os doentes em denosumab. - Taxas de EA foram semelhantes entre ambos os grupos.	Denosumab parece suprimir a remodelação óssea independentemente do tratamento anterior com BP mesmo nos doentes que aparentemente respondiam pouco aos mesmos. Os resultados foram semelhantes para os subgrupos de doentes com cancro da próstata e da mama.
Henry 2011⁸⁸ (20040244)	- Tempo até primeiro SRE no estudo [não inferioridade (<i>Endpoint</i> primário) e superioridade]. - Tempo até primeiro e subsequente SRE (Eventos múltiplos). - Marcadores de remodelação óssea. - OS, DP global. - Incidência de EAs emergentes do tratamento.	- O denosumab foi não inferior ao zoledronato no atraso do tempo até primeiro SRE no estudo (HR 0,84; IC 95%: 0,71 a 0,98; $p = 0,0007$). Tempo mediano até primeiro SRE no estudo foi de 20,6 meses para o denosumab e 16,3 meses para o zoledronato. Após o ajuste para comparações múltiplas para testar a superioridade no tempo até primeiro SRE o p foi de 0,06 (0,03 antes do ajuste) não tendo alcançado a significância estatística. A análise do tempo até primeiro e subsequente SRE demonstrou um <i>rate ratio</i> de 0,90 para o denosumab em comparação com o zoledronato (IC 95%: 0,77 a 1,04; $p = 0,14$). A OS (HR 0,95; IC 95%: 0,83 a 1,08; $p = 0,43$) e DP (HR 1,00; IC 95%: 0,89 a 1,12; $p = 1,0$) foram semelhantes entre os grupos de tratamento. O efeito do denosumab no tempo até primeiro SRE no estudo <i>versus</i> zoledronato por estratificação pelo tipo de tumor resultou num HR de 0,84 para o CPNPC (IC 95%: 0,64 a 1,10; $p = 0,20$), 1,03 para o MM (IC 95%: 0,68 a 1,57; $p = 0,89$) e 0,79 para outros tumores sólidos (IC 95%: 0,62 a 0,99; $p = 0,04$). Uma análise <i>ad hoc</i> examinou a OS para os mesmos três estratos: num HR de 0,79 para o CPNPC (IC 95%: 0,65 a 0,95), 2,26 para o MM (IC 95%: 1,13 a 4,50) e 1,08 para outros tumores sólidos (IC 95%: 0,90 a 1,30). - Taxas de EA foram semelhantes entre ambos os grupos. A hipocalcémia ocorreu mais frequentemente com o denosumab (3 anos: 10,8% denosumab <i>versus</i> 5,8% zoledronato). A ONJ foi pouco frequente em ambos os grupos (denosumab: 1,1%; zoledronato: 1,3%; $p = 1,0$). EA associados a reacções de fase aguda nos primeiros 3 dias após a primeira dose ocorreram em 14,4% dos doentes em zoledronato e 6,9% em denosumab. Apesar dos ajustes de dose do zoledronato nos doentes com função renal diminuída os EA renais globais ocorreram em 10,9% dos doentes em zoledronato e 8,3% em denosumab.	Denosumab não foi inferior (com tendência à superioridade) ao zoledronato na prevenção e atraso do primeiro SRE em estudo. O denosumab com o seu novo mecanismo de acção e de natureza dirigida, administrado mensalmente por via sc representa uma potencial nova opção de tratamento de metástases ósseas numa ampla gama de tipos de tumor sem necessidade de administração iv ou monitorização renal e sem o fardo de reacções de fase aguda apresentadas por muitos dos doentes em zoledronato.

Abreviaturas: BP, bifosfonatos; BSAP, fosfatase alcalina específica do osso; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; DP, progressão da doença; EA, efeitos adversos; HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confiança; iv, endovenoso; MM, mieloma múltiplo; ONJ, osteonecrose da mandíbula; OS, sobrevivência global; PINP, péptido aminoterminal do pró-colagénio tipo 1; sc, subcutâneo; sCTx, C-telopeptído plasmático; SRE, eventos relacionados com o esqueleto; TRAP-5b, fosfatase ácida resistente ao tartrato tipo 5; uNTx, N-telopeptído urinário.

Tabela 34 (Continuação): Principais objetivos (*endpoints*), resultados e conclusões dos ensaios clínicos do denosumab no tratamento da doença óssea metastática (câncer da mama, câncer da próstata, outros tumores sólidos e mieloma múltiplo).

Estudo	Objectivos de eficácia e segurança	Resultados de eficácia e segurança	Conclusões															
Tumores sólidos e mieloma múltiplo (Continuação)																		
Lipton 2010 ⁸⁹ (20050136, 20050244) Abstract ASCO	- Tempo até primeiro SRE no estudo (teste de não inferioridade (Endpoint primário) e teste de superioridade). - Tempo até primeiro e subsequente SRE em estudo.	Denosumab foi superior ao zoledronato no atraso no tempo até primeiro SRE em estudo em 17% com um tempo mediano de 21,1 meses para o zoledronato. Este tempo não foi alcançado com o denosumab. Denosumab foi superior ao zoledronato no atraso do tempo até primeiro e subsequente SRE no estudo (análise de eventos múltiplos) em 18%. Denosumab reduziu a taxa média de morbidade esquelética (SRE/ano) versus zoledronato (0,64 versus 0,80; p=0,0006). Tabela: Efeito do denosumab versus zoledronato em SRE, DP e OS. <table><tr><th>Endpoints</th><th>HR [IC 95%]</th><th>p</th></tr><tr><td>Tempo até primeiro SRE</td><td>0,83 [0,74 a 0,92]</td><td>0,0003*</td></tr><tr><td>Tempo até primeiro e subsequente SRE</td><td>0,82 [0,74 a 0,91]</td><td>0,0003**</td></tr><tr><td>Tempo até DP</td><td>1,00 [0,92 a 1,09]</td><td>0,9</td></tr><tr><td>OS</td><td>0,95 [0,86 a 1,05]</td><td>0,35</td></tr></table> *Referente a ambos os endpoints de não inferioridade (<0,0001) e superioridade (p=0,0008); **Análise de eventos múltiplos; endpoint reportado como um rate ratio. Taxas de EA, EA graves e ONJ foram semelhantes em ambos os grupos. Doentes em zoledronato apresentaram taxas mais elevadas de EA potencialmente associados à toxicidade renal (6,5% denosumab, 9,6% zoledronato) e de reacções de fase aguda ao dia 3 (8,8% denosumab, 21,4% zoledronato). A ONJ foi pouco frequente em ambos os grupos (denosumab: 1,6%; zoledronato: 1,3%).	Endpoints	HR [IC 95%]	p	Tempo até primeiro SRE	0,83 [0,74 a 0,92]	0,0003*	Tempo até primeiro e subsequente SRE	0,82 [0,74 a 0,91]	0,0003**	Tempo até DP	1,00 [0,92 a 1,09]	0,9	OS	0,95 [0,86 a 1,05]	0,35	Denosumab foi superior ao zoledronato no atraso do tempo até primeiro SRE em estudo em 17% e prevenção de SRE numa população ampla de doentes oncológicos com metástases ósseas.
Endpoints	HR [IC 95%]	p																
Tempo até primeiro SRE	0,83 [0,74 a 0,92]	0,0003*																
Tempo até primeiro e subsequente SRE	0,82 [0,74 a 0,91]	0,0003**																
Tempo até DP	1,00 [0,92 a 1,09]	0,9																
OS	0,95 [0,86 a 1,05]	0,35																
Lipton 2010 ⁹⁰ (20050136, 20050103, 20050244) Abstract ECCO/ESMO	- Tempo até primeiro SRE no estudo (teste de não inferioridade e teste de superioridade). - Tempo até primeiro e subsequente SRE em estudo.	Denosumab foi superior ao zoledronato no atraso do tempo até primeiro SRE no estudo em 17% com um tempo mediano de 27,7 meses versus 19,5 meses para o zoledronato. Tabela: Efeito do denosumab versus zoledronato em SRE, DP e OS. <table><tr><th>Endpoints</th><th>HR [IC 95%]</th><th>p</th></tr><tr><td>Tempo até primeiro SRE</td><td>0,83 [0,76 a 0,90]</td><td><0,0001*</td></tr><tr><td>Tempo até primeiro e subsequente SRE</td><td>0,82 [0,75 a 0,89]</td><td><0,0001**</td></tr><tr><td>Tempo até DP</td><td>1,02 [0,95 a 1,08]</td><td>0,63</td></tr><tr><td>OS</td><td>0,99 [0,91 a 1,07]</td><td>0,7</td></tr></table> *Referente a ambos os endpoints de não inferioridade e superioridade; **Análise de eventos múltiplos; endpoint reportado como um rate ratio. EA, EA graves e ONJ foram semelhantes em ambos os grupos. Hipocalcemia foi notificada em 9,6% dos doentes em denosumab e 5,0% em zoledronato. A incidência de EA potencialmente associados a toxicidade renal foi 2,6% superior, as elevações da creatinina foram 3,9% mais frequentes e o declínio na clearance da creatinina <60ml/min 3,1% superior no grupo do zoledronato versus denosumab. EA associados a reacções de fase aguda nos 3 primeiros dias após o tratamento foram notificadas em 8,7% dos doentes em denosumab e 20,2% em zoledronato. A ONJ foi pouco frequente em ambos os grupos (denosumab: 1,8%; zoledronato: 1,3%; p=0,13).	Endpoints	HR [IC 95%]	p	Tempo até primeiro SRE	0,83 [0,76 a 0,90]	<0,0001*	Tempo até primeiro e subsequente SRE	0,82 [0,75 a 0,89]	<0,0001**	Tempo até DP	1,02 [0,95 a 1,08]	0,63	OS	0,99 [0,91 a 1,07]	0,7	Denosumab foi superior ao zoledronato no atraso do tempo até primeiro SRE no estudo em 17% e prevenção de SRE numa população ampla de doentes oncológicos com metástases ósseas.
Endpoints	HR [IC 95%]	p																
Tempo até primeiro SRE	0,83 [0,76 a 0,90]	<0,0001*																
Tempo até primeiro e subsequente SRE	0,82 [0,75 a 0,89]	<0,0001**																
Tempo até DP	1,02 [0,95 a 1,08]	0,63																
OS	0,99 [0,91 a 1,07]	0,7																

Abreviações: DP, progressão da doença; EA, efeitos adversos; HR, Hazard Ratio; IC, intervalo de confiança; ONJ, osteonecrose da mandíbula; OS, sobrevivência global; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

Tabela 34 (Continuação): Principais objectivos (*endpoints*), resultados e conclusões dos ensaios clínicos do denosumab no tratamento da doença óssea metastática (cancro da mama, cancro da próstata, outros tumores sólidos e mieloma múltiplo).^{79,81}

Estudo	Objectivos de eficácia e segurança	Resultados de eficácia e segurança	Conclusões
Mieloma múltiplo			
Vij 2009 ⁸¹ (20050134)	▪ Proporção de doentes a alcançar uma taxa de resposta objectiva (CR ou PR). ▪ Proporção de doentes a alcançar uma taxa de resposta global (CR, PR ou MR). ▪ Efeito do denosumab no marcador de reabsorção óssea sCTx. ▪ Sobrevida livre de progressão. ▪ Incidência e gravidade dos EA. ▪ Graus de toxicidade dos EA.	Nenhum dos doentes em ambos os coortes atingiu o objectivo da taxa de resposta objectiva. Nenhum dos doentes em ambos os coortes atingiu o objectivo da taxa de resposta global. O denosumab suprimiu substancialmente o sCTx em ambos os coortes de doentes. 21% dos doentes que recidivaram nos 3 meses anteriores ao estudo mantiveram doença estável até 16,5 meses. 46% dos doentes em fase <i>plateau</i> mantiveram doença estável até 18,3 meses. Coorte dos doentes em recaída 28% dos doentes apresentaram EA relacionados com o denosumab. 4% dos doentes apresentaram EA graves relacionados com o tratamento (gastrite e dispneia). Os EA mais comuns foram a anemia (19%), infecção do tracto respiratório superior (17%) e fadiga (19%). Coorte dos doentes em fase <i>plateau</i> 38% dos doentes apresentaram EA relacionados com o denosumab. 5% dos doentes apresentaram EA graves relacionados com o tratamento (dispneia de esforço e hiposfistémia). Os EA mais comuns foram a infecção do tracto respiratório superior (29%), fadiga (19%) e cefaleias (19%). EA de grau 3, 4 ou 5 ocorreram em 32% dos doentes no coorte da recidiva e 19% no coorte da fase <i>plateau</i>.	O denosumab inibiu a via do RANKL tal como evidenciado pela redução nos níveis de sCTx em ambos os coortes de MM e pode representar um agente dirigido ao osso alternativo aos BP no tratamento das morbididades esqueléticas. Embora a inibição do RANKL não tenha conduzido à citotoxicidade nestas populações com uma resistência relativa a fármacos, a estabilização da doença observada nalguns doentes levanta a possibilidade de que efeitos citostáticos através da alteração do microambiente poderão influenciar o crescimento das células de mieloma. Dado o perfil de segurança do denosumab neste estudo, as combinações com quimioterapia ou outras terapêuticas com o denosumab pode necessitar de mais investigação, assim como explorar uma intervenção do denosumab em monoterapia em doentes com MM em fase de <i>plateau</i>.

