U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Metástases Ósseas: abordagem num centro de referência

Rafael José Campos Costa

M

2023



Metástases Ósseas: abordagem num centro de referência

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Estudante: Rafael José Campos Costa

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico institucional: up201705633@up.pt

Orientador: Pedro Filipe Ferreira Cardoso

Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Endereço de correio eletrónico: pffcardoso@gmail.com

Porto, Maio de 2023

X Rafael Costa

Rafael José Campos Costa
Estudante

X

Prof. Doutor Pedro Filipe Ferreira Cardoso
Orientador

Porto, Maio de 2023

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Doutor Pedro Filipe Ferreira Cardoso pela disponibilidade, orientação e partilha do seu conhecimento teórico e do seu rigor técnico e linguístico.

Resumo

Introdução: O osso é o terceiro local de metastização mais prevalecente, amiúde no cancro da próstata, mama, pulmão, rim e tiroide, atingindo tendencialmente o esqueleto axial e a extremidade proximal dos ossos longos. As metástases podem culminar em eventos relacionados com o esqueleto, destacando-se a dor como o sintoma inicial mais comum. O tratamento é primariamente paliativo, com o objetivo de alivar a dor e melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida. Deve envolver uma equipa multidisciplinar e inclui terapia sistémica, agentes dirigidos ao osso, radioterapia, cirurgia e técnicas ablativas.

Objetivos: Este trabalho pretende conhecer a realidade de um centro de referência na área de tumores musculo-esqueléticos quanto à abordagem de doentes com metástases ósseas. Mais especificamente, caracterizar esta população e analisar as abordagens terapêuticas.

Materiais e Métodos: Foi concretizada uma análise retrospetiva dos doentes com metástases ósseas, da consulta de grupo de tumores musculo-esqueléticos, de 2015 a 2021. Foram estudados quanto à idade, género, local do tumor primário e das metástases, tratamento, dor, funcionalidade e sobrevivência. A dor foi quantificada através da Escala Visual Analógica (VAS) e a funcionalidade pelo Musculoskeletal Tumour Society Scoring System (MSTS). Na análise do efeito dos tratamentos, aplicaram-se testes não paramétricos (Wilcoxon e Kunkal-Wallis), e da sobrevivência, o método Kaplan-Meier. Considerado estatisticamente significativo um valor p de $< 0,05$.

Resultados: Obteve-se uma amostra de 124 doentes, com idade média de 60,05 anos. Os cinco principais tumores primários foram pulmão, mama, próstata, rim e osso e partes moles. Os principais focos de metastização foram a coluna vertebral e os ossos longos. Um total de 36,0% das metástases eram dolorosas, com média de dor de 6,34, que reduziu para 3,02 com tratamento local em geral ($p < 0,001$). Até 51,3% das metástases nos ossos longos perturbavam a funcionalidade, com média de score MSTS de 40,00%, que aumentou para 65,96% com tratamento local em geral ($p < 0,001$). A sobrevivência mediana foi 19,00 meses.

Discussão/Conclusão: A radioterapia foi a terapêutica local mais aplicada, seguida da cirurgia combinada com técnicas ablativas, da cirurgia isoladamente e da cirurgia conjugada com radioterapia. Contudo, quase 70% das metástases não foram alvo de qualquer abordagem local. Estas intervenções, no geral, produziram um efeito estatisticamente significativo na redução da dor e na melhoria da funcionalidade, embora não se evidencie uma diferença estatisticamente significativa entre elas.

Palavras-chave: Osso e Ossos; Metástase; Estudos Retrospetivos; Portugal.

Abstract

Introduction: The third most typical location for metastasis is the bone, which most frequently occurs in prostate, breast, lung, kidney and thyroid cancer. Metastases preferentially affect the axial skeleton and the proximal portion of the long bones. They can lead to skeletal-related events, with pain being the most common initial symptom. The main goal of treatment, which is primarily palliative, is to relieve pain while improving functionality and quality of life. A multidisciplinary team should be involved in patient care, which includes systemic therapy, bone-targeted agents, radiotherapy, surgery and ablative techniques.

Purpose: This research aims to ascertain the reality of a reference centre in the field of musculoskeletal tumours concerning the management of patients with bone metastases. It specifically seeks to characterize this population and analyse the therapeutic approaches.

