

Rezultatele tratamentului cu pamidronat disodic (Aredia®) comparativ cu calcitonina (Miacalcic®) în neoplaziile maligne avansate cu metastaze osteolitice

F. Bădulescu*, V. Voicu**, Mariana Aciu***, L.M. Pop*, Nelly Cherciu*

REZUMAT

Studiul constă în evaluarea efectelor tratamentului cu pamidronat disodic (Aredia®) comparativ cu cele ale tratamentului cu calcitonină (Miacalcic®) la pacienți cu neoplazii maligne în stadii avansate, cu metastaze osoase litice simptomatice. Studiul s-a efectuat pe două loturi: primul, de 10 pacienți, tratați cu pamidronat, iar cel de-al doilea, de 10 pacienți, tratat cu calcitonină, aceștia primind tratament asociat citostatic și hormonal, specific afecțiunii primare. În urma tratamentului cu Aredia® și Miacalcic® se remarcă o ameliorare a intensității durerilor osoase și mobilității cu debut după prima doză din fiecare medicament, dar cu un efect net evident după 6-8 săptămâni în cazul Miacalcicului® și 4-6 săptămâni pentru Aredia®. Se remarcă reducerea valorilor serice ale fosfatazei alcaline cu o medie de 38% la Aredia® și 27% la Miacalcic®. Imagistic, însă, numai la 2 bolnavi se remarcă remisiunea leziunilor (reducerea dimensiunilor sau calcificarea acestora), majoritatea bolnavilor (16) prezentând boală stabilizată sau chiar progresia leziunilor litice (2 cazuri). Tratamentul a fost bine tolerat.

Cuvinte cheie: metastaze osteolitice, pamidronat, calcitonină, paleația durerii

ABSTRACT

Dinatrium pamidronate treatment results (Aredia®) in comparison with calcitonin (Miacalcic®) treatment results in advanced malignant neoplasia with osteolytic metastasis

The aim of study is a comparative evaluation of dinatrium pamidronate (Aredia®) and of the calcitonine (Miacalcic®) treatment effects in patients with advanced malignant neoplasia, with symptomatic lithic bone metastasis. The study has comprised two groups: the first enrolling 10 patients treated with pamidronate, and the second group enrolling 10 patients too, treated with calcitonine. After the first dose of every drug it was noted an improving of the bone pain intensity and of the mobility, but with an evident effect after 6-8 weeks of Miacalcic® treatment and 4-6 weeks of Aredia® treatment. Also, it was noted a lowering of the alkaline phosphatase value with 38% rate in Aredia® treated group and 27% in Miacalcic® treated group. Imagistic, only at 2 patients it was observed the lesion remission (the lowering of calcification measure), 16 patients presenting the disease stability or even the lithic lesion progression (2 cases).

Key words: lithic bone metastasis, pamidronate, calcitonine, pain palliation

Introducere

Neoplaziile maligne determină, frecvent, în istoria naturală a lor tulburări ale homeostaziei calciului și afectarea sistemului osos (dureri osoase, fracturi patologice, hipercalcemie). Acestea apar cel mai des în cazul metastazelor osteolitice focalizate, fiind rezultatul resorbției osoase accentuate sub acțiunea osteoclaștilor, proces care are ca mecanism de bază acțiunea paracrină a unor factori derivați din celulele maligne, precum factorii de creștere, citokinele. Formarea osoasă nu este stimulată paralel cu resorbția, astfel că din os se eliberează calciu cu apariția hipercalcemiei.

Metastazele osoase litice sunt o indicație majoră a tratamentului cu pamidronat alături de hipercalcemia de origine malignă, mielomul multiplu stadiul III și boala Paget simptomatică. [1]

În acest studiu am evaluat efectul paleativ al pamidronatului disodic (Aredia®) comparativ cu cel al calcitoninei (Miacalcic®) la bolnavii cu neoplazii maligne cu diferite localizări primare, cu evoluție secundară la distanță (metastaze osoase) apărută la un interval variabil de timp

de la momentul diagnosticului inițial.