Abreviaturas: EA, efeitos adversos; CR, resposta completa; MM, mieloma múltiplo; MR, resposta mínima; PR, resposta parcial; RANKL, ligando do receptor activador do factor nuclear kB; sCTx, C-telopéptido sérico.

5. Ensaios clínicos de fase III: análise global da eficácia e segurança do denosumab

Foram efectuados 3 ensaios clínicos de fase III, previamente descritos, do denosumab em comparação com o zoledronato na doença óssea metastática (cancro da mama, cancro da próstata e tumores sólidos ou MM) com desenhos idênticos.^{82,85,88} Destes ensaios clínicos, resultaram uma meta-análise e uma análise integrada, também descritas anteriormente.^{89,90}

Na Figura 25 estão apresentados os resultados do tempo até primeiro SRE (*Hazard Ratio*) dos diversos ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato na doença óssea metastática. Estão também apresentados os resultados estratificados por tipo de neoplasia (CPNPC, outros tumores sólidos e MM) da análise *post-hoc* efectuada por Henry *et al.*^{82,85,88-90}

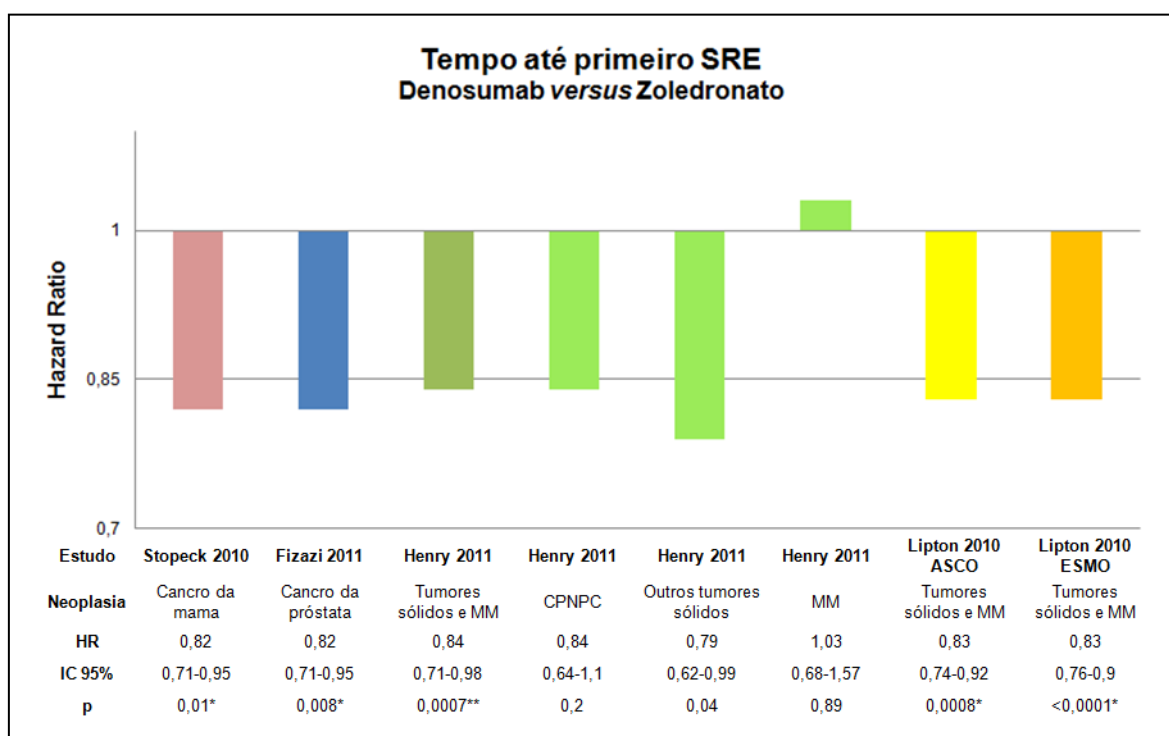


Figura 25: Tempo até primeiro SRE (*Hazard Ratio*) nos ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato, na doença óssea metastática. Adicionalmente, estão também apresentados os resultados estratificados por tipo de neoplasia (CPNPC, outros tumores sólidos e MM) por Henry *et al.*^{82,85,88-90}

*Referente a ambos os objectivos (*endpoints*) de superioridade e de não inferioridade; **Referente ao *endpoint* de não inferioridade.

Abreviaturas: CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confiança; MM, mieloma múltiplo; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

Os resultados do tempo até primeiro SRE (Meses) dos diversos ensaios clínicos de fase III do denosumab *versus* zoledronato estão apresentados na Figura 26.^{82,85,88-90}

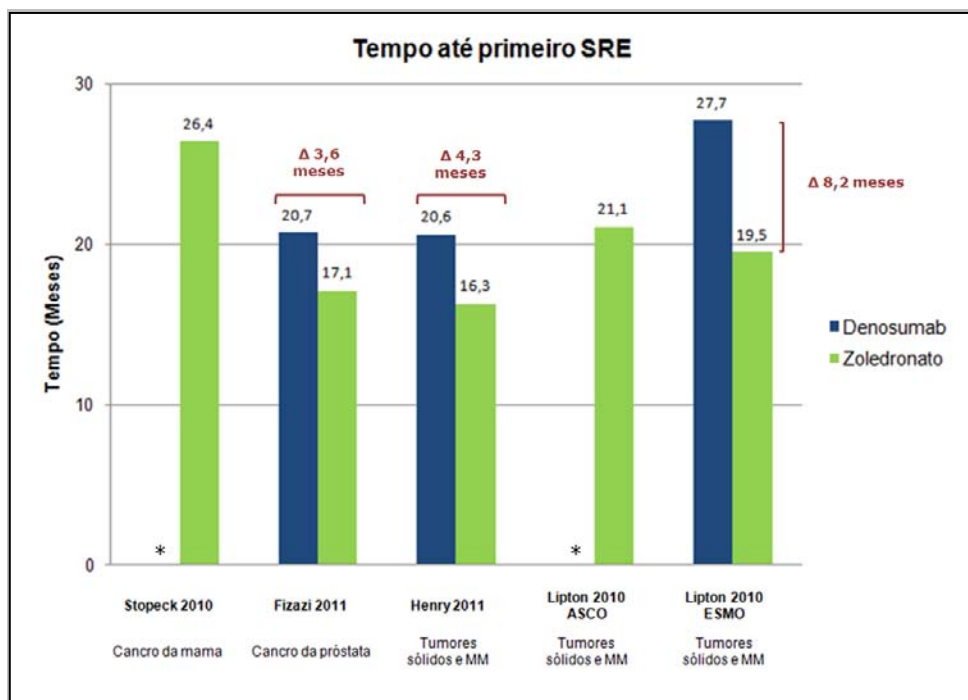


Figura 26: Tempo mediano até primeiro SRE (Meses) nos estudos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato.^{82,85,88-90}

*Tempo não alcançado durante o período considerado de estudo. Abreviaturas: MM, mieloma múltiplo; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

Os resultados do tempo até primeiro e subsequente SRE (*Rate Ratio*) dos vários ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato na doença óssea metastática estão apresentados na Figura 27.^{82,85,88-90}

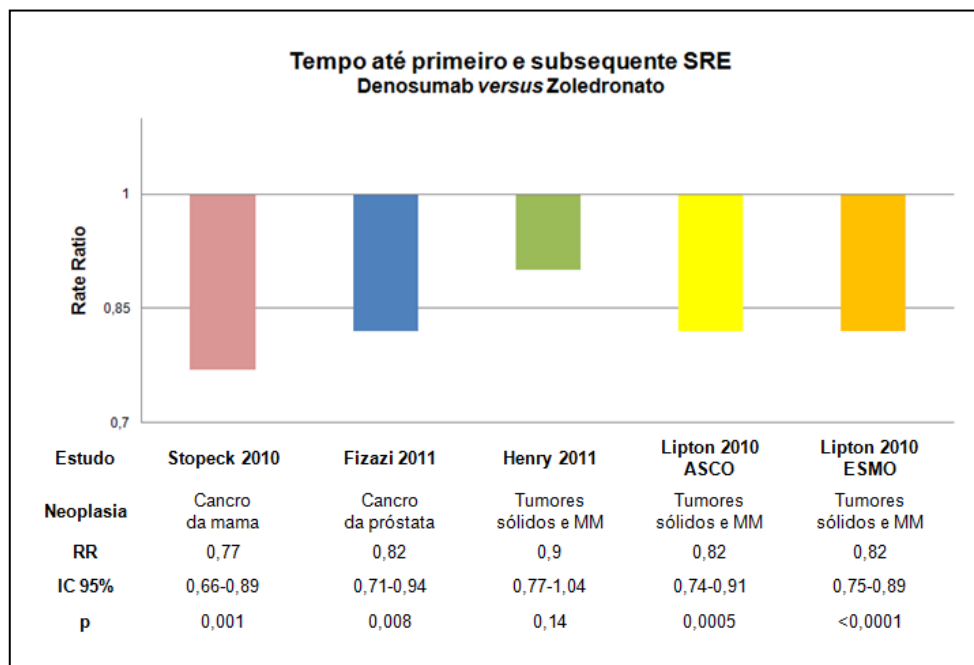


Figura 27: Tempo até primeiro e subsequente SRE (*Hazard Ratio*) nos ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato.^{82,85,88-90}

* Análise de eventos múltiplos. Abreviaturas: RR, *Rate Ratio*; IC, intervalo de confiança; MM, mieloma múltiplo; SRE, eventos relacionados com o esqueleto.

Os resultados da progressão da doença dos vários ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato na doença óssea metastática estão apresentados na Figura 28.^{82,85,88-90}

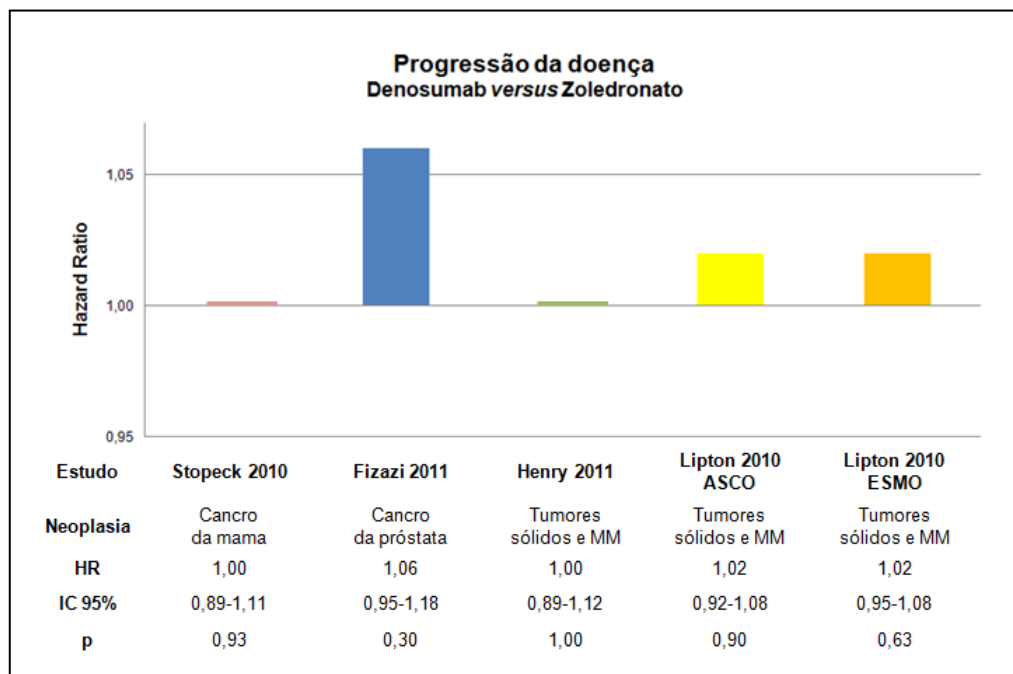


Figura 28: Progressão da doença nos ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato na doença óssea metastática.^{82,85,88-90}

Abreviaturas: HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confiança; MM, mieloma múltiplo.

