

CASO CLÍNICO

Osteonecrose da mandíbula associada aos bifosfonatos em doentes com cancro do pulmão

Inês Neves^{a,*}, António Morais^{a,b} e Adriana Magalhães^a

^a Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João, EPE – Porto, Porto, Portugal

^b Departamento de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 28 de janeiro de 2013; aceite a 3 de maio de 2013

Disponível na Internet a 4 de julho de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Osteonecrose da mandíbula associada aos bifosfonatos;
Cancro do pulmão;
Fatores de risco;
Tratamento

KEYWORDS

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw;
Lung cancer;
Risk factors;
Therapy

Resumo A osteonecrose da mandíbula (ONM) pode surgir como complicação do tratamento com bifosfonatos. Esta patologia tem sido descrita em doentes com cancro e o seu desenvolvimento associado a exposição prolongada a altas doses de bifosfonatos. Má higiene dentária, história de uso de próteses ou extração dentária, quimioterapia, corticosteroides e radioterapia da cabeça e pescoço são fatores de risco reportados. Nas fases iniciais pode ser assintomática, contudo, o doente posteriormente desenvolve dor significativa e exposição óssea progressiva. Os autores descrevem 3 casos de ONM em doentes com cancro do pulmão após exposição prolongada a bifosfonatos e na presença de fatores de risco conhecidos. A ONM pode atingir seriamente a qualidade de vida dos doentes com cancro. O diagnóstico precoce poderá reduzir ou mesmo evitar as consequências da lesão óssea progressiva.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in lung cancer patients

Abstract Osteonecrosis of the jaw (ONJ) can occur as a complication of bisphosphonate therapy. This condition has been described in cancer patients and its development has been associated with prolonged exposure to high doses of bisphosphonates. Bad dental hygiene, a history of prosthesis or dental extraction, chemotherapy, corticosteroids, and radiation therapy of the head and neck are risk factors reported. In the initial stages it may be asymptomatic, but the patient subsequently develops severe pain and progressive exposed bone. The authors describe three cases of ONJ in lung cancer patients after prolonged exposure to bisphosphonates and there were known risk factors. ONJ can seriously affect the quality of life of cancer patients. An early diagnosis may reduce or avoid the consequences of progressive bone lesion. © 2013 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: inesneves.porto@gmail.com (I. Neves).

Introdução

A metastização óssea nos doentes com cancro do pulmão é um achado frequente na apresentação ou durante a progressão da doença. O tratamento com bifosfonatos tem demonstrado eficácia neste contexto¹⁻⁵.

Desde os primeiros relatos em 2003, uma associação entre bifosfonatos e osteonecrose da mandíbula (ONM) tem sido descrita⁶⁻¹¹. O mecanismo fisiopatológico subjacente à ONM ainda não se encontra totalmente esclarecido, mas uma insuficiente irrigação sanguínea e disseminação secundária de microrganismos parecem estar implicados¹²⁻¹⁴.

A ONM ocorre principalmente em doentes com exposição prolongada a altas doses de bifosfonatos endovenosos (EV) e na presença de fatores de risco⁶⁻¹¹. Nos doentes com cancro, o desenvolvimento da osteonecrose associada aos bifosfonatos é mais comum no mieloma múltiplo, cancro da mama, próstata e pulmão¹⁵⁻¹⁷.

Nas fases iniciais o doente pode estar assintomático, contudo, posteriormente desenvolve dor importante e exposição óssea progressiva^{18,19}.

Casos clínicos

Caso 1

Homem de 49 anos de idade, com adenocarcinoma de pulmão em estágio IV (M1 pulmonar, cerebral e óssea) diagnosticado em maio de 2010, foi submetido a 2 linhas de quimioterapia, radioterapia cerebral (30 Gy, 12 frações) e 12 tratamentos com ácido zolendróico 4 mg EV, a cada 3 semanas. Durante o curso da doença foi prescrita corticoterapia de forma continuada. O doente tinha uma história de extração dentária com má cicatrização, 2 meses antes do início de tratamento com bifosfonatos.