Material și metodă

În acest studiu au fost urmăritți 20 pacienți cu neoplazii maligne cu diferite localizări primare confirmate prin examen microscopic, cu metastaze osoase litice sau mixte (litice/sclerotice), stabilite imagistic (radiologic și scintigrafic), Tabloul clinic a fost dominat de durerile osoase însoțite uneori de tulburări de motilitate și astenie fizică.

Din numărul total al pacienților intrați în studiu, 10 au fost tratați cu pamidronat disodic (Aredia®) în doză de 30 mg intravenos dizolvați în 250 ml soluție cloruro-sodică 9% în interval de o oră, la două săptămâni, însumând 12 administrări. Celălalt grup de 10 pacienți a fost tratat cu calcitonină (Miacalcic®) în doză de 10UI/Kgc la 24 de ore timp de 10 zile, repetată la 4 săptămâni interval, timp de șase luni consecutiv. [2]

Monitorizarea tratamentului s-a efectuat prin examen clinic și investigații de laborator: hemoleucogramă completă, VSH, teste de funcție hepatică și renale (creatinină, uree) -

* Prof. Dr. F. Bădulescu, șef Clinică Oncologie, UMF Craiova

** Prof. Dr. Victor Voicu, șef disciplină Toxicologie Clinică, UMF București

*** Farm. Mariana Aciu, șef lucrări Fac. Farmacie, UMF Craiova

* Dr. L. M. Pop, asistent Oncologie, UMF Craiova

* Dr. Nelly Cherciu, rezident Oncologie, UMF Craiova

la interval de o lună, calcemie, fosfatemie și electroforeza proteinelor serice pentru determinarea nivelului albuminei cu corectarea calcemiei serice - la interval de două săptămâni. Dintre markerii metabolici ai formării osului am determinat nivelul fosfatazei alcaline serice la interval de o lună. De asemenea, s-au efectuat scintigrafii osoase și radiografii ținute pe situsul anatomic afectat la intrarea în studiu și la încheierea protocolului terapeutic. [3]

Din grupul pacienților tratați cu pamidronat 7 pacienți au prezentat neoplasm mamar, 6 fiind în stadiul IIIB, diagnosticate din 1995, tratate complex inițial și o pacientă cu stadiul IIA (T₂N₀M₀), diagnosticată în 1985, cu dezvoltarea metastazelor osoase în august-septembrie 1997. Două pacienți au fost diagnosticate cu sarcoame, respectiv o pacientă cu sarcom de părți moi din 1992 și o pacientă cu sarcom al corpului uterin din 1997, cu metastaze osoase din septembrie 1997. O pacientă a prezentat carcinom al corpului uterin diagnosticat în 1988, cu metastaze osoase din martie 1997.

Din grupul pacienților tratați cu calcitonină, 8 pacienți au avut neoplasm mamar stadiile IIB (2) și IIIB (6) tratate complex inițial, cu apariția în evoluție a metastazelor osoase la un interval variabil de la diagnosticul inițial, un pacient cu neoplasm tiroidian din 1985 și o pacientă cu neoplasm al colului uterin stadiul IIb din 1995, cu metastaze osoase din august-septembrie 1997.

Statusul de performanță al pacienților a fost apreciat prin indicele Karnofsky de 70 la 2 pacienți, 80 la 6 pacienți și 90 la 2 pacienți. Al doilea lot a prezentat următoarea distribuție a indicelui Karnofsky: 70 la o pacientă, 80 la 5 pacienți și 90 la 4 pacienți.

Metastazele osoase litice sau mixte au fost unice la 4 pacienți și multiple la 16 pacienți, localizate în principal la nivelul coloanei vertebrale, grilajului costal și oaselor bazinului. Un pacient a prezentat fractură în os patologic la nivelul aripii iliace.