Os resultados da sobrevivência global dos vários ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato na doença óssea metastática estão apresentados na Figura 29. Estão também apresentados os resultados estratificados por tipo de neoplasia (CPNPC, outros tumores sólidos e MM) da análise *post-hoc* efectuada por Henry *et al.*^{82,85,88-90}

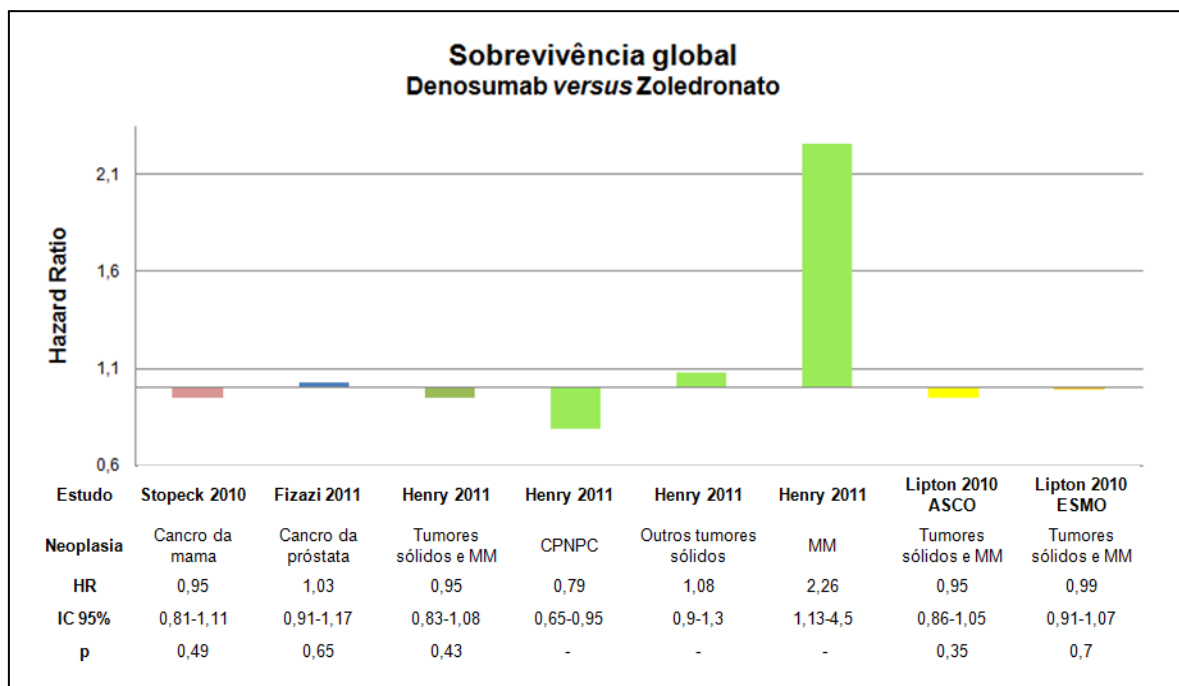


Figura 29: Sobrevivência global nos ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato na doença óssea metastática. Adicionalmente, estão também apresentados os resultados estratificados por tipo de neoplasia (CPNPC, outros tumores sólidos e MM) por Henry *et al.*^{82,85,88-90}

Abreviaturas: CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confiança; MM, mieloma múltiplo.

Os principais acontecimentos adversos dos vários ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato em doentes com doença óssea metastática que foram significativamente diferentes entre ambos os grupos de tratamento estão apresentados na Figura 30.^{82,85,88-90}

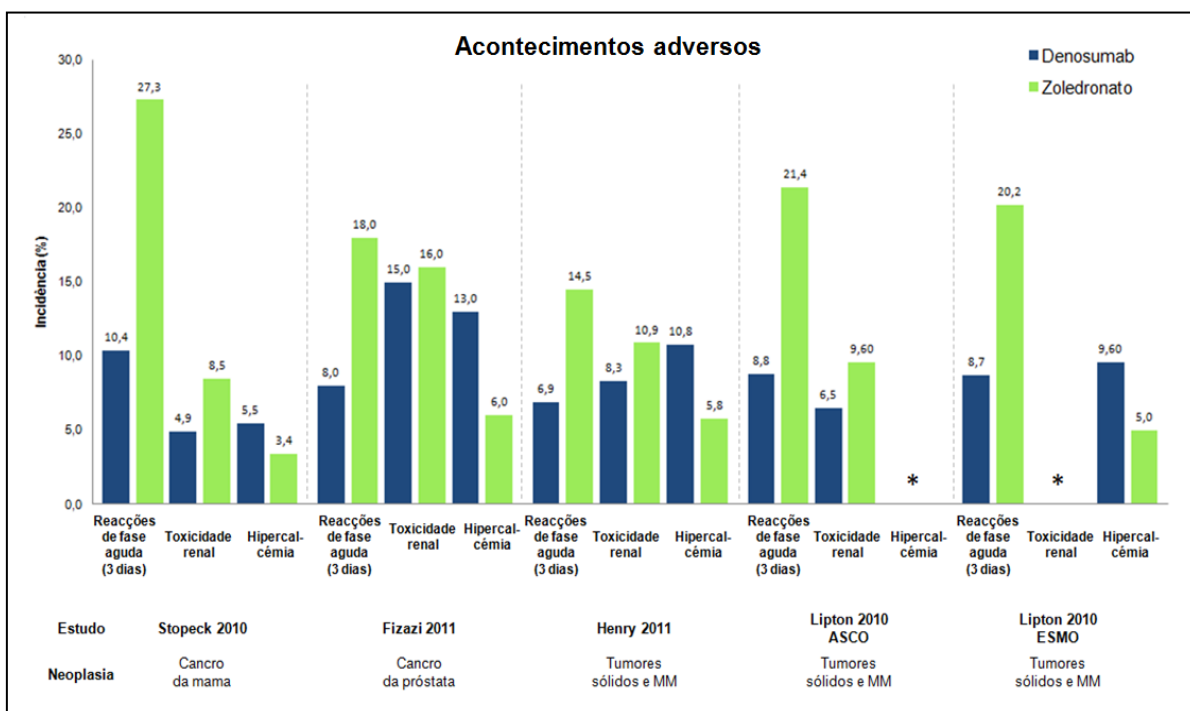


Figura 30: Principais acontecimentos adversos referentes aos ensaios clínicos de fase III do denosumab em comparação com o zoledronato na doença óssea metastática e que foram significativamente diferentes entre ambos os grupos de tratamento.^{82,85,88-90}

Abreviaturas: MM, mieloma múltiplo. *Não descrito nas respectivas publicações.

6. Análise dos potenciais efeitos anti-tumorais do denosumab

Os dados disponíveis referentes aos potenciais efeitos anti-tumorais do denosumab em doentes com cancro da mama, cancro da próstata e MM são os dados da sobrevivência livre de metástases provenientes do estudo 20050147, previamente descrito, do denosumab *versus* placebo em doentes com cancro da próstata sem metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv (Figura 31).⁸⁴ Tal como previamente mencionado, o denosumab melhorou significativamente a sobrevivência livre de metástases ósseas mediana em 4,2 meses em comparação com o placebo (objectivo primário) e melhorou também significativamente o tempo até ocorrência de primeira metástase óssea (objectivo secundário).⁸⁴ O denosumab apresentou assim uma probabilidade de desenvolvimento das metástases ósseas 15% inferior em comparação com o placebo.

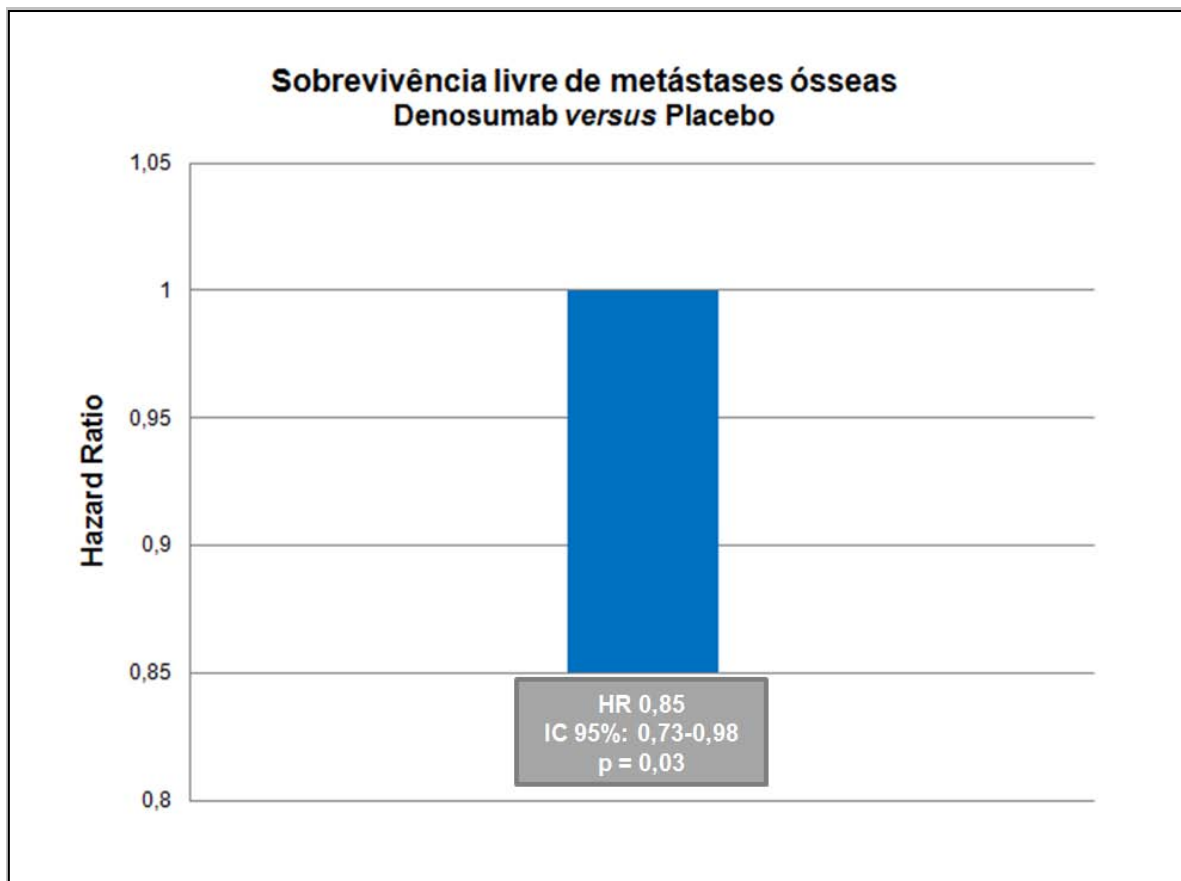


Figura 31: Sobrevivência livre de metástases no estudo 20050147 de fase III do denosumab em comparação com o placebo em doentes com cancro da próstata sem metástases ósseas.⁸⁴

Abreviaturas: HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confiança.

V. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O cancro da mama, cancro da próstata e MM contabilizam a grande maioria do uso potencial de agentes antirreabsortivos em oncologia, uma vez que as metástases do cancro da mama e da próstata assim como as células do MM tendem a colonizar o osso.⁹² No cancro em estadios avançados, aproximadamente 50% dos doentes com metástases ósseas desenvolvem SRE⁹³ e no MM mais de 80% dos doentes desenvolvem osteopenia ou lesões osteolíticas.⁹⁴ Os BP são terapêuticas importantes no tratamento da doença óssea oncológica, uma vez que reduzem o número de SRE e a dor óssea. A descoberta do sistema RANK/RANKL/OPG constituiu um grande avanço na compreensão das vias moleculares da remodelação óssea tanto nas doenças benignas, como a osteoporose, como nas malignas.⁹⁵

1. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com cancro da mama

Actualmente, o tratamento convencional na prevenção de SRE em doentes com cancro da mama e metástases ósseas são os BP iv administrados mensalmente.⁹⁶ Os BP têm um papel estabelecido na prevenção da morbilidade esquelética e palição da dor óssea nesta população de doentes.⁴⁵ Apesar do tratamento com BP, até cerca de 45% dos doentes continua a desenvolver SRE. Adicionalmente, os BP estão associados a efeitos adversos graves incluindo a toxicidade renal, reacções de fase aguda e ONJ. Por estas razões, são necessárias terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas na prevenção e redução da incidência de SRE.⁹⁶

As recomendações internacionais publicadas recentemente referentes ao tratamento dos doentes com cancro da mama e metástases ósseas aconselham a administração de 120 mg de denosumab sc a cada 4 semanas, 90 mg de pamidronato iv (administrado em pelo menos 2 horas) a cada 3-4 semanas ou 4 mg de zoledronato iv (administrado em pelo menos 15 minutos) a cada 3-4 semanas.^{73,74}

Estudo 20040113

No estudo 20040113 de fase II, o denosumab demonstrou que poderá ser semelhante aos BP iv na supressão da remodelação óssea e na redução do risco de SRE em doentes com cancro da mama e metástases ósseas.^{79,80} No entanto, este estudo não foi desenhado para avaliar um objectivo de prevenção de SRE e as alterações nos marcadores de remodelação óssea não são *surrogates* estabelecidos para a morbilidade esquelética.⁴⁵ O denosumab foi de modo geral bem tolerado, sendo que os doentes em

denosumab notificaram menos efeitos adversos semelhantes à síndrome gripal e menos reacções de fase aguda do que os doentes em BP iv (Ver secção VI.5).^{80,81}

Os dados deste estudo suportaram uma maior investigação da inibição do RANKL pelo denosumab como potencial tratamento para a destruição óssea no cancro metastático.⁷⁸

Estudo 20050136

O estudo de fase III 20050136 estabeleceu a superioridade do denosumab em relação ao zoledronato no atraso no tempo até primeiro SRE e no tempo até primeiro e subsequente SRE.⁸² Este estudo foi desenhado e tinha o poder adequado para demonstrar tanto a não inferioridade como a superioridade para o tempo até primeiro SRE e superioridade para o primeiro e subsequente SRE.⁹⁷ A melhoria na eficácia em relação ao zoledronato sugere que a maior inibição da reabsorção óssea induzida pelo denosumab, como evidenciado por uma maior supressão dos marcadores de reabsorção óssea, se traduz em melhores resultados clínicos (i.e., na prevenção de SRE).⁸² Em relação aos acontecimentos adversos que se verificaram durante o estudo e relacionados com cada braço de tratamento, consultar secção VI.5.

