



RELATO DE CASO

Qualidade de Vida como Ferramenta para Avaliar a Eficácia da Terapia com Lexidronan-Samário-153: Relato de Caso

Quality of Life as a Tool to Evaluate Sm^{153} -lexidronan Therapy Efficacy: Case Report

**Aline Daniele Conte¹; Flávia Felipe Darella¹; Marcella Araugio Soares Cardoso¹;
Flávia Paiva Proença Lobo Lopes¹; Priscilla Brunelli Pujatti¹**

INTRODUÇÃO

Metástase óssea é uma condição que altera a morbi-mortalidade em 70% dos pacientes com câncer, principalmente de próstata e mama. Em cerca de 85% destes pacientes, a dor óssea é relatada como sintoma mais evidente, especialmente na fase terminal da doença, sendo seu manejo clínico de difícil controle¹. Nos casos em que há falha terapêutica com os métodos convencionais, a terapia com o radiofármaco lexidronam-Samário-153 (EDTMP-¹⁵³Sm) torna-se uma proposta atraente para alívio da dor². A habilidade de tratar múltiplos sítios concomitantemente, fácil administração e integração com outras terapias são

características do EDTMP-¹⁵³Sm³. Apresenta alta afinidade pelo tecido ósseo e sua excreção é primariamente urinária. É um tratamento ambulatorial que consiste na administração de dose única (37 MBq/kg) e o procedimento pode ser repetido após 12 ou mais semanas, se houver indicação clínica. Os efeitos colaterais são piora transitória da dor em 10% dos casos nas primeiras 72 horas e mielossupressão com nadir de 3 a 5 semanas, que podem levar a debilitações agudas. A ocorrência de toxicidade hematológica grau 3 ou 4 é dependente de terapia mielossupressora prévia realizada pelo paciente e da presença de doença na medula óssea³.

¹Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCa), Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Priscilla Brunelli Pujatti, Praça da Cruz Vermelha, n°23 - Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 202330-130. Telefone: +55 21 32071118. E-mail: pujatti.pb@gmail.com

Declaração de Conflitos de Interesse: Nada a declarar.

O alívio da dor geralmente ocorre após a primeira semana de tratamento e, conseqüentemente, contribui para redução do consumo de analgésicos e diminuição de morbidade e redução de novas metástases ósseas². Apesar desses benefícios, pouco se discute sobre o impacto dessa terapia na qualidade de vida (QV) dos pacientes. Dentre os instrumentos disponíveis para análise de QV em pacientes com câncer destaca-se o desenvolvido pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*)⁴, que apresenta versão validada para a língua portuguesa⁵. Nesse contexto, o objetivo deste estudo de caso foi avaliar esse questionário e seu módulo BM22 como ferramentas para medida da efetividade do tratamento paliativo da dor óssea com EDTMP-¹⁵³Sm.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 61 anos, 1º grau completo, com diagnóstico de adenocarcinoma prostático, Gleason 8 e Antígeno Prostático Específico (PSA) 6,7ng/mL. Refratário à hormonioterapia e com cintilografia óssea com ácido medrônico (^{99m}Tc) (MDP-^{99m}Tc), sugerindo alterações osteodegenerativas em sacro. Hipertenso, diabético, etilista crônico e ex-tabagista. Submetido à prostatectomia radical e linfadectomia