Em março de 2011, após 10 meses de exposição ao ácido zolendróico EV, o doente desenvolveu trismo com dor e tumefação dos tecidos moles na mandíbula direita. Nessa altura, estava a fazer erlotinib 150 mg/dia como terapêutica de terceira linha. A tomografia computadorizada (TC) da face mostrou uma marcada modificação da trabeculação óssea da mandíbula direita e a ortopantomografia confirmou alterações compatíveis com osteonecrose (fig. 1).

O doente foi inicialmente tratado com vários cursos de antibióticos e analgésicos, mas por manter exposição óssea progressiva com sangramento associado foi-lhe proposto tratamento cirúrgico. Em janeiro de 2012 foi submetido a cirurgia maxilo-facial, 8 meses após a suspensão do ácido zolendróico. Na avaliação a longo prazo foi confirmada uma boa recuperação. O exame histopatológico do tecido ósseo não revelou sinais de metástase.

Caso 2

Homem de 59 anos de idade, com carcinoma não-pequenas células do pulmão em estágio IV (M1 óssea) diagnosticado em janeiro de 2008, efetuou 2 linhas de quimioterapia, radioterapia torácica (30 Gy, 12 frações), 35 tratamentos com pamidronato 90 mg EV e, posteriormente, ácido ibandrónico por via oral 50 mg/dia. Em associação com a quimioterapia

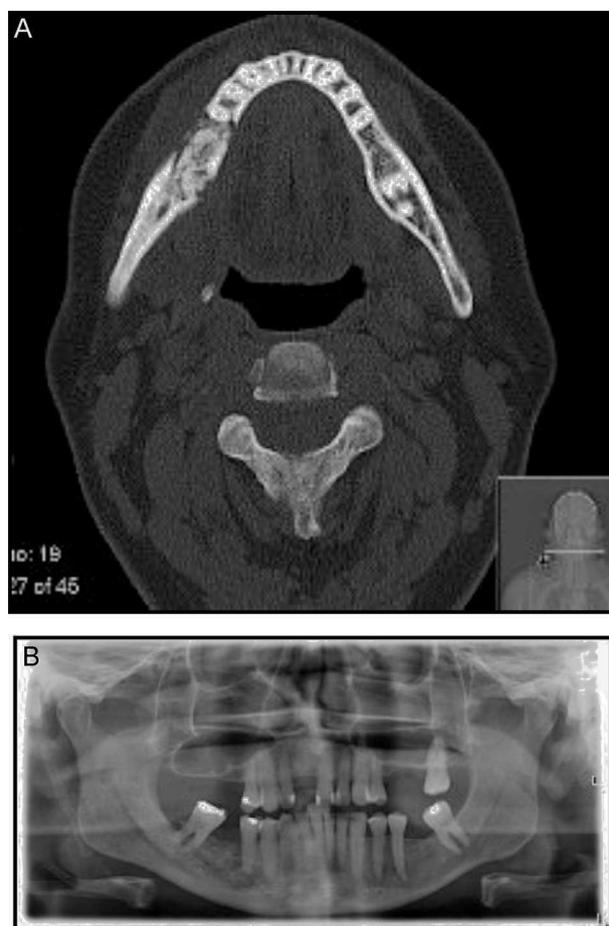


Figura 1 A. TC da face: marcada modificação da trabeculação óssea do corpo da mandíbula direita, com cerca de 3,5 cm de comprimento. B. Ortopantomografia mostrando alterações na mandíbula direita.

realizou ainda pulsos de corticóide. O doente apresentava uma história de uso de prótese dentária que condicionava traumatismo do rebordo alveolar e má higiene oral.