Actualmente, e apesar de existirem vários BP aprovados no tratamento das metástases ósseas no cancro da mama e de serem amplamente utilizados, a evidência disponível sugere que o zoledronato pode providenciar os maiores benefícios na prevenção de SRE.⁴⁵ O denosumab ao demonstrar a sua superioridade na prevenção de SRE em relação ao zoledronato, demonstra também a sua superioridade em relação aos restantes BP. Adicionalmente, o denosumab apresenta várias características potencialmente benéficas para os doentes, incluindo o evitar de toxicidade renal e de reacções de fase aguda e a conveniência de uma administração subcutânea. Estes factores suportam a utilização de denosumab como uma potencial nova opção de tratamento para o tratamento das metástases ósseas em doentes com cancro da mama. Com a conveniência de uma administração sc e sem necessidade de monitorização renal, o denosumab representa uma potencial opção de tratamento para os doentes com cancro da mama e metástases ósseas.⁸²

2. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com cancro da próstata

Os doentes com cancro da próstata e metástases ósseas apresentam marcadores de reabsorção óssea urinários e plasmáticos elevados, indicando um aumento da actividade osteoclástica, apesar da aparência osteoblástica do osso nos estudos imagiológicos. Esta

actividade aumentada está associada a um risco mais elevado de complicações esqueléticas subsequentes, progressão da doença e morte. As terapêuticas dirigidas aos osteoclastos são deste modo uma abordagem racional para reduzir os SRE, metástases ósseas e fracturas relacionadas com a terapêutica.¹⁰⁰

O zoledronato é o tratamento convencional nos doentes com cancro da próstata resistente à ablação hormonal com metástases ósseas uma vez que reduz o risco de SRE.¹⁰¹ Contudo, os SRE continuam a ocorrer apesar do tratamento com zoledronato, embora numa taxa reduzida.⁸⁵ São necessários também ensaios clínicos adicionais para melhor definir a dose ideal, frequência e duração do tratamento com zoledronato,¹⁰¹ e estudos para esclarecer o papel dos BP noutros contextos incluindo a prevenção das metástases ósseas em homens com doença de risco elevado.¹⁰²

De acordo com a EAU, tanto o zoledronato como o denosumab podem ser utilizados em homens com cancro da próstata resistente à ablação hormonal com metástases ósseas na prevenção das complicações esqueléticas.⁷⁵ Tal como referido anteriormente, a recomendação para a utilização do denosumab foi publicada antes da aprovação na Europa da sua utilização nesta população de doentes. Já a NCCN recomenda o tratamento destes doentes com zoledronato.⁷⁶

Estudo 20040144

Nesta análise do subgrupo de doentes com cancro da próstata resistente à ablação hormonal com metástases ósseas e com tratamento prévio com BP iv, os resultados observados foram consistentes com os observados na população global do estudo, assim como com os doentes do estudo de fase II com cancro da mama, metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv. Nestes 2 estudos, o denosumab suprimiu a reabsorção óssea em doentes com metástases ósseas independentemente dos doentes terem efectuado ou não tratamento prévio com BP iv.⁸³

Nos doentes com cancro da próstata, metástases ósseas e uNTx elevado apesar do tratamento prévio com BP iv, o denosumab normalizou os níveis de uNTx e reduziu a incidência de SRE. Esta evidência sugeriu que o denosumab pode providenciar uma nova alternativa para a prevenção da reabsorção óssea aumentada e complicações esqueléticas resultantes nesta população de doentes.⁸³

Estudo 20050147

Neste estudo de Fase III o denosumab demonstrou melhorar significativamente a sobrevivência livre de metástases ósseas *versus* placebo em homens com cancro da

próstata, sem metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv. Estes dados sugerem que o denosumab, que antagoniza o eixo do RANKL, limita a capacidade dos tumores colonizarem o osso, uma importante descoberta para os homens com cancro da próstata com risco de metástases ósseas (Ver secção VI.6).⁸⁴

Estudo 20050113

Com os resultados deste estudo de Fase III o denosumab demonstrou ser superior ao zoledronato no tratamento da doença óssea metastática do cancro da próstata resistente à ablação hormonal, o único *setting* no cancro da próstata no qual um BP se encontra aprovado.¹⁰⁰ O denosumab providenciou melhorias significativas tanto no tempo até primeiro SRE como no tempo até primeiro e subsequente SRE relacionado em comparação com o zoledronato. Os doentes tratados com denosumab apresentaram também uma maior supressão do uNTx e BSPA, em paralelo com a redução dos SRE.⁸⁵ Em ambos os grupos a sobrevivência global foi de cerca de 20 meses, o que era de esperar para esta população. A progressão da doença reportada pelos investigadores foi também semelhante entre os grupos de tratamento. Contudo, os desafios e complexidades da identificação da progressão da doença no cancro da próstata resistente à ablação hormonal são bem reconhecidos.⁸⁵ Em relação aos acontecimentos adversos que se verificaram durante o estudo e relacionados com cada braço de tratamento, consultar secção VI.5.

Duas limitações deste estudo foram o desenho *double-dummy* que não permitiu uma medição objectiva dos benefícios de uma administração sc *versus* iv. Adicionalmente, o protocolo excluiu doentes com uma ClCr < 30 ml/min não permitindo a avaliação dos benefícios do tratamento com denosumab em doentes com doença renal grave.⁸⁵

Actualmente, o zoledronato é o tratamento convencional nos homens com cancro da próstata resistente à ablação hormonal com metástases ósseas. Com base nos resultados deste ensaio clínico de fase III, no qual o denosumab demonstrou ser superior ao zoledronato na prevenção dos SRE e nas limitações e inconvenientes do zoledronato acima descritos, o denosumab pode tornar-se no novo tratamento convencional nesta população de doentes.

3. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com outros tumores sólidos e mieloma múltiplo

Estudo 20040144

Os resultados deste estudo de fase II demonstraram que o denosumab normalizou o uNTx mais frequentemente do que os BP iv contínuos em doentes com metástases ósseas com uNTx elevado apesar do tratamento com BP iv.⁸⁶

Um estudo anterior realizado em mulheres com cancro da mama sem tratamento prévio com BP iv (20040113) demonstrou que o denosumab está associado a uma supressão rápida e mantida do uNTx. O presente estudo vem então ampliar o conhecimento acerca dos efeitos do denosumab ao examinar doentes com uma reabsorção óssea activa enquanto efectuam tratamento com BP iv, assim como doentes com uma variedade de tumores sólidos (excepto cancro do pulmão). O nível de supressão do uNTX e outros marcadores de reabsorção óssea pareceu ser semelhante nos doentes sem tratamento prévio e com tratamento prévio com BP iv.⁸⁶

A capacidade do denosumab suprimir ainda mais a reabsorção óssea em doentes previamente a efectuar tratamento com BP iv indica um mecanismo de acção diferente dos BP. A suportar esta conclusão é a observação de que o denosumab resultou numa supressão 2,5 vezes superior do biomarcador dos osteoclastos TRAP-5b em comparação com os BP iv. A forte supressão deste biomarcador sugere que o denosumab inibiu activamente a formação de osteoclastos, o que é consistente com o mecanismo de acção proposto. A supressão adicional da actividade osteoclástica pelo denosumab pode ser responsável pela incidência mais baixa de SRE observada com o denosumab *versus* BP iv.⁸⁶

Verificaram-se diminuições transitórias dos níveis de cálcio após a administração do denosumab, mas que não foram diferentes das verificadas nos doentes sem tratamento prévio com BP iv do estudo 20040113, sugerindo que o denosumab não exacerba a hipocalcémia em doentes que efectuaram tratamento prévio com BP iv.⁸⁶

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de não ter ocultação, o que poderá ter comprometido os resultados dos tratamentos, incluindo a notificação dos acontecimentos adversos. Adicionalmente, devido ao pequeno tamanho da amostra dos doentes com MM e de outros tumores sólidos é difícil fazer quaisquer comparações directas entre o denosumab e os BP iv nesses tipos tumorais.⁸⁶

A originalidade deste estudo, é o foco em doentes com metástases ósseas e níveis de uNTx persistentemente elevados apesar da terapêutica contínua com BP iv. Esta situação pode representar uma preocupação importante, dado que um quinto dos

doentes tratados com BP apresenta níveis de uNTx moderadamente elevados ou elevados (definidos de 50 a 99 e ≥ 100 nmol/l/mM da creatinina, respectivamente) durante o tratamento. Análises retrospectivas recentes com BP, particularmente com o zoledronato, demonstraram correlações significativas entre marcadores de reabsorção óssea elevada, como o uNTx e os resultados clínicos. De modo interessante, foi incluído neste estudo um braço controlo que continuou a efectuar tratamento com BP iv. Vinte e nove por cento dos doentes neste braço alcançaram níveis de uNTx abaixo dos 50 nmol/l/mM creatinina. Esta observação poderá ser interpretada como uma resposta biológica tardia ao tratamento convencional. O braço com denosumab resultou numa melhor eficácia neste parâmetro, com uma taxa de resposta de 71% ($p < 0,001$ *versus* BP iv) que atingiu o objectivo primário do estudo. A normalização dos níveis de uNTx ocorreu rapidamente e a resposta mantida, independentemente do tipo de tumor. Este estudo demonstrou então a actividade do denosumab num contexto de falência biológica aos BP iv.¹⁰⁴

Estudos 20040113 e 20040144

Nesta análise de dois estudos de fase II, em doentes com cancro da mama com metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv e em doentes com tumores sólidos (excepto cancro do pulmão) com metástases ósseas ou MM com lesões ósseas líticas, o denosumab reduziu os níveis de uNTx e de outros marcadores da remodelação óssea de modo consistente e independente do tipo de tumor. De salientar que nos doentes com níveis elevados de uNTx apesar do tratamento com BP iv o denosumab reduziu rapidamente os níveis deste e de outros marcadores da remodelação óssea, enquanto que a continuação do tratamento com BP iv conduziu apenas a uma menor redução progressiva nos níveis de uNTx. Este efeito mais lento pode dever-se em parte à interferência da alteração dos tratamentos anti-tumorais ao longo do tempo. A diferença nos níveis do TRAP-5b verificada entre os doentes em denosumab e BP iv é especialmente notável e sugere a persistência dos osteoclastos funcionantes apesar do tratamento com BP, mas cuja actividade pode ser suprimida ao alterar o tratamento para denosumab. Estes resultados demonstram a actividade biológica do denosumab, confirmando também um mecanismo de acção distinto do mecanismo dos BP. Em estudos realizados em modelos animais foram observados osteoclastos sobreviventes após o tratamento com BP mas não após o tratamento com OPG.⁸⁷

A capacidade do denosumab em suprimir ainda mais os marcadores de remodelação óssea, particularmente o uNTx e o TRAP-5b, em doentes a efectuar tratamento prévio

com BP mas que continuam a apresentar evidência de uma elevada remodelação óssea, pode ser a justificação de uma menor taxa de SRE no segundo estudo.⁸⁷

Deste modo, mesmo em doentes com uma baixa resposta bioquímica aos BP, os doentes tratados com denosumab apresentaram uma supressão marcada dos marcadores de reabsorção óssea, incluindo o marcador da formação de osteoclastos TRAP-5b.⁹⁸

Estudo 20040244

Neste estudo de Fase III, o denosumab demonstrou ser não inferior ao zoledronato no atraso até primeiro SRE em estudo, sendo que a superioridade não foi alcançada. O denosumab também suprimiu o uNTx numa extensão superior ao zoledronato demonstrando os seus efeitos antirreabsortivos mais potentes e suportando as observações clínicas dos *endpoints* relacionados com os SRE.⁸⁸

Numa análise de subgrupos que comparou os efeitos do tratamento nos doentes apenas com tumores sólidos e metástases ósseas, o denosumab atrasou significativamente o tempo até primeiro SRE em comparação com o zoledronato e atrasou o tempo até primeiro e subsequente SRE. Estes resultados suportam a hipótese do denosumab ser mais eficaz do que o zoledronato em doentes com tumores sólidos e metástases ósseas.⁹⁴

A sobrevivência global e a progressão da doença foram semelhantes entre ambos os grupos de tratamento. Verificaram-se diferenças na sobrevivência global para o CPNPC (benefício para o denosumab em relação ao zoledronato) e MM (benefício para o zoledronato em relação ao denosumab) nas respectivas análises de subgrupos. No pequeno coorte de doentes com MM as diferenças nas variáveis de prognóstico à entrada no estudo nesta população altamente heterogénea e as diferenças nos tratamentos anti-tumorais podem confundir a interpretação da sobrevivência.^{88,105} Estas observações necessitam de ser mais investigadas.⁸⁸

Em relação aos acontecimentos adversos que se verificaram durante o estudo e relacionados com cada braço de tratamento, consultar secção VI.5.