obturadora em novembro de 2004, com estadiamento T3bNo, redução dos níveis de PSA (<0,04 ng/ml) após cirurgia e ultrassonografia pélvica normal. Em acompanhamento pós-cirúrgico, apresentou aumento dos níveis de PSA (0,31 ng/ml), sem evidência de lesões à distância, e foi encaminhado para radioterapia pélvica (66Gy em 33 frações). Por apresentar aumento progressivo do PSA (22,02 ng/ml), foi solicitada cintilografia óssea em novembro de 2009, que evidenciou implantes secundários ósseos em corpo de 3ª vertebra torácica à esquerda e articulação sacro-ilíaca direita, reclassificando o paciente para estágio IV. Após seis meses, a cintilografia óssea de controle descreveu novos achados para metástases ósseas em coluna vertebral, escápulas, arcos costais, ossos da pelve e porção proximal de fêmures. Em agosto de 2010 foi realizada orquiectomia bilateral e, após encaminhamento para oncologia, foi realizada quimioterapia de 2012 a fevereiro de 2015, incluindo diversos esquemas: bicalutamida de novembro de 2012 a agosto de 2013, com falha de resposta terapêutica; dietilestilbestrol de agosto de 2013 a janeiro de 2014, com evolução de doença e piora clínica; docetaxel e ácido zoledrônico de janeiro de 2014 a fevereiro de 2015, totalizando 18 e 12 sessões de cada. O PSA seguiu aumentando (184 ng/ml) após quimioterapia, com piora clínica, sendo,

então, indicado dois ciclos de mitoxantrona. Em outubro de 2014 referiu dor em quadril, evoluindo para dor lombar intermitente em janeiro de 2015. Após quatro meses foi encaminhado à Medicina Nuclear por piora do quadro álgico, refratário à morfina. Foi realizada nova cintilografia óssea na qual demonstrou múltiplas áreas de hiperfixação do radiotraçador no esqueleto axial e apendicular proximal (Figura 1). Solicitados exames laboratoriais para avaliação da elegibilidade ao tratamento, apresentando valor de PSA 232,30 ng/mL, creatinina 1,0 mg/dL, hemoglobina 139 g.L⁻¹, leucócitos 5.6x10⁹ L⁻¹, plaquetas 180x10⁹ L⁻¹. Foi então realizada a terapia com EDTMP-¹⁵³Sm na dose única de 37 MBq/kg em maio de 2015.

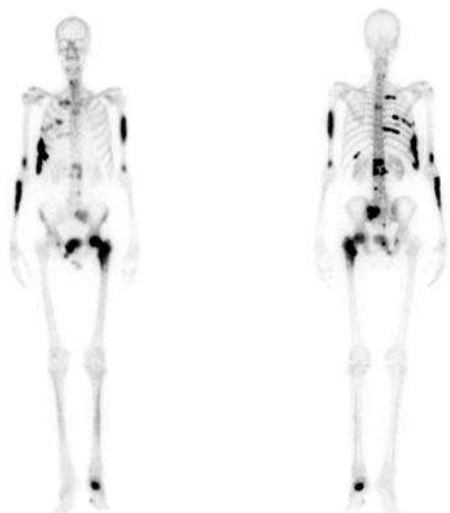


Figura 1. Cintilografia óssea de corpo inteiro com MDP-^{99m}Tc realizada pré-terapia evidenciando múltiplas áreas de hiper captação do radiofármaco.

Para avaliar o impacto do tratamento sobre a QV do paciente, o mesmo foi entrevistado utilizando EORTC-C30 Versão 3.0, validado para a língua portuguesa, e seu módulo para metástases ósseas BM22. Esse instrumento consiste em 30 questões, que avaliam o paciente em três escalas: funcional, sintomas e saúde global/qualidade de vida. Os questionários foram aplicados antes do início do tratamento com EDTMP-¹⁵³Sm, um e três meses após a terapia. A aplicação desses questionários teve duração de aproximadamente 10 minutos e a cada escala é atribuído um escore de 0 a 100. Quanto mais próximo de 100 melhor a saúde global e funcional do paciente e mais severos seus sintomas.

A distribuição dos escores segundo as escalas geral, de sintomas e funcional no período pré e pós-terapia é apresentada na Figura 2. O paciente apresentou melhora nos escores de saúde global, de 0 para 50 e 91,67; funcional, de 22,99 para 35,63 e 47,13; e redução no escore de sintomas, de 73,02 para 61,90 e 36,51, um e três meses pós-terapia, respectivamente.