Toți pacienții au fost tratați complex, specific localizării primare, stadiului inițial precum și structurii anatomopatologice a bolii maligne (chimioterapie antineoplazică, radioterapie, hormonoterapie, intervenție chirurgicală) înainte de diseminarea la distanță a bolii neoplazice.

Pacienții admiși în studiu nu au fost tratați anterior cu calcitonină sau pamidronat, au avut valori normale ale creatininei, ureei, testelor de disproteinemie, calcemiei, fosfatemiei, albuminemiei serice. Un criteriu prestabilit a fost excluderea din studiu a bolnavilor care au dezvoltat hipocalcemie în cursul tratamentului. S-a admis în studiu tratamentul citostatic și hormonal asociat, în schimb, a fost exclusă iradierea leziunilor osoase concomitent cu tratamentul cu Aredia® și, respectiv, Miacalcic®.

Diseminările secundare la distanță, altele decât cele de la nivelul scheletului, când au fost prezente la momentul începerii studiului au fost stabilizate, neconstituind o condiție majoră în ceea ce privește afectarea supraviețuirii pentru un interval de minim trei luni.

Rezultate

La toți pacienții aflați în studiu diagnosticul de malignitate s-a stabilit prin examen histopatologic sau citologic. Caracteristicile pacienților din cele două grupuri sunt reprezentate în **tabelul I**.

Din cele două grupuri ale studiului o singură pacientă nu a parcurs întreg protocolul terapeutic datorită apariției în evoluție după patru administrări de pamidronat a metastazelor cerebrale care, în ciuda tratamentului antineoplazic complex, au condus la moartea bolnavei.

Tabelul 1 Caracteristicile pacienților

Caracteristicile pacienților	Pacienții tratați cu Aredia®	Pacienții tratați cu Miacalcic®
Număr pacienți intrați în studiu	10	10
Număr pacienți care au parcurs întreg protocolul terapeutic	9	10
Vârsta pacienților		
- medie	53	51
- limite	43-71	40-65
Localizarea tumorii		
maligne primare		
- glandă mamară	7	8
- col uterin	0	1
- corp uterin	1	0
- tiroidă	0	1
- sarcoame	2	0
Tipul de metastază		
- litică	10	8
- mixtă	0	2
Numărul leziunilor osoase		
- unice	1	3
- multiple	9	7

Metastazele osoase au fost singurul situs al diseminării la distanță a bolii neoplazice la 16 pacienți. Ceilalți 4 pacienți au prezentat și metastaze hepatice (2 pacienți) și respectiv pulmonare (2 pacienți).

Scopul studiului a fost urmărirea comparativă între cele două grupuri de pacienți a evoluției clinice și paraclinice a metastazelor osoase în cursul tratamentului cu pamidronat și, respectiv calcitonină.

Clinic, răspunsul la tratament a fost apreciat prin evoluția intensității durerii și a motilității, apreciată printr-o scară analogă vizuală, în care bolnavul apreciază intensitatea durerii pe o scară în care "0" reprezintă absența durerii iar "100" reprezintă durerea extrem de severă, imposibil de tolerat. Aprecierea evoluției intensității durerii sub tratament la cele două grupuri este evidențiată în **tabelul II**.

Din acest tabel deducem că în grupul pacienților tratați cu pamidronat se constată o ameliorare subiectivă a intensității durerii cu 16 unități pe scara analogă vizuală, în timp ce în grupul pacienților tratați cu calcitonină acestea are valoare de 14 unități la sfârșitul tratamentului (**figura 1**).