O denosumab com o seu novo mecanismo de acção e de natureza dirigida, administrado mensalmente por via sc representa uma potencial nova opção de tratamento de metástases ósseas numa ampla gama de tipos de tumor sem necessidade de administração iv ou monitorização renal e sem o fardo de reacções de fase aguda apresentadas por muitos dos doentes em zoledronato.⁸⁸

Embora este estudo de fase III tenha demonstrado uma tendência para a superioridade do denosumab *versus* o zoledronato no tempo até primeiro SRE em doentes com

tumores sólidos e MM, são necessários mais estudos nos doentes de MM para apoiar a utilização do denosumab nesta população.⁹⁴

Estudos 20050136 e 20050244 e Estudos 20050136, 20050103 e 20050244

Tanto os resultados da meta-análise dos dois estudos de fase III 20050136 e 20050244, como da análise integrada dos três estudos de fase III 20050136, 20050103 e 20050244 demonstraram a superioridade do denosumab em relação ao zoledronato no atraso e prevenção de SRE numa população oncológica mais alargada com metástases ósseas, com um perfil de segurança sobreponível ao dos estudos em separado, e reduzindo a morbidade esquelética da doença óssea metastática.^{89,90,98}

4. Eficácia e segurança do denosumab em doentes com mieloma múltiplo

A maioria dos doentes com MM avançado desenvolvem lesões osteolíticas durante o curso da doença, que podem resultar em SRE múltiplos durante a vida do doente e consequentemente em morbidade substancial, aumento da mortalidade e dos custos de cuidados de saúde. Os BP são o tratamento convencional actual na prevenção de SRE em doentes com doença óssea do MM,¹⁰⁶ embora a sua utilização deva ser acompanhada de precaução juntamente com uma adesão rigorosa às recomendações de utilização de modo a reduzir o risco de efeitos adversos graves associados a estes fármacos.¹⁰⁷

As actuais recomendações incluem os BP iv (90 mg de pamidronato durante pelo menos 2 horas ou 4 mg de zoledronato durante pelo menos 15 minutos) como componente principal do tratamento dos doentes com MM.^{77,78,106} A utilização destes dois BP nos cuidados de suporte do MM demonstrou a capacidade de redução da dor e complicações esqueléticas secundárias ao envolvimento ósseo, resultando numa melhoria da qualidade de vida.¹⁰⁸ Adicionalmente, os BP como o zoledronato podem também aumentar a densidade mineral óssea em combinação com agentes anti-mieloma, como o bortezomib, em doentes com MM.¹⁰⁶

Contudo, a duração óptima do tratamento com BP ainda não foi definida, estando a decorrer ensaios clínicos que investigam as abordagens de tratamento personalizadas baseadas nos níveis de marcadores de reabsorção óssea. Os resultados destes e de outros estudos a decorrer que avaliam o potencial de novos agentes no tratamento da doença óssea do MM são esperados com ansiedade e podem expandir o repertório terapêutico no MM avançado.¹⁰⁶

A compreensão da fisiopatologia da doença óssea no mieloma permitiu a identificação de novos alvos para tratamento da doença. Com o aparecimento de novas terapêuticas no tratamento do mieloma que conduziu ao aumento da sobrevivência média, o tratamento da doença óssea e suas complicações assume agora uma maior importância nestes doentes.¹⁹

O RANKL é responsável pela reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos numa grande variedade de condições patológicas e desempenha um papel chave na doença óssea do MM.¹⁹ Deste modo, o RANKL tornou-se num atractivo alvo para o desenvolvimento de novos fármacos no tratamento de doentes com doença óssea relacionada com o MM.⁵⁷

Estudo 20050134

Neste estudo de fase II, o denosumab inibiu significativamente a via do RANKL como demonstrado pela redução dos níveis de marcadores de remodelação óssea,⁹⁴ numa população altamente tratada com terapêuticas anti-mieloma.⁹¹ No entanto, a hipótese principal do estudo, nomeadamente o possível efeito citotóxico da inibição do RANKL permaneceu por confirmar.^{91,94}

Embora a inibição do RANKL não tenha conduzido à citotoxicidade nesta população de doentes com uma resistência relativa a fármacos, a estabilização da doença observada nalguns doentes levanta a possibilidade de que efeitos citostáticos através da alteração do microambiente poderão influenciar o crescimento das células de mieloma.⁹¹

Os níveis de exposição ao denosumab foram testados neste estudo e demonstraram uma boa tolerabilidade e segurança em ambos os coortes.⁹¹ Nos doentes com MM em fase de *plateau*, e dado o perfil de segurança do denosumab neste estudo, as combinações com quimioterapia ou outras terapêuticas, ou a monoterapia podem necessitar de uma maior investigação.⁹¹

Este estudo apresenta algumas limitações. É um estudo apenas com uma intervenção numa doença onde o tratamento de combinação é a abordagem predominante. O facto de não permitir a comparação com um grupo controlo, torna difícil a interpretação de alterações menos óbvias no estadio da doença tais como a estabilidade na proteína M plasmática. Adicionalmente, nas populações de MM que são altamente tratadas, a resistência adquirida aos fármacos anti-MM pode desenvolver-se à superfície das células do MM durante a sua exposição a estas terapêuticas e limita a detecção do efeito do tratamento. Por último, o desenho do estudo sem ocultação pode confundir os resultados do tratamento, incluindo o reportar dos efeitos adversos e resultados da dor e outras dimensões da qualidade de vida reportados pelos doentes.⁹¹

Em conclusão, o denosumab inibiu a via do RANKL tal como evidenciado pela redução nos níveis de sCTx em ambos os coortes de MM e pode representar um agente dirigido ao osso alternativo aos BP no tratamento das morbidades esqueléticas.⁹¹ No entanto, não reduziu significativamente a carga tumoral.¹⁹

Actualmente, está a tornar-se claro que um tratamento eficaz da doença óssea relacionada com o cancro não pode ser alcançado apenas através da inibição da reabsorção óssea. Uma vez que a doença óssea no MM está “enriquecida” com sinais inibitórios osteoblásticos, a restauração da remodelação óssea normal depende da abolição dos sinais anti-osteoblásticos. Os BP não apresentam a capacidade de promover a formação óssea uma vez que comprometem tanto a sobrevivência dos osteoclastos como dos osteoblastos e, como tal, não podem prevenir completamente os danos esqueléticos. Embora o denosumab não seja tóxico para as células osteoblásticas, a participação directa deste fármaco na formação do osso ainda não foi elucidada. No que diz respeito à investigação clínica e pré-clínica na doença óssea, esta está orientada para terapêuticas capazes de inibir a reabsorção óssea e manter a formação óssea. Os dados encorajadores com bortezomib apoiam a ideia de que agentes anti-tumorais com propriedades antirreabsortivas e anabólicas deveriam ser preferidos e combinados com agentes antirreabsortivos como os fármacos imunomoduladores, BP e denosumab.¹⁰⁷

Devido aos efeitos adversos dos BP que podem limitar a sua utilização no MM, aguarda-se por uma nova geração de BP com um perfil de toxicidade mais seguro. Adicionalmente, espera-se que o denosumab não apresente sequelas tóxicas como as observadas com os BP, podendo ser combinado mais eficazmente com agentes anti-tumorais.¹⁰⁷

A disponibilidade de novas tecnologias para a caracterização molecular da heterogenicidade do MM, assim como da doença óssea relacionada, irá oferecer a oportunidade do tratamento personalizado que poderá facilitar a actividade, assim como reduzir a toxicidade da intervenção terapêutica. Embora não existam dúvidas de que os BP, especificamente o zoledronato, sejam a base da terapêutica actual da doença óssea no MM, um novo cenário é antecipado pela informação biológica em expansão, pelas novas tecnologias moleculares de *profiling* e pela disponibilidade de novos agentes. Está na altura de considerar que o tratamento baseado nos BP será integrado por um reportório de diferentes agentes que apareceram devido a alvos moleculares específicos. Prevê-se que no futuro próximo, seja possível reparar lesões ósseas, restaurar a reabsorção óssea normal e prevenir completamente os danos esqueléticos nos doentes em MM. Estes efeitos, juntamente com o desenvolvimento de novos fármacos anti-MM irão alterar o *outcome* e o sofrimento associados a esta patologia.¹⁰⁷

Actualmente, o facto do tratamento do MM não constar na indicação do denosumab, juntamente com os resultados do zoledronato no estudo Mieloma IX e a ausência de dados que demonstrem um perfil favorável do denosumab nesta patologia, faz com que a escolha do zoledronato em detrimento do denosumab seja clara no MM.⁹²

Com base nas diversas descobertas pré-clínicas que indicam um papel significativo da via do RANKL na patogénese da doença óssea no MM e da necessidade de continuar a melhorar a vida destes doentes, está a ser iniciado um estudo de fase III, com poder suficiente, do denosumab em comparação com o zoledronato. Este estudo tem um desenho semelhante ao do estudo 20040244 com uma estratificação apropriada dos principais factores de prognóstico de sobrevivência no MM e dos tratamentos anti-mieloma. Espera-se que este estudo providencie informação adicional acerca da eficácia e segurança do denosumab nos doentes com MM.¹⁰⁵

5. Ensaios clínicos de fase III: análise global da eficácia e segurança do denosumab

Globalmente, os resultados dos três ensaios clínicos de fase III, com desenho idêntico, que comparam os efeitos do denosumab *versus* zoledronato no tempo até primeiro SRE durante o estudo em doentes com vários tipos de neoplasias avançadas e que envolvem o osso demonstraram um efeito positivo consistente com o denosumab *versus* zoledronato,⁸⁵ evidenciado pelos resultados praticamente sobreponíveis destes três estudos. Adicionalmente, a meta-análise que contemplou dois destes estudos e a análise integrada que contemplou três, com 3822 e 5723 doentes respectivamente, apresentaram resultados também sobreponíveis entre si e confirmando os resultados dos estudo individuais.

Na análise de sugrupos realizada por Henry *et al* (estudo 20040244), já previamente descrita, apenas na análise referente aos outros tumores sólidos se verificou um atraso significativo, semelhante ao apresentado pelos outros estudos de fase III, no aparecimento do primeiro SRE com o denosumab em comparação com o zoledronato.

Uma vez que se verificou globalmente um benefício consistente com a administração do denosumab em doentes com tumores sólidos, estes resultados apoiam a hipótese do denosumab ser mais eficaz do que o zoledronato em doentes com tumores sólidos e metástases ósseas.

Por outro lado, ainda não foram demonstradas as vantagens da utilização do denosumab em comparação com o zoledronato no MM, sendo necessários mais estudos. É provável que num período de curto a médio prazo, o papel do denosumab no tratamento do MM permaneça por esclarecer.¹⁹

No tempo até primeiro e subsequente SRE durante o estudo os resultados dos ensaios clínicos de fase III em doentes com cancro da mama e cancro da próstata foram semelhantes e demonstraram a superioridade do denosumab em relação ao zoledronato. Esta superioridade foi confirmada pela meta-análise que contemplou dois dos estudos de fase III e pela análise integrada que contemplou três, que mais uma vez apresentaram resultados sobreponíveis entre si e entre os dois estudos mencionados. Por seu lado, o terceiro ensaio clínico em doentes com tumores sólidos ou MM demonstrou que não existe uma diferença neste objectivo entre os dois grupos de tratamento.

No que diz respeito à progressão da doença e à sobrevivência global os vários ensaios clínicos de fase III demonstraram que não existem diferenças entre ambos os grupos de tratamento. No entanto, a análise de subgrupos efectuada por Henry *et al* (estudo 20040244), demonstrou um benefício para o denosumab nos doentes com CPNPC e um benefício para o zoledronato nos doentes com MM. Tal como previamente descrito, estas análises necessitam de serem mais investigadas, principalmente a referente aos doentes com MM uma vez que este estudo apenas incluiu 10% de doentes com MM da totalidade dos doentes em cada grupo de tratamento. Adicionalmente, verificaram-se diferenças nas variáveis de prognóstico e nos tratamentos anti-tumorais no início do estudo que pode confundir os resultados de sobrevivência, num estudo desenho para avaliar as complicações esqueléticas.

Noutros estudos não seleccionados para a presente revisão, o denosumab foi superior ao zoledronato na prevenção do aumento da dor, tempo até dor e outros parâmetros. Análises de qualidade de vida demonstraram que apesar da dor no início do estudo, os doentes em denosumab apresentaram um menor declínio da sua qualidade de vida em comparação com os doentes em zoledronato.⁹²

Esta eficácia globalmente superior do denosumab em relação ao zoledronato demonstrada em doentes com cancro da mama, cancro da próstata e outros tumores sólidos pode ser explicada pela existência de um mecanismo de acção diferente do denosumab e do qual resulta um efeito antirreabsortivo mais potente. Este efeito traduz-se numa redução mais eficaz dos níveis de marcadores de reabsorção óssea e numa maior incidência de hipocalcémia com o denosumab. A supressão mais marcada do biomarcador dos osteoclastos TRAP-5b com o denosumab sugere a persistência de osteoclastos funcionantes apesar do tratamento com BP, mas cuja actividade pode ser suprimida ao alterar o tratamento para o denosumab, confirmando assim a existência de um mecanismo de acção distinto.

Em estudos realizados em modelos animais foram observados osteoclastos sobreviventes após o tratamento com BP mas não após o tratamento com OPG. Em biópsias ósseas de doentes que morreram com múltiplas metástases ósseas, foram observados osteoclastos sobreviventes após tratamento com BP, mas não depois do tratamento com denosumab. O denosumab, uma vez que inibe efectivamente a formação, maturação e sobrevivência dos osteoclastos, poderá ser eficaz nos doentes nos quais os osteoclastos persistem ou continuam a ser formados apesar do tratamento com BP. A persistência da actividade osteoclástica foi confirmada em doentes previamente tratados com BP pelo facto dos níveis de TRAP-5b não diminuírem após tratamento adicional com BP. As implicações clínicas destas descobertas poderão ser importantes, mas permanecem por demonstrar.⁸⁷

De um modo geral, o denosumab é bem tolerado. Nos estudos de fase III existem poucos efeitos adversos que sejam claramente diferentes do grupo controlo. Os efeitos adversos mais frequentes são as artralrias, edemas periféricos, dores nas extremidades, dor músculo-esquelética, tosse e tonturas. Os valores laboratoriais mais alterados são os níveis de cálcio plasmático.