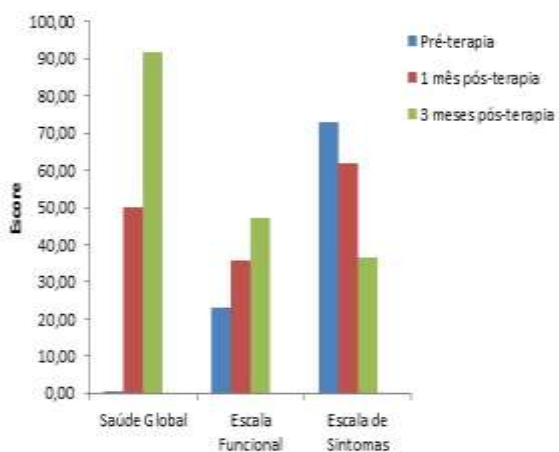


Figura 2. Distribuição dos escores de qualidade de vida do paciente a partir do questionário EORTC C-30 e módulo BM22, antes e após a terapia com EDTMP-¹⁵³Sm. O paciente apresentou melhora em sua saúde global e funcional, e diminuição dos sintomas, um e três meses pós-terapia.

A saúde funcional foi dividida em cinco subescalas: física, cognitiva, emocional, social e psicossocial. Os resultados dos escores obtidos pelo paciente em cada uma dessas cinco subescalas é apresentado na Tabela 1. De todas as subescalas, apenas os escores da saúde funcional social não apresentaram alteração após a terapia. A saúde funcional física traduz as dificuldades do paciente em exercer tarefas cotidianas, como, por exemplo, caminhar, se alimentar e carregar peso. Observou-se melhora na saúde funcional física três meses após a terapia (valor de escore de 0 para 28). A saúde funcional cognitiva verifica dificuldade de memória ou concentração do paciente, e o resultado foi positivo já no primeiro mês após a terapia, tendo permanecido estável até o terceiro mês (valor de escore de 50

para 100). A função emocional se refere à irritabilidade, nervosismo, depressão e preocupação do paciente, tendo apresentado melhora relevante e progressiva após a terapia (valor de escore de 0 para 58 e 66, um e três meses pós-terapia, respectivamente). Na função psicossocial, as perguntas avaliaram a preocupação do paciente com a perda de sua independência ou sua mobilidade conforme progressão da doença, com sua saúde futura, se o paciente está positivo em relação à sua enfermidade ou perante a possibilidade de melhora da dor. Essa função também apresentou melhora progressiva, com valor de escore de 22 para 33 e 50, um e três meses pós-terapia, respectivamente.

Com relação aos sintomas específicos apresentados, a escala é subdividida em fadiga, insônia, perda de apetite, náuseas e vômitos, diarreia, constipação e dor. Três meses após a terapia, os sintomas que apresentaram maior redução nos valores de escore foram insônia (de 100 para 33), constipação (de 100 para 0) e dor (de 100 para 66). A fadiga também foi reduzida, embora em menor intensidade. Considerando-se os aspectos da dor, o paciente também apresentou redução nos sítios de dor (87 para 47) e desaparecimento das características da dor (de 78 para 0) (Tabela 1).

Quinze dias após a terapia, os exames laboratoriais apresentaram queda nos níveis de leucócitos e plaquetas em relação ao anterior, com piora laboratorial após um mês de terapia. O paciente, no entanto, relatava melhora da dor após esse período e o oncologista considerou repetir a terapia após 12 semanas. Os resultados de exames três meses após a terapia revelaram importante plaquetopenia, com diminuição de hemoglobina e aumento dos leucócitos (Tabela 2). Em julho de 2015, o paciente foi atendido em emergência do INCA com queixa de confusão mental após queda de mesmo nível e após Tomografia Computadorizada (TC) de crânio foi diagnosticado com hematoma subdural subagudo frontotemporoparietal direito.