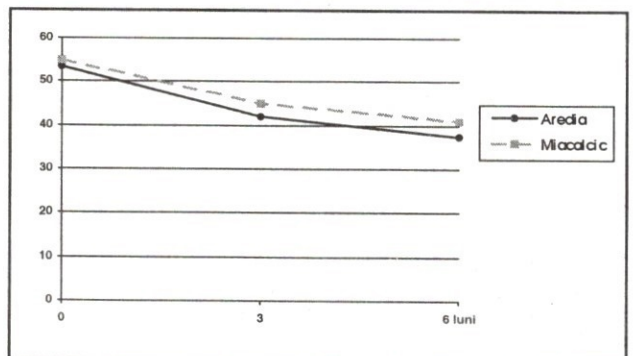


Figura 1. Evoluția comparativă a intensității durerii în timpul tratamentului cu Aredia® și Miacalcic® (unități pe scară analogă vizuală)

Tabelul II

Aprecierea intensității durerii

Pacienții studiului	Valorile intensității durerii la începutul studiului	Valorile intensității durerii la 3 luni de tratament	Valorile intensității durerii la finalul tratamentului
Grupul tratat cu Aredia®			
- valoare medie	53,5	42	37,5
- limite	20-85	15-70	5-70
- număr pacienți	10	9	9
Grupul tratat cu Miacalcic®			
- valoare medie	55	45	41
- limite	30-80	15-60	15-75
- număr pacienți	10	10	10

Aprecierea clinică a răspunsului terapeutic (scăderea intensității durerii, ameliorarea motilității, reducerea dozelor medicamentelor antialgice) poate fi definită ca ameliorare

“ușoară” sau “marcată” a intensității durerii și motilității în ansamblu, după cum reiese din **tabelul III**.

Tabelul III

Aprecierea clinică a răspunsului terapeutic

Pacienții aflați în studiu	Ameliorare „ușoară”	Ameliorare „marcată”
Pacienți tratați cu Aredia®	3 (30%)	6 (60%)
Pacienți tratați cu Miacalcic®	4 (40%)	6 (60%)

Aprecierea paraclinică a răspunsului terapeutic s-a efectuat prin urmărirea în dinamică a leziunilor osoase litice sau mixte observate imagistic. Astfel, au fost efectuate scintigrafii osoase complete la începutul și sfârșitul

protocolului terapeutic (**figurile 2-3**), precum și radiografii țintite la nivelul zonei afectate (**figurile 4-5**). Răspunsul posibil la tratament a fost: reducerea dimensiunilor leziunilor, calcificarea, stabilizarea sau progresia lor.

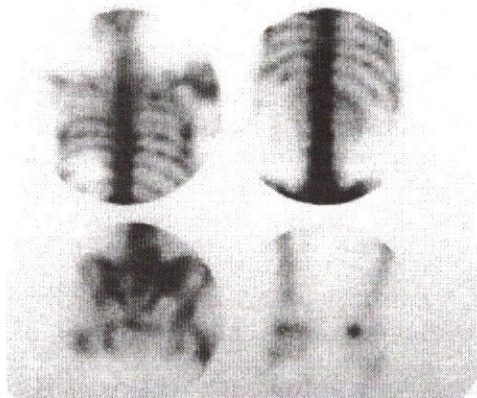


Figura 2. Caz clinic nr. 1. Scintigramă osoasă

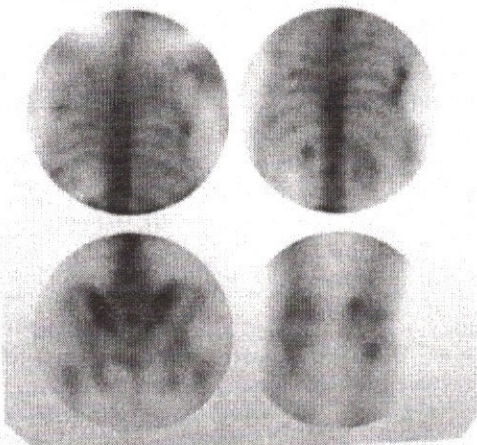


Figura 3. Caz clinic nr. 1. Scintigramă osoasă de control la 6 luni după tratamentul cu Aredia®