Embora as toxicidades a longo prazo numa população metastática possam não ser inteiramente determinadas durante um estudo de 24 meses, nestes estudos verificaram-se consistentemente toxicidades específicas que foram significativamente diferentes entre ambos os grupos de tratamento, nomeadamente as reacções de fase aguda, a toxicidade renal e a hipocalcémia (Tabela 30).

Em todos os estudos de fase III, as reacções de fase aguda ocorreram mais frequentemente no grupo de tratamento do zoledronato. Estas reacções adversas podem ser clinicamente relevantes, representam um fardo adicional para os doentes e implicam uma maior monitorização e potencial tratamento após a administração do zoledronato.^{82,85,88-90}

Esta diferença era esperada uma vez que, embora a base molecular para a resposta de fase aguda ainda permaneça por esclarecer, pensa-se que os N-BP possam activar as células $T\gamma\delta$ resultando na libertação do TNF- α que desencadeia uma resposta de fase aguda.⁸⁰ Por outro lado, a inibição do RANKL, tal como demonstrado em modelos pré-clínicos,⁸¹ não resulta na libertação de citocinas que possam estimular uma reacção de fase aguda.⁸⁰

Apesar dos ajustes de dose de zoledronato que ocorreram nos ensaios clínicos de fase III, e que foram efectuados de acordo com a função renal dos doentes, verificou-se um

excesso de eventos relacionados com a toxicidade renal em comparação com o denosumab.

O risco de toxicidade renal é um conhecido efeito adverso dos BP iv e de algumas quimioterapias. Deste modo, o manuseio da função renal implica um equilíbrio entre a administração do BP e as terapêuticas oncológicas específicas, como é o caso da quimioterapia com base no *platinum* ou de outros agentes nefrotóxicos.⁸²

Tem sido observado um aumento da toxicidade renal com BP em doentes com insuficiência renal “de base”, devido a perfusões rápidas, aumento de doses ou quando combinados com agentes nefrotóxicos que incluem quimioterápicos ou antibióticos. Como tal, os BP não são recomendados em doentes com uma ClCr <30 ml/min e devem ser utilizados com precaução na presença de outros fármacos nefrotóxicos.⁹⁷

No estudo de Stopeck *et al*, várias medidas foram efectuadas para minimizar o efeito da toxicidade relacionada com a administração de zoledronato, nomeadamente os doentes com uma ClCr <30 ml/min foram excluídos do estudo, no início do estudo a dose de zoledronato foi ajustada para a ClCr, as perfusões iv ocorreram durante pelo menos 15 minutos e as doses foram suspensas caso se verificasse deterioração da função renal durante o tratamento determinada por elevações na ClCr (12,9% dos doentes necessitaram de ajustar a sua dose inicial e 5,5% de suspender pelo menos uma administração de zoledronato devido à função renal). Adicionalmente, a função renal foi monitorizada antes de cada administração iv. Pelo contrário, com o denosumab não foram efectuados ajustes de dose ou suspensões de dose devido à função renal. Apesar das precauções realizadas em todos os estudos de fase III, verificou-se um aumento das taxas de efeitos adversos associados à toxicidade renal com o zoledronato em comparação com o denosumab. Uma vez que não existe evidência de toxicidade renal com o denosumab e que a população com cancro em estadio avançado apresenta uma taxa de disfunção renal subjacente (independente da utilização de BP) que é induzida em parte pela exposição a agentes nefrotóxicos, como a quimioterapia e antibióticos, a incidência de efeitos adversos potencialmente relacionados com a toxicidade renal que se verificou no grupo do denosumab representa uma taxa de referência com a qual a incidência no grupo do zoledronato pode ser comparada. De facto, a incidência de 4,9% de efeitos adversos renais observada no grupo do denosumab no estudo de Stopeck *et al* é semelhante à incidência de 6,7% de aumento da creatinina plasmática notificada no grupo do placebo do estudo de registo do zoledronato em doentes com tumores sólidos com metástases ósseas.⁹⁷

Ao longo do programa de desenvolvimento clínico do denosumab, no qual mais de 15000 doentes com perda óssea ou cancro foram tratados com este fármaco, não se verificou evidência de toxicidade renal e necessidade de ajuste de dose consoante a função

renal.⁹⁷ Este anticorpo monoclonal com o seu mecanismo de acção específico não interfere com a função renal.⁹⁷ Tal como previamente descrito, a eliminação do denosumab é provável que ocorra através de um catabolismo não específico em células do sistema reticulo-endotelial, semelhante à de outros anticorpos monoclonais terapêuticos e, conseqüentemente, não dependente da função renal.^{82,97}

Enquanto que, a monitorização renal é importante na administração de agentes nefrotóxicos em doentes com cancro, muitas das terapêuticas para o cancro da mama, especialmente as terapêuticas hormonais, não são nefrotóxicas e os doentes não necessitam do cálculo da ClCr antes de cada administração. Como tal, os doentes com metástases ósseas a efectuar tratamento mensal com denosumab podem ser poupados da monitorização renal intensiva necessária antes de cada administração de zoledronato.⁹⁷

O denosumab representa assim uma nova opção terapêutica para os doentes com metástases ósseas que tenham doença renal crónica e insuficiência renal e para os doentes com cancro da mama metastático a efectuar quimioterapia com regimes nefrotóxicos baseados no *platinum*.⁸² Por outro lado, no cancro da próstata resistente à ablação hormonal os problemas renais podem também ser particularmente importantes nos doentes idosos que apresentam frequentemente disfunção renal originada pela obstrução do tracto urinário.⁸⁵ A utilização de docetaxel no ensaio clínico de fase III em cerca de um terço dos doentes sugere que a sua administração é segura em doentes a efectuar quimioterapia.¹⁰³

Nos estudos analisados, o denosumab apresentou globalmente uma incidência superior de casos de hipocalcémia, em relação ao zoledronato, que foi contudo normalmente transitória e raramente sintomática. Estes resultados são consistentes com o efeito antirreabsortivo mais potente do denosumab *versus* zoledronato.⁸⁸ Os autores destes estudos esperavam alterações no cálcio plasmático devido aos mecanismos de acção dos agentes antirreabsortivos, sendo um efeito adverso identificado destes fármacos.^{82,85,88} Os Resumos das Características dos Medicamentos dos agentes antirreabsortivos recomendam a correcção da hipocalcémia pré-existente e a suplementação com cálcio e vitamina D durante o tratamento.⁹⁷ O nadir para o cálcio plasmático ocorre cerca do dia 10 após a administração de uma dose de denosumab.⁹⁴

Outra preocupação de segurança do denosumab é a ocorrência de ONJ. Nos estudos de fase III e em ambos os grupos de tratamento a ONJ ocorreu raramente e as características clínicas foram semelhantes. Estes dados sugerem que o risco de ONJ

com o denosumab é o mesmo do que com o zoledronato e que algumas medidas preventivas devem ser efectuadas antes e durante o tratamento.⁹⁴

Os factores de risco conhecidos para a ONJ, incluindo a extracção prévia de dentes, pobre higiene oral e existência de próteses dentárias, encontravam-se presentes na maioria dos casos de ONJ dos estudos, indicando que os doentes em risco podem ser previamente identificados.^{82,85,88}

No que diz respeito a outros potenciais efeitos adversos possivelmente relacionados com o denosumab, existe a preocupação de que este fármaco possa aumentar o risco de infecções ou reacções imunitárias graves, uma vez que o RANKL é também expresso nas células T e B,⁹⁴ sendo necessário um seguimento a longo prazo dos doentes a efectuar tratamento com denosumab para clarificar este risco.¹⁰⁹ Nos ensaios clínicos de fase III controlados por placebo na perda de massa óssea, o denosumab foi associado ao aumento do risco de algumas infecções (endocardite, artrite infecciosa, infecções cutâneas e do ouvido graves, lesões virais, etc.). Contudo, estas preocupações não se verificaram nos ensaios clínicos de fase III na doença óssea metastática. De modo semelhante, e embora taxas aumentadas de paragens cardíacas e acidentes cerebrovasculares tenham sido reportadas nos doentes tratados com denosumab *versus* zoledronato nos estudos de fase III nos tumores sólidos avançados e cancro da próstata metastático, respectivamente, elações acerca destes e de outros efeitos adversos têm sido inconsistentes ao longo dos ensaios e patologias, sendo que a relevância clínica destes eventos para os doentes oncológicos em estadio precoce *versus* estadio avançado ainda permanece por determinar.¹¹⁰

Embora alguns eventos de segurança a longo prazo ainda necessitem de esclarecimento, estes resultados demonstram um perfil de risco-benefício do denosumab favorável.⁸²

A utilização do zoledronato apresenta algumas limitações e inconvenientes, nomeadamente a necessidade de um acesso venoso e administração iv, monitorização da função renal com ajustes de dose e suspensão da administração para evitar lesões renais em doentes que desenvolvam insuficiência renal durante o tratamento e tratamento da síndrome semelhante à gripe associada a reacções de fase aguda que possam ocorrer, principalmente depois da primeira dose.⁸⁵ Estas limitações não se aplicam ao denosumab que é administrado por via sc, não apresenta necessidade de monitorização renal e não está associado a reacções de fase aguda que se conheçam.⁸⁵ A administração sc do denosumab permite tempos de visita mais curtos e aplicabilidade em outras unidades de saúde onde a administração por perfusão iv não é possível.¹⁰³

6. Potenciais efeitos anti-tumorais do denosumab

Para além de reduzir os SRE e prevenir as fracturas, tanto o denosumab como o zoledronato apresentam um potencial de exercerem um efeito directo anti-tumoral ao ajudarem a criar um ambiente pouco propício às células tumorais que chegam ao osso. A bioquímica deste efeito ainda não se encontra totalmente caracterizada, mas os modelos pré-clínicos demonstram que tanto as metástases de tumores sólidos e células do MM necessitam de actividade osteoclástica para colonizarem o osso. Deste modo, o denosumab e o zoledronato apresentam a capacidade de impedir a metastização óssea e aumentar a sobrevivência no cancro da mama, cancro da próstata e MM.⁹²

No que diz respeito aos efeitos anti-tumorais do zoledronato no cancro da mama, o estudo ABCSG-12 e outros estudos mais pequenos, sugeriram que este fármaco quando administrado em mulheres com cancro da mama mas sem osteopenia ou osteoporose ajuda a atrasar a progressão da doença. O ensaio clínico AZURE demonstrou claramente que o tratamento a longo prazo com zoledronato não está associado a efeitos anti-tumorais significativos em doentes com cancro da mama, pelo menos neste estudo. Estes resultados não apoiam a existência de efeito anti-tumoral e é provável que reduza a utilização do zoledronato no cancro da mama.⁹² Os investigadores argumentam que o zoledronato pode apresentar um benefício num ambiente “baixo em estrogénios”, o que poderá reconciliar os resultados do estudo AZURE com os do estudo ABCSG-12. Os mesmos apresentaram dados em mulheres pós-menopáusicas (há pelo menos 5 anos) no estudo AZURE com um benefício na sobrevivência com zoledronato, enquanto que, as mulheres pré-menopáusicas não apresentaram este benefício. No estudo ABCSG-12, as mulheres pré-menopáusicas beneficiaram com o zoledronato, mas estas mulheres eram tipicamente tratadas com goserelina, que bloqueia os níveis de estrogénio a um nível semelhante ao das mulheres pós-menopáusicas do estudo AZURE. Deste modo, o zoledronato pode apresentar um benefício que é bloqueado de algum modo pela presença do estrogénio.⁹²

Pode existir uma influência das concentrações de estrogénio no osso na eficácia do zoledronato, mas os dados não são suficientemente convincentes para apoiar o uso do zoledronato no tratamento adjuvante na prática clínica.⁹⁸

Estes resultados deixam a “porta aberta” para o denosumab demonstrar o efeito anti-tumoral significativo que o zoledronato não conseguiu demonstrar. Caso isto aconteça, o denosumab poderá tornar-se rapidamente no tratamento convencional em detrimento do zoledronato no cancro da mama.⁹²

No contexto dos potenciais efeitos anti-tumorais do denosumab foram publicados recentemente dados em animais encorajadores e actualmente está a decorrer um ensaio clínico com denosumab em doentes com cancro da mama em tratamento adjuvante.⁹⁸

Num dos estudos pré-clínicos demonstrou-se que a inibição do RANKL actua directamente no epitélio mamário induzido por hormonas em estadios precoces da tumorigénese. A contribuição permissiva da progesterona para aumentar a incidência de tumores mamários deve-se a alterações proliferativas dependentes do RANKL no epitélio mamário. Este estudo salienta o potencial papel da inibição do RANKL no tratamento da doença proliferativa mamária.⁹⁹ De modo semelhante, um estudo diferente utilizando o mesmo carcinogénio e um modelo de cancro da mama induzido por hormonas, demonstrou um atraso significativo na formação de tumores mamários e um aumento na sobrevivência em ratos transgénicos que não expressam RANK nas suas células epiteliais mamárias.⁹⁷ Por último, está actualmente a decorrer o ensaio clínico D-CARE que tem o potencial de demonstrar a vantagem do denosumab na prevenção do desenvolvimento de metástases ósseas. Trata-se de um estudo de fase III aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo e multicêntrico em mulheres com cancro da mama em estadio precoce com risco elevado de recorrência e a realizar tratamento adjuvante, estando previsto o recrutamento de 4500 doentes. O recrutamento foi iniciado em Janeiro de 2011 e os resultados são esperados ao fim de pelo menos 5 anos.⁹²

Nos doentes com cancro da próstata resistente à ablação hormonal não existe evidência de que os BP atrasem ou previnam a metastização óssea. O denosumab através do estudo 20050147, demonstrou melhorar significativamente a sobrevivência livre de metástases ósseas *versus* placebo em homens com cancro da próstata, sem metástases ósseas e sem tratamento prévio com BP iv. Este estudo é o primeiro estudo aleatorizado a demonstrar que a terapêutica dirigida ao microambiente do osso impede a metastização óssea nesta população de doentes, sugerindo que o denosumab ao inibir a ligação do RANKL ao seu receptor, limita a capacidade dos tumores colonizarem o osso. Deste modo, o denosumab poderá ter a capacidade de demonstrar uma vantagem na sobrevivência no cancro da próstata em relação ao zoledronato e restantes BP.