Em novembro de 2010 iniciou queixas algícas associadas a exposição óssea no local do traumatismo. A TC da face e a ortopantomografia confirmaram o diagnóstico. Nessa altura, o doente estava medicado com pemetrexedo e tinha realizado 26 meses de tratamento com o pamidronato EV a cada 3 semanas, seguido de 9 meses de ácido ibandrónico oral diário.

Os bifosfonatos foram suspensos e foi iniciado tratamento conservador. No entanto, posteriormente, ocorreu fratura patológica da mandíbula direita e o doente foi submetido a reconstrução cirúrgica em maio de 2011 (fig. 2). O exame histopatológico não demonstrou metástase do tecido ósseo.

Caso 3

Homem de 64 anos de idade, com adenocarcinoma em estágio IV (M1 óssea) diagnosticado em junho de 2011, foi tratado com 2 linhas de quimioterapia, radioterapia torácica (45 Gy, 18 frações) e 18 tratamentos com ácido zolendróico 4 mg EV até junho de 2012. Foi igualmente prescrita corticoterapia

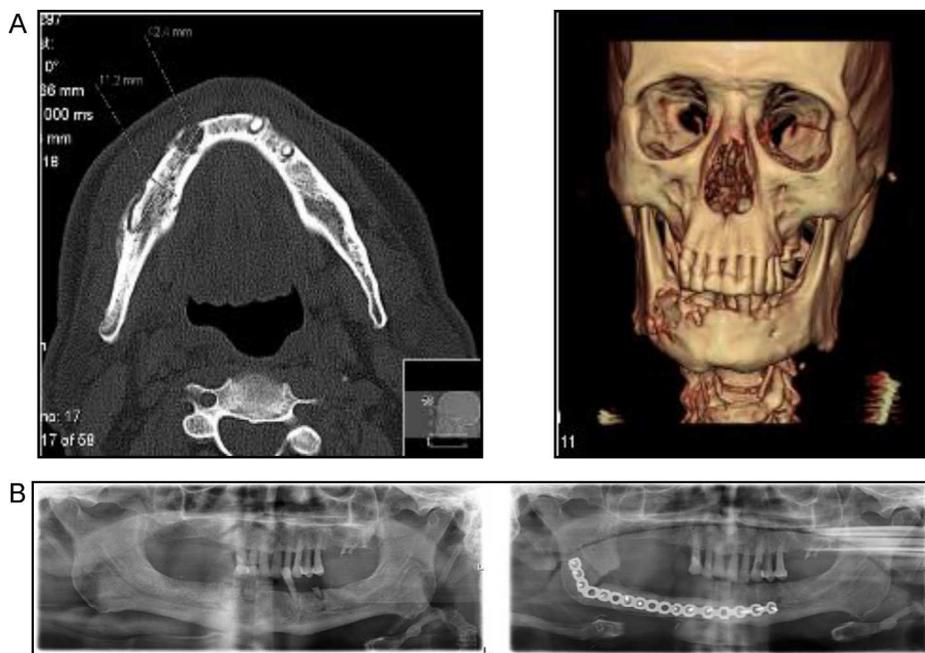


Figura 2 A. TC 3D da face: alteração da trabeculação óssea do corpo da mandíbula direita, com $4,2 \times 1,1$ cm de comprimento. B. Ortopantomografia antes e depois da cirurgia maxilo-facial: foi realizada ressecção do corpo da mandíbula direita e fixado retalho ósseo do perónio com placa reconstrutiva.

crónica. O doente tinha uma história de extração dentária no decorrer do tratamento do cancro de pulmão.

Durante a quimioterapia de segunda linha com pemetrexed e após 12 meses de tratamento com ácido zolendróico EV a cada 3 semanas, o doente refere disestesia da mandíbula. A TC da face revelou uma irregularidade da cortical da mandíbula direita e a ortopantomografia demonstrou imagem compatível com osteonecrose (fig. 3). O tratamento com os bifosfonatos foi interrompido, tendo sido iniciada antibió-terapia, resultando em melhora clínica e sem complicações documentadas até à data.