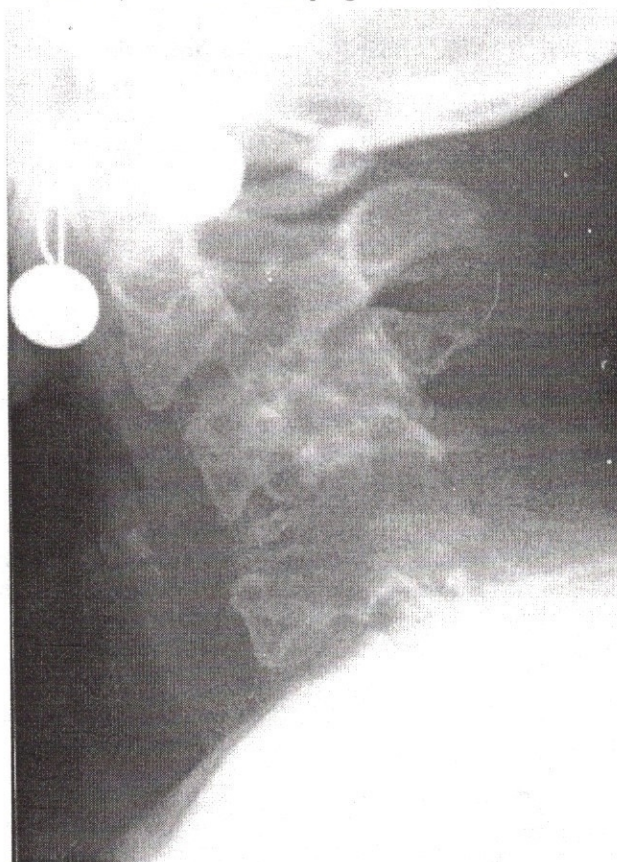


Figura 4. Caz clinic nr. 2. Radiografie osoasă țintită

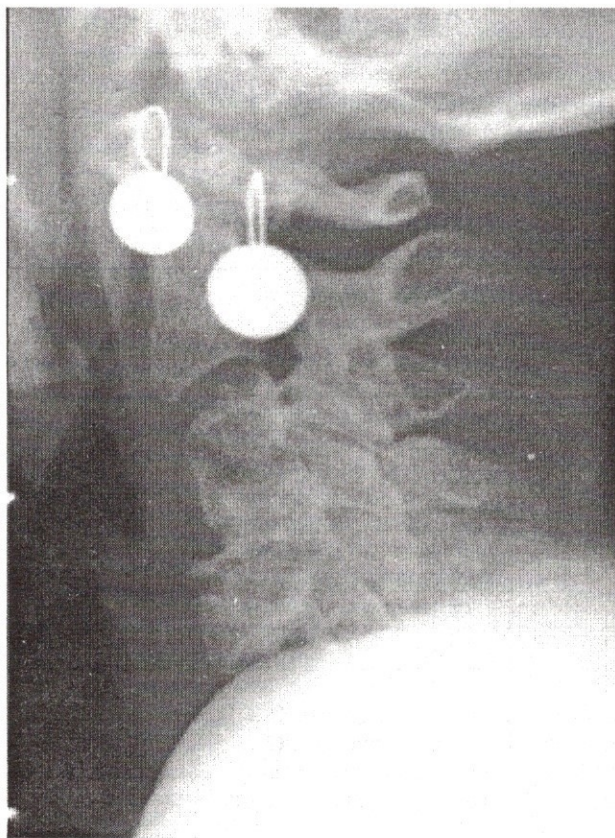


Figura 5. Caz clinic nr. 2. Radiografie osoasă ținută de control la 6 luni după tratamentul cu Aredia®

Din grupul pacienților tratați cu Aredia® s-a demonstrat la două paciente cu neoplasm mamar cu metastaze la nivelul coloanei lombare și dorsale reducerea dimensiunilor și respectiv calcificarea parțială a leziunilor litice. Restul pacienților nu au demonstrat un răspuns favorabil imagistic, leziunile menținându-se nemodificate sau chiar s-au dezvoltat altele noi.