Tal como outros fármacos que apresentaram resultados de sucesso no contexto da doença metastática, deslocar o denosumab para fases mais precoces da doença é o próximo passo mais lógico na identificação de outros usos potenciais.¹⁰⁰ Em Junho de 2011 a Amgen Inc submeteu às entidades regulamentares um pedido de expansão da indicação do denosumab, na prevenção ou atraso da disseminação do cancro da próstata para o osso.¹¹¹ No cancro da próstata, o denosumab já demonstrou também reduzir as fracturas esqueléticas em homens a efectuar tratamento com deprivação androgénica e

sem evidência clínica de metástases. A avaliação em ensaios clínicos da utilização do denosumab no atraso do aparecimento de metástases tem sido promissora e irá ajudar a definir ainda mais o seu papel no cancro da próstata.¹⁰⁰

No ensaio clínico Mieloma IX, o zoledronato melhorou significativamente a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão dos doentes com MM em comparação com o clodronato. O efeito do zoledronato na sobrevivência parece ser independente dos seus benefícios em termos de prevenção de SRE, sugerindo um efeito directo no mieloma.⁹² Os investigadores especulam que o zoledronato pode ter efeitos anti-angiogénicos. Vários estudos propuseram mecanismos, tais como o recrutamento de células $T\gamma\delta$, assim como as interacções entre as células do MM e as células *natural killer*, mas dados convincentes não existem.⁹²

No ensaio clínico do denosumab de fase II de Vij *et al* realizado em doentes com MM, verificou-se que o denosumab inibiu a via do RANKL permitindo a estabilização da doença nalguns doentes, levantado deste modo a hipótese de que a ocorrência de efeitos citotóxicos através da alteração do microambiente poderá influenciar o crescimento das células de mieloma. São necessários mais estudos do denosumab nesta população de doentes para validar esta hipótese.⁹¹

VI. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

A doença óssea metastática pode conduzir a SRE, cuja morbidade tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes oncológicos. Os BP representam uma parte muito significativa do tratamento da doença óssea oncológica, no qual a evidência actual mostra o zoledronato como o BP mais potente. No entanto, os SRE podem ocorrer apesar da terapêutica com BP, apresentando estes fármacos ainda diversas limitações de segurança e logística.

O denosumab demonstrou ser superior quando comparado com o zoledronato na prevenção dos SRE doentes com cancro da mama, cancro da próstata e tumores sólidos. Esta maior eficácia pode ser explicada pelo mecanismo de acção diferente dos BP do qual resulta um efeito antirreabsortivo mais potente em comparação com o zoledronato e, consequentemente, com os BP em geral. Adicionalmente, este efeito antirreabsortivo mais potente do denosumab é suportado por uma maior incidência de hipocalcémia e por uma maior supressão dos marcadores de reabsorção óssea nos doentes tratados com denosumab em comparação com os BP. Este anticorpo monoclonal apresenta a capacidade de normalizar os marcadores de remodelação óssea elevados em doentes a efectuar tratamento com BP iv e demonstrou ser eficaz em situações de falência terapêutica aos BP iv.

No cancro da mama, e depois do estudo AZURE apresentar resultados desapontantes que conduziram à descontinuação do pedido de aprovação do zoledronato no tratamento adjuvante nestas doentes, aguardam-se com particular interesse os resultados do estudo D-CARE que poderão clarificar o papel do denosumab no tratamento adjuvante em mulheres com cancro da mama.

No cancro da próstata, os resultados positivos verificados com o denosumab no atraso do aparecimento de metástases ósseas que se poderão traduzir num benefício na sobrevivência, poderão tornar o denosumab o tratamento convencional destes doentes. Apesar destes resultados encorajadores para o denosumab a sua utilização, assim como a dos BP, na prevenção das metástases ósseas nesta população de doentes ainda não pode ser recomendada.

Por seu lado, no MM ainda não existe evidência robusta dos benefícios do denosumab em comparação com o zoledronato. Espera-se que o estudo de fase III actualmente a decorrer venha elucidar qual o papel do denosumab no tratamento da doença óssea no MM.

O denosumab em comparação com os BP apresenta a conveniência de ser administrado por via subcutânea, de não necessitar de monitorização da função renal e de não estar

associado a reacções de fase aguda no início do tratamento. A hipocalcémia apesar de ocorrer com maior frequência com o denosumab do que com os BP, é na maioria dos casos transitória, assintomática e facilmente tratável. A incidência de ONJ é semelhante à dos BP, sendo recomendada a sua prevenção em doentes a efectuar tratamento com denosumab. Esta prevenção passa pela realização de um exame oral de rotina antes do início do tratamento e pela educação dos doentes de modo a evitarem procedimentos dentários invasivos durante o tratamento.

Apesar do denosumab apresentar um bom perfil de segurança é necessário o seguimento dos doentes em tratamento com este fármaco para que se possa confirmar a sua segurança a longo-prazo.

Numa época em que faz mais sentido que nunca a individualização das terapêuticas através da selecção dos doentes que à partida respondem ao tratamento ou que apresentam menos efeitos adversos graves, a realização de estudos de farmacogenómica que permitam seleccionar os doentes nos quais o denosumab apresenta uma maior eficácia e/ou menos efeitos adversos deverá ser uma das opções a seguir no tratamento dos doentes com doença óssea metastática com este fármaco.

Actualmente, para além das questões de eficácia e segurança, as questões fármaco-económicas são de grande importância. Deste modo, para além de demonstrar uma maior superioridade e um melhor perfil de segurança, será relevante demonstrar também que o denosumab apresenta uma melhor relação custo-benefício em comparação com os BP iv. Esta demonstração será fundamental, para que o denosumab possa ser aceite pelas entidades regulamentares como tratamento convencional na doença oncológica metastática onde demonstrou uma eficácia terapêutica superior aos BP.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Dempster DW. *Primer on the metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sexta edição. 2006,7-11.
2. Boyle WJ. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 423,2003,337-342.
3. Boyce BF. Bone Biology and Pathology. Em *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. Editado por RE Coleman, PA Abrahamsson, P HAdji. Publicado por BioScientifica. 2010,1-18.
4. Saag KG, Morgan SL, Cao X. *Bone in Health and Disease*. Em *Arthritis & Allied Conditions* (15ª Edição). Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
5. Karsenty G. *Molecular and Cellular mechanisms of normal bone formation and remodeling*. Em *Innovation in Skeleton Medicine*. Servier. 2008,11-17.
6. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality – The Material and Structural Basis of bone Strength and Fragility. *The New England Journal of Medicine*. 354,2006,2250-2261.
7. Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *The New England Journal of Medicine*. 350,2004,1655-1664.
8. Akhtari M, et al. Biology of breast cancer bone metastasis. *Cancer Biology & Therapy*. 7,1,2008,3-9.
9. Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutics implications. *Clinical & Experimental Metastasis*. 24,2007,599-608.
10. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Review*. 27,2001,165-176.
11. Lipton A. Clinical Features of Metastatic Bone Disease. Em *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. Editado por RE Coleman, PA Abrahamsson and P HAdji. Publicado por BioScientifica. 2010,55-67.
12. Mundy GR. Metastasis to bone: Causes, Consequences and Therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*. 2,2002,584-593.
13. Holen I. Pathophysiology of Bone Metastases. Em *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. Editado por RE Coleman, PA Abrahamsson and P HAdji. Publicado por BioScientifica. 2010,35-51.
14. Mantyh P. The science behind metastatic bone pain. *European Journal of Cancer Supplements*. 4,2006,4-8.
15. Kozlow W, Guise TA. Breast Cancer Metastasis to Bone: Mechanisms of Osteolysis and Implications for Therapy. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 10,2,2005,169-180.
16. Cicek M, Oursler MC. Breast cancer bone metastasis and current small therapeutics. *Cancer and Metastasis Reviews*. 25;2006:635-644.
17. Sezer O. Myeloma Bone disease: recent Advances in Biology, Diagnosis, and Treatment. *The Oncologist*. 14,2009,276-283.
18. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 23,2009,435-441.
19. Roodman GD. Bone Health in Myeloma. Em *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. Editado por RE Coleman, PA Abrahamsson and P HAdji. Publicado por BioScientifica. 2010,132-143.
20. Costa L, Lipton A, Coleman RE. Role of Biphosphonates for the Management of Skeletal Complications and Bone Pain from Skeletal Metastases. *Supportive Cancer Therapy*. 3,3,2006,143-153.
21. Body JJ. Bisphosphonates in Advanced Malignant Disease. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 5,2007,172-177.
22. Lipton Allan. Management of bone metastasis in breast cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 6,2005,161-171.
23. Diel IJ. What do patients with metastatic bone pain need? *European Journal of Cancer Supplements*. 4,2006,1-3.
24. Mercadante S. Management of Bone Pain. Em *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. Editado por RE Coleman, PA Abrahamsson and P HAdji. Publicado por BioScientifica. 2010,145-159.
25. Holen I, Coleman RE. Bisphosphonates as Treatment of Bone Metastases. *Current Pharmaceutical Design*. 16,2010,1262-1271.
26. Graham R, et al. Bisphosphonates An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1117,2007,209-257.
27. Roelofs AJ, Rogers MJ. Bisphosphonates: mechanisms of action. Em *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. Editado por RE Coleman, PA Abrahamsson and P HAdji. Publicado por BioScientifica. 2010,69-89.
28. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nature Clinical Practice Oncology*. 4,1,2007,42-55.
29. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer*. 14,2006,408-418.
30. McLachlan SA, Devitt B. Use of ibandronate in the prevention of skeletal events in metastatic breast cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 4,2,2008,453-458.
31. Saylor PJ, Smith MR. Bone Health in Prostate Cancer. Em *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. Editado por RE Coleman, PA Abrahamsson and P HAdji. Publicado por BioScientifica. 2010,115-130.
32. Resumo das Características do Medicamento. Clodronato. 2007.
33. Frediani B, Cavalieri L, Cremonesi G. Clodronic Acid Formulations Available in Europe and their Use in Osteoporosis - A Review. *Clinical Drug Investigation*. 29,6,2009,359-379.

34. Ghinoi V, Brandi ML. *Clodronate: mechanisms of action on bone remodeling and clinical use in osteometabolic disorders. Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 3,11,2002,1643-1656.
35. McCloskey E, et al. *Effect of oral clodronate on bone mass, bone turnover and subsequent metastases in women with primary breast cancer. European Journal of Cancer.* 46,2010,558-565.
36. Resumo das Características do Medicamento. Pamidronato. 2009.
37. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA. *Zoledronic Acid – A Review of its Use in the Management of Bone Metastases of Malignancy. Drugs.* 68,4,2008,507-534.
38. Resumo das Características do Medicamento. Zoledronato. 2006.
39. Pecherstorfer M. *Managing neoplastic bone disease with ibandronic acid: a preclinical and clinical data update. Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 9,17,2008,3111-3119.
40. Resumo das Características do Medicamento. Ibandronato. 2006.
41. Barrett J, et al. *Ibandronate: A Clinical Pharmacological and Pharmacokinetic Update. Journal of Clinical Pharmacology.* 44,2004,951-965.
42. Coleman RE. *Risks and benefits of bisphosphonates. British Journal of Cancer.* 98,2008,1736-1740.
43. Pavlakakis N, Schmidt RI, Stockler MR. *Bisphosphonates for breast cancer (Review). The Cochrane Collaboration.* 2008,1-52.
44. Wong RKS, Wiffen PJ. *Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. The Cochrane Collaboration.* 2009,1-74.
45. Gant M. *Bone Health in Breast Cancer.* Em *Handbook of Cancer-Related Bone Disease.* Editado por RE Coleman, PA Abrahamsson and P HAdji. Publicado por BioScientifica. 2010,91-113.
46. Coleman RE, et al. *Adjuvant Treatment with Zoledronic Acid in Stage II/III Breast Cancer. The AZURE Trial (BIG 01/04). 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2010.* Disponível no URL: http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_226&terms=.
47. Tripathy, D. *Oral daily ibandronate: an effective and convenient therapy for skeletal complications in metastatic breast cancer. European Journal of Cancer Supplements.* 2,5,2004,17-20.
48. Bell R. *Bisphosphonates for metastatic bone disease: a therapeutic rationale. European Journal of Cancer Supplements.* 2,5,2004,1-4.
49. Bradley DA, et al. *Bone Directed Therapies for Prostate Cancer. The Journal of Urology.* 178,2007,S42-S48.
50. Richardson P, Hideshima T, Anderson KC. *An Update of Novel Therapeutic Approaches for Multiple Myeloma. Current Treatment Options in Oncology.* 5,2004,227-238.
51. Morgan GJ, et al. *First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomized controlled trial. Lancet.* 376,9757,2010,1989-1999.
52. Lahtinen R, et al. *Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. Lancet.* 340,8827,1992,1049-1052.
53. McCloskey EV, et al. *Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. British Journal of Haematology.* 113,4,2001,1035-43.
54. Berenson JR, et al. *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. The New England Journal of Medicine.* 334,1996,488-493.
55. Berenson JR, et al. *Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. Journal of Clinical Oncology.* 16,1998,593-602.
56. Rosen LS, 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 Journal.* 7,2001,377-387.
57. Terpos E, et al. *RANKL inhibition: Clinical implications for the management of patients with multiple myeloma and solid tumors with bone metastases. Expert Opinion on Biological Therapy.* 9,4,2009,465-479.
58. Santini D, et al. *Denosumab: The Era of Targeted Therapies in Bone Metastatic Diseases. Current Cancer Drug Targets.* 9,2009,834-842.
59. Anandarajah AP. *Role of RANKL in bone diseases. Trends in Endocrinology and Metabolism.* 20,2,2009,88-94.
60. Kostenuik PJ. *Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. Current Opinion in Pharmacology.* 5,2005,618-625.
61. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. *Denosumab in Osteoporosis and Oncology. The Annals of Pharmacotherapy.* 43,2009. DOI: 10.1345/aph.1M102.
62. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik. *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease. Endocrine Reviews.* 29,2,2009,155-192.
63. Lipton A, Goessl C. *Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. Bone.* 48,1,2011,96-99.
64. Fizazi K, et al. *Denosumab Compared with Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Comunicação oral.* 2010.
65. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. *Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone.* 48,2011,677-692.
66. Castellano D, et al. *The role of RANKL inhibition in cancer: the story of denosumab. Oncologist.* 16,2,2011,136-145.