Realizada drenagem de hematoma sem intercorrências, com melhora neurológica significativa após o procedimento. Após dez dias referiu episódios de alterações visuais e síncope, com nova TC demonstrando hematoma subdural crônico contralateral, submetendo-se a nova drenagem de hematoma, com alta após procedimento. Em final de agosto de 2015, paciente teve novo quadro clínico de cefaléia e confusão mental, PSA>300 ng.mL⁻¹, hemoglobina 5 g.L⁻¹, leucócitos 5.1x10⁹ L⁻¹, plaquetas 22x10⁹ L⁻¹ (Tabela 3), não confirmando se a pancitopenia foi causada por invasão medular ou toxicidade do EDTMP-¹⁵³Sm. Foi encaminhado para cuidados paliativos e evoluiu para óbito no dia 27 de agosto de 2015.

Tabela 1. Análise da saúde funcional do paciente e dos sintomas por ele apresentado antes e após a terapia com EDTMP-¹⁵³Sm.

Escala	Pré-terapia	1 mês pós-terapia	3 meses pós-terapia
Funcional			
Funcional física	0	0	28
Funcional cognitiva	50	100	100
Funcional emocional	0	58	66
Funcional social	100	100	100
Funcional psicossocial	22	33	50
Sintomas			
Fadiga	100	78	78
Insônia	100	100	33
Perda de Appetite	100	67	100
Náuseas e Vômitos	50	67	50
Constipação	100	100	0
Diarreia	0	0	0
Dor	100	100	67
Sítios de dor	87	60	47
Características da dor	78	78	0
Interferência funcional da dor	29	25	25

Tabela 2. Análise de exames laboratoriais realizados antes e após a terapia com EDTMP-¹⁵³Sm.

Hemograma	Pré-terapia	15 dias após terapia	1 mês após terapia	3 meses após terapia
Hemoglobina (g.L ⁻¹)	139	125	121	50
Leucócitos (L ⁻¹)	5.6x10 ⁹	2.9x10 ⁹	2.5x10 ⁹	5.1x10 ⁹
Plaquetas (L ⁻¹)	180x10 ⁹	134x10 ⁹	55x10 ⁹	22x10 ⁹

DISCUSSÃO

O mecanismo de avaliação da eficácia da terapia com EDTMP-¹⁵³Sm mais utilizado é a escala de dor numérica^{1,2}. Apesar dos resultados demonstrarem a eficácia do radiofármaco no alívio da dor óssea, deve-se questionar se a taxa de sucesso dessa terapia não seria ainda mais representativa se outros parâmetros fossem incluídos na avaliação. Thapa e colaboradores avaliaram a eficácia do EDTMP-¹⁵³Sm utilizando como instrumento a escala da dor (escala visual e analgésica), o questionário de QV EORTC-C30 e seu módulo BM22, *performance status* (Karnofsky e ECOG), 15 dias antes até 3 meses após a terapia em 16 pacientes. A dor foi consideravelmente reduzida (75% dos pacientes), sendo 33% com resposta completa, 58% com resposta parcial e 8% com resposta mínima. Além disso, o EDTMP-¹⁵³Sm apresentou impacto positivo na qualidade de vida ($p < 0,001$ e no *performance status* ($p = 0,05$ no ECOG e

$p = 0,023$ Karnofsky) dos pacientes. Os autores concluíram que a avaliação através de múltiplos fatores dos instrumentos utilizados evidencia com mais clareza a eficácia da terapia e a melhora na qualidade de vida⁶.

No presente trabalho avaliou-se a análise de qualidade de vida como ferramenta adicional na medida de eficácia da terapia com EDTMP-¹⁵³Sm em um paciente com metástases ósseas de câncer de próstata. De forma geral, o paciente apresentou melhora em sua saúde global, funcional e redução dos sintomas. Observou-se redução parcial da dor e nos sítios da dor, embora a resposta completa quanto às características da dor tenha sido relatada. O efeito observado sob a dor e seus aspectos foram mais evidentes três meses após a terapia. Entretanto, após a melhora da qualidade de vida relatada no 3º mês, o paciente apresentou piora clínica e laboratorial significativa, não sendo descartada mielotoxicidade após terapia.