Din grupul pacienților tratați cu Miacalcic®, bolnavul cu neoplasm tiroidian, cu metastază unică litică la nivelul oaselor bazinului (aripa iliacă dreaptă), cu fractură în os patologic a demonstrat un răspuns net favorabil obiectiv și subiectiv, acesta reluându-și motilitatea după 12 săptămâni de tratament. La ceilalți pacienți răspunsul a fost similar cu cel al pacienților tratați cu pamidronat.

Alături de examenele imagistice, bolnavii au fost urmăriți în dinamică biologic, prin determinarea calcemiei și fosfatemiei, o condiție a menținerii în studiu fiind menținerea valorii normale a calcemiei. Fosfataza alcalină serică a scăzut la ambele grupuri tratate, cu 38% în grupul tratat cu Aredia® și 27% în cel tratat cu Miacalcic® (figura 6).

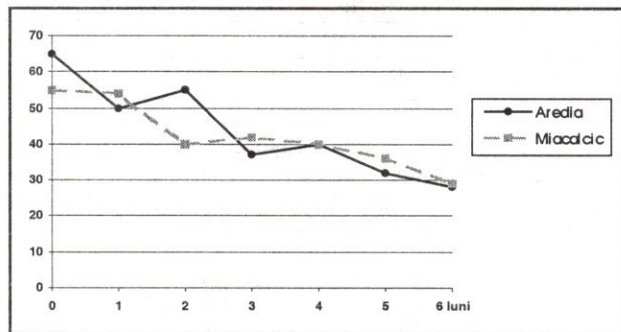


Figura 6. Dinamica comparativă a valorilor fosfatazei alcaline în timpul tratamentului cu Aredia® și Miacalcic®

În tabelul IV sunt prezentate principalele valori medii ale fosfatazei alcaline serice în dinamică în cursul tratamentului cu cele două substanțe medicamentoase.

Tabelul IV

Valorile medii ale fosfatei alcaline

Pacienții studiului	Valoarea în dinamică a fosfatazei alcaline serice (UI/l)						
	inițial	la o lună	la 2 luni	la 3 luni	la 4 luni	la 5 luni	la 6 luni
Grupul tratat cu Aredia®	65	50	52	38	38	31	27
Grupul tratat cu Miacalcic®	55	54	40	42	40	36	28

Ambele substanțe au fost bine tolerate, o singură pacientă tratată cu pamidronat a prezentat cefalee și mialgii la interval de o oră de la administrare, iar din cel de-al doilea grup, o pacientă a acuzat grețuri. În ambele situații însă, aceste efecte fiind ușoare, nu au impus întreruperea tratamentului.

Discuții

Acest studiu a evaluat efectele tratamentului cu pamidronat disodic comparativ cu cele ale tratamentului cu calcitonină la pacienți cu neoplazii maligne în stadii avansate, cu metastaze osoase cel mai frecvent multiple, litice și simptomatice. S-a administrat concomitent tratament citostatic specific localizării primare a bolii neoplazice. De asemenea, a fost acceptat în studiu tratamentul hormonal

în cancerul mamar.

Debutul răspunsului favorabil subiectiv a fost observat la câteva zile de la începutul tratamentului cu Miacalcic® și este marcant la sfârșitul primei serii de tratament. În cazul tratamentului cu Aredia®, diminuarea intensității durerii survine după prima doză de 30 mg și devine evidentă după 4-6 săptămâni de tratament. Concomitent cu reducerea intensității durerii se constată și ameliorarea motilității. Însă, din punct de vedere imagistic, numai la un număr mic de bolnavi în ambele grupuri se remarcă reducerea dimensiunilor sau calcificarea leziunilor litice, majoritatea bolnavilor neavând o evoluție favorabilă, ci de stabilizare. Totodată, la unii pacienți s-a remarcat progresia leziunilor, chiar la bolnavii care subiectiv au demonstrat o reducere marcată a intensității durerii. Acest fapt confirmă în principal efectul analgetic al ambelor substanțe medicamentoase, posibil nu numai prin

scăderea resorbției osoase, dar și prin implicarea altor mecanisme (sinteza de prostaglandine, inhibiția producerii de acid lactic).