67. Lewiecki EM. *RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. Expert Opinion on Biological Therapy.* 6,10,2006,1041-1050.
68. Resumo das Características do Medicamento. Denosumab. 2010.
69. Body JJ, et al. *A Study of the Biological Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand Inhibitor, Denosumab, in Patients with Multiple Myeloma or Bone Metastases from Breast Cancer. Clinical Cancer Research.* 12,4,2006,1221-1228.
70. Clemons M, Cole DEC, Gainford MC. *Can bone markers guide more effective treatment of bone metastases from breast cancer? Breast Cancer Research and Treatment.* 97,2006,81-90.
71. Compston J. *Markers in Bone Remodeling.* Em *Innovation in Skeleton Medicine.* Servier. 2008,173-179.
72. Cremers S, Garnero P. *Biochemical Markers of Bone Turnover in the Clinical Development of Drugs for Osteoporosis and Metastatic Bone Disease. Potential Uses and Pitfalls. Drugs.* 66,16,2006,2031-2058.
73. Van Poznak CH, et al. *American Society of Clinical Oncology Executive summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology.* 29,9,2011,1221-1227.
74. *National Comprehensive Cancer Network - Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer.* Versão 2. 2011. Disponível em www.nccn.com.
75. Mottet N, et al. *EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. European Urology.* 59,2011,572-583.
76. *National Comprehensive Cancer Network - Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer.* Versão 2. 2010. Disponível em www.nccn.com.
77. Kyle RA, et al. *American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology.* 10,25,2007,2464-2472.
78. *National Comprehensive Cancer Network - Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma.* Versão 1. 2011. Disponível em www.nccn.com.
79. Lipton A, et al. *Randomized Active-Controlled Phase II Study of Denosumab Efficacy and Safety in Patients with Breast Cancer-Related Bone Metastases. Journal of Clinical Oncology.* 25,2007,4431-4437.
80. Lipton A, et al. *Extended Efficacy and Safety of Denosumab in Breast Cancer Patients with Bone Metastases Not Receiving Prior Bisphosphonate Therapy. Clinical Cancer Research.* 14,20,2008,6690-6696.
81. Campbell-Baird C, et al. *Incidence of acute phase adverse events following denosumab or intravenous bisphosphonates: results from a randomized, controlled phase II study in patients with breast cancer and bone metastases. Community Oncology.* 7,2010,85-89.
82. Stopeck AT, et al. *Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. Journal of Clinical Oncology.* 28,2010,5132-5139.
83. Fizazi K, et al. *Denosumab Treatment of Prostate Cancer with Bone Metastases and Increased Urine N-Telopeptide Levels after Therapy with Intravenous Bisphosphonates: Results of a Randomized Phase II Trial. Journal of Urology.* 182,2009,509-517.
84. Amgen Press Release. *Denosumab Significantly Improved Bone Metastasis-Free Survival in Men with Prostate Cancer. Pivotal Phase 3 147 Study Meets Primary Endpoint - First Bone-Targeted Therapy to Delay the Onset of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer.* 13 Dezembro 2010.
85. Fizazi K, et al. *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. Lancet.* 377,2011,813-822.
86. Fizazi K, et al. *Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients with Bone Metastases from Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms after Intravenous Bisphosphonates. Journal of Clinical Oncology.* 27,2009,1564-1571.
87. Body JJ, et al. *Effects of Denosumab in Patients with Bone Metastases with and Without Previous Bisphosphonate Exposure. Journal of Bone and Mineral Research.* 25,3,2010,440-446.
88. Henry DH, et al. *Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology.* 29,2011. DOI:10.1200/JCO.2010.31.3304.
89. Lipton A, et al. *A meta-analysis of results from two randomized, double-blind studies of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases. Journal of Clinical Oncology.* 28,7s,2010,abstr9015.
90. Lipton a, et al. *Comparison of denosumab versus zoledronic acid (za) for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: an integrated analysis of 3 pivotal trials. Annals of Oncology.* 21,8s,2010,abstr1249P.
91. Vij R, et al. *An open-label, phase 2 trial of denosumab in the treatment of relapsed or plateau-phase multiple myeloma. American Journal of Hematology.* 84,2009,650-656.
92. Weintraub B. *Trials Define Anti-Tumor Effects of Anti-Resorptive Agents. Denosumab Ahead of Zoledronate 2 to 1. Biodrugs.* 25,2,2011,135-138.
93. Neville-Webbe HL, Coleman RE. *Bisphosphonates and RANK ligand inhibitors for the treatment and prevention of metastatic bone disease. European Journal of Cancer.* 46,2010,1211-1222.
94. Castellano D, et al. *The Role of RANK-Ligand Inhibition in Cancer: The Story of Denosumab. The Oncologist.* 16,2011,136-145.
95. Bartsch R, Steger GG. *Role of Denosumab in Breast Cancer. Expert Opinion on Biological Therapy.* 9,9,2009,1225-1233.

96. Stopeck A. *Denosumab Findings in Metastatic Breast Cancer. Clinical Advances in Hematology & Oncology.* 8,3,2010,159-160.
97. Stopeck AT, et al. *Reply to MS Aapro. Journal of Clinical Oncology.* 2011;29:1-3.
98. Body JJ. *New developments for treatment and prevention of bone metastases. Current Opinion in Oncology.* 23,4,2011,338-342.
99. Gonzalez-Suarez E, et al. *RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. Nature.* 468,2010,103-107.
100. Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. *Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. Bone.* 48,1,2011,88-95.
101. Saylor PJ, Smith MR. *Bone Health and Prostate Cancer. Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 13,1,2010,20-27.
102. Smith MR. *Osteoclast targeted therapy for prostate cancer: Bisphosphonates and beyond. Urologic Oncology.* 26,2008,420-425.
103. Aragon-Ching JB. *Unraveling the role of denosumab in prostate cancer. The Lancet.* 377,9768,2011,785-6.
104. Vignot S, Khayat A. *A Step in the Journey of Denosumab from Bone-Target Therapy to Seed- and Soil-Targeted Therapy. Journal of Clinical Oncology.* 27,10,2009,1534-2536.
105. Henry DH, et al. *Reply to SM Sorscher et al. Journal of Clinical Oncology.* 29,2011. DOI:10.1200/JCO.2011.35.9181.
106. Terpos E, Dimopoulos MA, Berenson J. *Established role of bisphosphonates for prevention of skeletal complications from myeloma bone disease. Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 77,S1,2011,S13-S23.
107. Tassone P, et al. *Challenging the Current Approaches to Multiple Myeloma-Related Bone Disease: From Bisphosphonates to Target Therapy. Current Cancer Drug Targets.* 9,2009,854-870.
108. Pozzi S, Raje N. *The Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma: Mechanisms, Side Effects, and the Future. The Oncologist.* 16,5,2011,651-662.
109. Onishi T, et al. *Future directions of bone-targeted therapy for metastatic breast cancer. Nature Reviews Clinical Oncology.* 7,2010,641-651.
110. Hadji P. *Clinical considerations for the use of antiresorptive agents in the treatment of metastatic bone disease. Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2011. DOI:10.1016/j.critrevonc.2011.03.007.
111. Amgen Press Release. *Amgen Submits Application to Expand Indication for XGEVA® (Denosumab) to Prevent or Delay Spread of Prostate Cancer to the Bone.* 27 Junho 2011.

VIII. ANEXO

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP = adenosine difosfato;	EDTMP = etileno-diamino-bifosfonato-tetrametileno-fosfónico;
Akt = serina/treonina cinase;	EGF = factor de crescimento endotelial;
ASCO = <i>American Society of Clinical Oncology</i> ;	EFS = sobrevivência livre de eventos;
AppCp = $\beta\gamma$ -metileno da adenosina trifosfato;	ESMO = <i>European Society of Medical Oncology</i> ;
Apppl = ácido trifosfórico 1-adenosina-5-il éster 3-(3-metilbut-3-enil);	ET-1 = endotelina-1;
ATP = adenosina trifosfato;	FDA = <i>Food and Drug Administration</i> ;
bid = duas vezes por dia;	FGF = factor de crescimento dos fibroblastos;
BMA = agentes modificadores ósseos;	FPP = farnesil pirofosfato;
BMP = proteínas morfogénicas ósseas;	FPPS = farnesil pirofosfato sintetase;
BP = bifosfonatos;	GGPP = geranilgeranilpirofosfato;
BSAP = fosfatase alcalina específica do osso;	HAP = hidroxiapatite;
C-fms = receptor do factor de estimulação das colónias de macrófagos;	HGF = crescimento dos hepatócitos;
COX-2 = ciclo-oxigenase 2;	HR = <i>Hazard Ratio</i> ;
CPNPC = cancro do pulmão de não pequenas células;	IC = intervalo de confiança;
CR = resposta completa;	Ig = imunoglobulina;
CSF-1= factor de estimulação das colónias de macrófagos;	IGF = factor de crescimento semelhante à insulina;
CTx = C-telopéptido das ligações cruzadas de colagénio (urina ou plasma);	Ihh = <i>Indian hedgehog</i> ;
DFS = sobrevivência livre de doença;	IL = interleucina;
DKK = <i>Dicckopf</i> ;	im = intramuscular;
DP = progressão da doença;	IPP = isopentil difosfato;
Dpd = desoxipiridinolina;	iv = endovenosa;
EA = efeitos adversos;	JNK = c-Jun cinase N-terminal;
EAU = <i>European Association of Urology</i> ;	LRP = lipoproteína de baixa densidade relacionada com receptor;
	M-CSF = factor de estimulação das colónias de macrófagos;
	MIP = proteína inflamatória dos macrófagos;
	MM = mieloma múltiplo;
	MO = medula óssea;

MR = resposta mínima;	Q4W = 4 em 4 semanas;
MRI = ressonância magnética imagiológica;	Q12W = 12 em 12 semanas;
MS = sobrevivência mediana;	RANK = receptor activador do factor nuclear kB;
N-BP = bifosfonato contendo nitrogénio;	RANKL = ligando do receptor activador do factor nuclear kB;
NCCN = <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ;	RR; <i>Rate Ratio</i> ;
nr = não reportado;	SABCS = <i>San António Breast Cancer Symposium</i> ;
ns = estatisticamente não significativo;	sc = subcutânea;
NTx = N-telopéptido das ligações cruzadas de colagénio (urina ou plasma);	SDF = factor derivado do estroma;
ONJ = osteonecrose da mandíbula;	sFRP = proteínas relacionadas com <i>Frizzled</i> ;
OPG = osteoprotegerina;	SMPR = morbilidade óssea no período considerado;
OR = <i>Odds Ratio</i> ;	SRE = eventos relacionados com o esqueleto;
OS = sobrevivência global;	TGF = factor de crescimento transformante;
osf2 = factor específico dos osteoblastos-2;	TNF = factor de necrose tumoral;
P1CP = propéptido carboxiterminal do pró-colagénio tipo 1;	TSE = tempo até evento relacionado com o esqueleto;
PDGF = factores de crescimento derivados das plaquetas;	TRAF = factores associados ao receptor do factor necrosante tumoral;
PGE2 = prostaglandina E2;	TRAIL = ligando do factor necrosante tumoral relacionado com a apoptose;
PKB = proteína cinase B;	TRAP = fosfatase ácida resistente ao tartarato;
po = oral;	u-PA = activador do plasminogénio tipo urocinase;
P1NP = propéptido aminoterminal do pró-colagénio tipo 1;	VEGF = factor de crescimento endotelial vascular;
PR = resposta parcial;	Wnt = <i>Wingless</i> .
PSA = antigénio específico da próstata;	
PTH = hormona paratiroideia;	
PTHR1 = receptor da hormona paratiroideia;	
PTHrP = péptido relacionado com a hormona paratiroideia;	
Pyd = piridinolina;	
Q3W = 3 em 3 semanas;	