Materials and Methods: The investigator conducted a retrospective study of the patients with bone metastases from the musculoskeletal tumours group consultations between 2015 and 2021. The collected data included the age, gender, primary tumour and metastasis sites, treatment, pain, functionality and survival of the individuals. The investigator used the Visual Analogue Scale (VAS) to quantify pain and the Musculoskeletal Tumour Society Scoring System (MSTS) to measure functionality. The statistical analysis included nonparametric tests (Wilcoxon and Kunkal-Wallis) to examine the effect of treatments and the Kaplan-Meier estimate to calculate survival. A p-value of $< 0,05$ was considered statistically significant.

Results: The sample included 124 patients with a mean age of 60,05 years. The five most common primary tumours were lung, breast, prostate, kidney and bone and soft tissues. The main sites for metastasis were the spine and long bones. A total of 36,0% of metastases were painful, with a mean VAS of 6,34, which reduced to 3,02 after overall local treatment ($p < 0,001$). Up to 51,3% of long bone metastases impacted functionality with a mean MSTS score of 40,00%, which increased to 65,96% after overall local treatment ($p < 0,001$). The median overall survival was 19,00 months.

Discussion/Conclusion: Radiotherapy was the most applied local therapy, followed by a combination of surgery and ablative techniques, surgery alone, and the combination of surgery and radiotherapy. Nonetheless, local treatment application did not occur in almost 70% of the metastases. Globally, these interventions produced a statistically significant reduction in pain and functionality improvement, despite of the absence of any statistically significant difference between them.

Keywords: Bone and Bones; Neoplasm Metastasis; Retrospective Studies; Portugal.

Lista de Abreviaturas

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

MSTS: Musculoskeletal Tumour Society Scoring System

PET-TC: Tomografia de Emissão de Positrões – Tomografia Computorizada

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

TC: Tomografia Computorizada

VAS: Escala Visual Analógica

Índice

Agradecimentos.....**i**
Resumo.....**ii**
Abstract.....**iii**
Lista de Abreviaturas.....**iv**
Índice.....**v**
Lista de Tabelas.....**vi**
Lista de Figuras.....**vii**
Introdução.....**1**
Objetivos.....**6**
Materiais e Métodos.....**7**
Resultados.....**8**
Discussão/Conclusão.....**10**
Bibliografia.....**12**
Anexos 1: Tabelas.....**13**
Anexos 2: Figuras.....**16**

Lista de Tabelas

Tabela I: Frequência dos Tumores Primários 13
Tabela II: Frequência dos Locais de Metastização 14
Tabela III: Percentagem de Doentes Atingidos por Local de Metastização 15

Lista de Figuras

Figura 1: Modalidades de Tratamento Local..... 16

Figura 2: Média das Diferenças na Dor por Modalidade Terapêutica 17

Figura 3: Média das Diferenças no MSTS por Modalidade Terapêutica..... 18

Figura 4: Análise de Sobrevivência..... 19

Introdução

O osso é o terceiro local de metastização mais prevalecente, a seguir aos pulmões e ao fígado, e as metástases são a neoplasia maligna mais comum no osso.[1] Este padrão de metastização óssea é particularmente comum em tipos específicos de cancro: próstata (85% dos focos de metastização envolvem o osso), mama (70%) e pulmão, rim e tiroide (35-42%). Mais de 80% dos doentes com metástases ósseas possuem cancro da mama, da próstata ou do pulmão.[1,2]

O principal compartimento do osso envolvido pelas metástases é o osso esponjoso (localização da medula óssea vermelha), um terreno fértil para a adesão e multiplicação de células tumorais graças à rica vascularização e à produção local de fatores de crescimento por parte das células estromais, osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Este tipo de tecido é encontrado essencialmente no esqueleto axial e nas extremidades proximais dos ossos longos. De facto, esta localização é compatível com os principais focos de metastização óssea, constatando-se que o esqueleto axial é atingido em mais de 80% destes doentes. Particularmente, a coluna torácica é afetada em 63-70%, a grade costal em 57-77%, a bacia em 54-63%, a coluna lombossagrada em 20-54%, o crânio em 35% e a coluna cervical em 10%. Os ossos longos proximais (fémur e úmero) são afetados em 53% dos doentes, enquanto o esqueleto apendicular distal se restringe a apenas 1%.[3,4]