În concluzie, se poate aprecia un răspuns subiectiv aproape similar pentru cele două medicamente, cu valori ușor mai bune în cazul pamidronatului, răspunsul obiectiv fiind similar nefavorabil în ansamblu.

Atât tratamentul cu pamidronat, cât și cel cu calcitonină nu au un efect terapeutic antineoplazic general în timp, majoritatea bolnavilor prezentând evoluție a bolii primare sau chiar la distanță, în alte situsuri decât cel osos. Astfel se explică de ce bisfosfonații și calcitonina ameliorează simptomul durere, dar nu influențează astenia fizică de exemplu, considerată ca rezultat al evoluției bolii maligne.

În ceea ce privește modul de administrare se constată un oarecare avantaj în favoarea pamidronatului care se administrează în doză unică la interval de două săptămâni, chiar dacă necesită supraveghere permanentă medicală, în timp ce calcitonina trebuie administrată zilnic, 10 zile pe lună.

Tratamentul a fost bine tolerat, fără a se constata efecte secundare cardio-vasculare, hepatice, genito-urinare sau neurologice.

Acestea sugerează că pamidronatul este un agent antiosteoclastic cu unele avantaje față de calcitonină, bine tolerat și eficient în tratamentul unor variate situații clinice caracterizate prin turn-over osos crescut, care includ și metastazele osteolitice. [2]

Deși numărul pacienților tratați cu Aredia® în clinica noastră este încă redus, acest studiu a permis câteva observații care au condus la unele concluzii semnificative.

Concluzii

1. Tratamentul cu pamidronat și calcitonină prezintă eficiență clinică subiectivă la pacienții cu cancer avansat cu metastaze osoase dezvoltate în evoluția bolii după un

tratament antineoplazic inițial complex, simptomul cel mai important pentru aceștia fiind durerea, frecvent ameliorată.

2. Ameliorarea durerii și a motilității menține o calitate a vieții (aspect important pentru pacient), prezentând o tolerabilitate bună și efecte secundare minore.

3. Pacienții aflați în studiu au avut imagistic un aspect staționar sau progresiv al bolii, numai la un număr redus de bolnavi constatându-se evoluția favorabilă a leziunilor.

4. Sugerăm că, în tratamentul neoplaziilor maligne avansate cu determinări secundare osoase cu sau fără alte situsuri de diseminare, să se folosească și alte mijloace terapeutice antineoplazice sistemice sau loco-regionale.

5. Paleația durerii, ameliorarea calității vieții, administrarea rapidă, fără efecte adverse semnificative, precum și puținele contraindicații și precauții, și posibilitatea asocierii chimioterapiei sistemice antineoplazice recomandă tratamentul cu pamidronat ca tratament de elecție în metastazele osteolitice dureroase ce afectează motilitatea normală. Datorită mecanismului comun de acțiune cele două medicamente au un efect sinergic cert. De aceea, opinăm pentru folosirea lor concomitentă în tratamentul metastazelor osteolitice, în special în situațiile care asociază hipercalcemie, rămânând de demonstrat modalitatea optimă de asociere, în ceea ce privește dozele, ritmul de administrare precum și ordinea asocierii.

BIBLIOGRAFIE

1. **Diel I.J., Kaufmann M., Bastert G.:** Metastatic Bone Disease, Fundamental and Clinical Aspects, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1994.
2. **Healey J.H.:** Metastatic Cancer to the Bone, in De Vita V.T. jr., Cancer, Principles & Practice of Oncology, 5th ed., Lippicott-Raven, Philadelphia, 1997, p. 2570-2586.
3. **Kenan S.:** Skeletal Complications, in Holland J.F., Cancer Medicine, 4th ed., Williams & Wilkins, 1997, p. 3147-3156.