Discussão

A ONM associada aos bifosfonatos pode complicar o tratamento do doente com cancro e metástases ósseas. Como ilustram estes 3 casos clínicos, a ONM ocorre principalmente em doentes com exposição prolongada a altas doses de bifosfonatos EV e na presença de fatores de risco.

Os bifosfonatos

Apesar do facto da ONM poder ocorrer com qualquer tipo de bifosfonato, parece que o risco com o ácido zolendróico é significativamente mais elevado em comparação com os outros. Bamias et al. publicaram um estudo prospetivo de 17 doentes com cancro que desenvolveram ONM após tratamento com bifosfonatos, mostrando que o risco cumulativo de desenvolver ONM aumentou ao longo do tempo de exposição aos bifosfonatos, e o risco relativo foi significativamente maior no grupo do ácido zolendróico⁹. Boonyapakrn et al. também publicaram resultados que confirmaram o estudo anterior,

relatando uma conclusão adicional que o tempo médio de indução até à exposição óssea foi menor nos doentes que receberam ácido zolendróico¹¹. Estes resultados podem explicar a precocidade do desenvolvimento ONM nos nossos

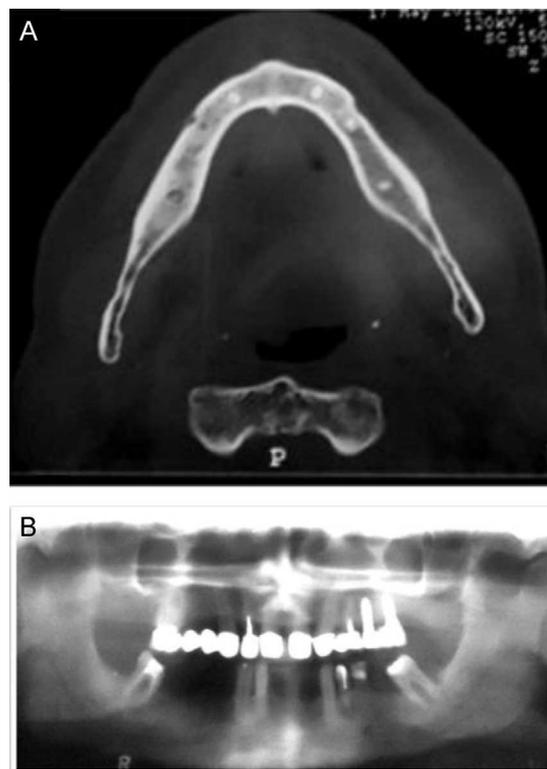


Figura 3 A. TC 3D: irregularidade da cortical óssea da mandíbula direita. B. Ortopantomografia confirmando as alterações na TC da face.

2 doentes que receberam ácido zolendronico, depois de 10-12 meses respetivamente, em comparação com os 35 meses observados no doente que recebeu o pamidronato seguido, mais tarde, de ibandronato oral.

O risco de desenvolver ONM também parece estar relacionado com a via de administração. Na coorte de Fleisher et al. em média o início de ONM nos doentes submetidos a tratamento com bifosfonatos EV é anterior ao início médio da ONM nos doentes submetidos a terapêutica oral²⁰.

Os fatores de risco

Uma história de remoção dentária ou outro tipo de tratamento cirúrgico, assim como o uso de prótese dentária, têm sido implicados no desenvolvimento da osteonecrose associada aos bifosfonatos¹⁷. Dois dos nossos doentes tinham uma história de procedimento dentário e o outro usava uma dentadura que causou traumatismo de rebordo alveolar.

Embora a incidência seja incerta, a forte associação à patologia e intervenção do foro odontológico destaca a necessidade de prestar muita atenção à saúde oral neste grupo de doentes^{15,21}. A maioria das séries mostra que a ONM ocorre principalmente após um procedimento cirúrgico oral, em cerca de 50 a 80% dos doentes^{11,15,16}.