Resultados semelhantes foram obtidos por Lovera e colaboradores, que avaliaram o efeito analgésico do EDTMP-¹⁵³Sm em 20 pacientes com metástases ósseas ocasionadas por câncer de próstata, mama ou rins. A dor foi avaliada por escala visual analógica e diminuiu de 6,4 no pré-tratamento para 2,4 após 4 semanas, perdurando por, em média, 12,5 semanas. Mielotoxicidade foi observada em 68 % dos casos: grau I em 21 %, grau II em 37 % e grau III em 11 % dos pacientes. As plaquetas foram os elementos sanguíneos mais afetados e os leucócitos os menos afetados; porém, a contagem dos elementos sanguíneos retornou à normalidade entre a sexta e a oitava semana após o tratamento. Setenta e nove por cento dos pacientes reduziram o consumo de analgésicos ao nível basal após seis semanas e 88 % após a oitava semana. Quarenta e um por cento desses pacientes interromperam o uso de analgésicos⁷.

Outros fatores que proporcionam conforto e melhora clínica para o paciente paliativo que tiveram relevância quando aplicados no EORTC C-30 v.3.0 e seu módulo BM22 foram melhora na saúde funcional - função emocional, função cognitiva e função psicossocial - e redução em outros sintomas, além da dor, fadiga, insônia e constipação. Esses resultados demonstram que somente a intensidade da dor é um parâmetro insuficiente para

determinar o progresso do tratamento com EDTMP-¹⁵³Sm. No tratamento paliativo do paciente com câncer avançado a preservação da qualidade de vida é fundamental, além de fatores relacionados à escolha terapêutica, tais como elegibilidade, custo e efeitos colaterais.

Kurosaka e colaboradores estudaram dos questionários de QV como instrumento para avaliação da eficácia do tratamento com estrôncio-89 (⁸⁹Sr) 2.0 MBq/kg para dor óssea metastática em 13 pacientes. Os pacientes responderam à escala visual da dor e ao EORTC C-30 v.3.0 e BM22 antes de iniciar a dose, um, dois e três meses após a terapia. As características da dor foram significativamente reduzidas no primeiro mês, a escala visual da dor, funcional e a subescala psicossocial tiveram melhora relevante no segundo mês de acompanhamento. O estudo considerou a escala visual da dor incompleta como método único de avaliação, por não analisar a dor em cada sítio específico, a duração da dor (intermitente ou contínua) e fatores psicossociais que podem influenciar no resultado final⁸.

REFERÊNCIAS

1. Gonzalez LC, Murphy CA de, Romero PP, López MP, García CM, Hernández LC. Sm-EDTMP for pain relief of bone metastases from prostate and breast cancer. *Archives of Medical Research*. 2014; 45:301-08.
2. Gallicchio R, Giacomobono S, Nardelli A, Pellegrino T, Simeon V, Gattozzi D, et al. Palliative treatment of bone metastases with samarium-153 EDTMP at onset of pain. *J Bone Miner Metab*. 2014; 32:434-40.
3. Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. doi: 10.1007/s00259-008-0841-y.
4. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993; 85: 365-76.
5. Fayers PM, Aaronson NK, Cjoldal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Bruxelas 2001.
6. Lovera C, Massardo T, Galleguillos MC, González P, Comparini B, Yáñez M, et al. Analgesic response and secondary effects in patients with osteoblastic metastasis, treated with Samarium-153 ethylenediaminetetramethylenephosphate. *Rev Med Chil*. 1998; 126(8):963-71.
7. Thapa P, Nikam D, Das T, Sonawane G, Agarwal JP, Basu S. Clinical efficacy and safety comparison of ¹⁷⁷Lu-EDTMP with ¹⁵³Sm-EDTMP on an equidose basis in patients with painful skeletal metastases. *J Nucl Med*. 2015; 56:1513-19.
8. Kurosaka S, Satoh T, Chow E, Asano Y, Tabata K, Kimura M, et al. EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 quality of life scores in patients with painful bone metastases of prostate cancer treated with strontium-89 radionuclide therapy. *Ann Nucl Med*. 2012; 26:485–491.