Relativamente a essa questão, as orientações da *American Society for Bone and Mineral Research* sugerem que os doentes medicados com bifosfonatos devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral. Sempre que possível, o doente deve ter uma avaliação odontológica antes e durante a totalidade do tratamento¹⁹. Esta *Task Force* americana também recomenda que o tratamento com bifosfonatos só deve ser iniciado após a recuperação dos procedimentos odontológicos e a cirurgia dento-alveolar eletiva deve ser evitada durante o tratamento¹⁹.

Outros fatores de risco descritos também estiveram presentes nos 3 casos relatados, tais como os corticóides, quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço. Devido à diversidade de regimes de quimioterapia e tempo de administração, torna-se impossível analisar a contribuição dos vários regimes no desenvolvimento da osteonecrose. O mesmo acontece com corticóides e radioterapia. A maioria dos doentes que desenvolvem osteonecrose foi tratada com um ou mais destes tratamentos^{9,11}.

Tratamento

O oncologista deve estar ciente da ONM induzida pelos bifosfonatos, a fim de fazer um diagnóstico precoce. O seguimento adicional deve ser realizado por um especialista em patologia odontológica²².

O tratamento de osteonecrose nos doentes que receberam bifosfonatos é essencialmente preventivo. Quando a ONM se desenvolve os sintomas devem ser tratados e a dor controlada com analgesia adequada. Se houver evidência de infeção o tratamento deve incluir antibióticos^{8,22-24}. Quando a infeção e a exposição óssea persistem o tratamento cirúrgico deve ser considerado caso a caso^{18,19}.

Alguns especialistas sugerem a suspensão da administração dos bifosfonatos EV em doentes oncológicos com ONM estabelecida, se a situação clínica o permitir. No entanto, não há nenhuma evidência científica de que a

descontinuação do tratamento vá promover a cura do tecido ósseo necrótico. A decisão de descontinuar os bifosfonatos deve ser avaliada com base numa análise risco-benefício^{18,19,22-25}.

Conclusão

A ONM atinge seriamente a qualidade de vida de doentes com cancro, produzindo significativa morbidade e deixando sequelas permanentes. O diagnóstico precoce da ONM poderá reduzir ou evitar as consequências da lesão óssea progressiva. No entanto, o mais importante é garantir uma abordagem preventiva e estabelecer protocolos entre oncologista e dentista para melhorar o atendimento ao doente.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Langer C, Hirsh V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer*. 2010;67:4-11.
2. Rosen LS. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metastases associated with lung cancer and other solid tumors. *Semin Oncol*. 2002;29:S28-32.
3. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3150-7.
4. Michaelson M, Smith MR. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J Clin Oncol*. 2005;23:8219-24.
5. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, 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. *J Clin Oncol*. 2011;29:1221-7.
6. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115-7.

7. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005;353:99–102.
8. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:527–34.
9. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8580–7.
10. Khan AA, Rios LP, Sándor GK, Khan N, Peters E, Rahman MO, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol*. 2011;38:1396–69.
11. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with myeloma and other malignancies. *Oral Oncol*. 2008;44:857–69.
12. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2003;9:2893–7.
13. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Sedghizadeh J Am Dent Assoc*. 2009;140:1259–65.
14. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone*. 2009;45:843–52.
15. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy*. 2008;28:667–77.
16. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol*. 2012;35:386–92.
17. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27:5356–62.
18. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc*. 2006;137:1144–50.
19. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1479–91.
20. Fleisher KE, Jolly A, Venkata UD, Norman RG, Saxena D, Glickman RS. Osteonecrosis of the jaw onset times are based on the route of bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;18:S1090–7.
21. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4:42–55.
22. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc*. 2005;136:1675–81.
23. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144:753–61.
24. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod*. 2006;102:433–41.
25. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*. 2005;136:1658–68.