As células tumorais sequestram os mecanismos homeostáticos do osso, originando um desequilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos.[5] A partir desta disparidade, podem surgir dois grandes tipos de lesões: osteolíticas (aumento da atividade dos osteoclastos e disrupção da arquitetura óssea) e osteoblásticas (osteoblastos ativados favorecem a formação óssea e desenvolvimento de osteosclerose).[3,4] Cada um destes fenótipos pode predominar em neoplasias específicas, uma vez que o efeito das células tumorais no microambiente ósseo varia com o tumor primário de onde provêm e, consequentemente, com os fatores produzidos. Por exemplo, no cancro da próstata, são secretados fatores promotores dos osteoblastos, predominando as lesões de osteosclerose; no cancro do pulmão, estas vias são bloqueadas e são sobrexpressos fatores indutores de osteoclastos, predominando as lesões de osteólise.[2,5] Contudo, o padrão mais frequente é o misto (significativamente prevalente no cancro da mama), que se deve à hiperativação dos osteoblastos em compensação da disrupção óssea pelos osteoclastos.[2,4]

As metástases ósseas podem associar-se a um elevado grau de morbilidade decorrente da dor, das fraturas patológicas, da compressão da espinal medula, da hipercalcemia (quando osteolíticas) ou das complicações da cirurgia e da radioterapia.[4] Todas estas consequências são conhecidas como eventos relacionados com o esqueleto e associam-se a perda da mobilidade, diminuição da autonomia e da funcionalidade social, degradação da qualidade de vida, aumento

dos custos e redução da sobrevivência. As metástases osteolíticas são as mais suscetíveis e os doentes com cancro da mama são os mais afetados pelos eventos relacionados com o esqueleto (64% no cancro da mama, 49% no cancro da próstata e 46% no cancro do pulmão).[2] O sintoma inicial mais comum é a dor.[3] Além disso, a metastização óssea é a principal causa de dor relacionada com o cancro. No entanto, importa frisar que apenas 20% dos doentes com metástases ósseas desenvolvem sintomatologia.[6] A dor óssea apresenta-se, habitualmente, como uma dor mal localizada e de agravamento noturno. Resulta quer da produção de bradicinina e substância P pelas células tumorais quer da ocorrência de microfraturas no osso trabecular e subsequente irritação do periósteo.[2,3] A infiltração da medula óssea pode ainda resultar em anemia, trombocitopenia ou leucopenia. Dado que os doentes se encontram em fases avançadas da sua doença oncológica, é possível a presença de sintomas constitucionais, como mal-estar, anorexia e perda ponderal.[2]

O estabelecimento de metástases ósseas associa-se a um agravamento do prognóstico, com uma sobrevivência esperada a não ultrapassar os 2-3 anos na maioria dos doentes.[3] Especificando, a sobrevivência mediana é de 1 ano no cancro do pulmão, 2-3 anos no cancro da mama e 3-5 anos no cancro da próstata.[2] O prognóstico é muito variável, dependendo do tumor primário, da presença de metastização visceral, da extensão da metastização óssea, das alterações nos parâmetros laboratoriais, do estado funcional e da realização prévia de quimioterapia.[7]

Os exames imagiológicos padrão para a deteção de metástases ósseas são a radiografia, a tomografia computorizada (TC) e a cintigrafia óssea. A fase inicial do crescimento da metástase manifesta-se por osteopenia, objetivável na radiografia e na TC (esta permite melhor representação espacial e análise do estado da cortical óssea). Além das alterações estruturais, surgem perturbações no metabolismo ósseo (aumento da atividade osteoblástica em torno da metástase), detetáveis na cintigrafia óssea. A imagiologia também é fundamental na avaliação da resposta à terapêutica. Nas metástases osteolíticas, estão recomendadas a radiografia ou a TC, onde é aceite como regressão tumoral a deteção de esclerose sobre uma área de osteólise prévia, na ausência de novas lesões. Nas osteoblásticas, é útil a cintigrafia óssea, onde se deteta uma diminuição gradual da captação dos radioisótopos. Contudo, com estes exames não se visualizam as metástases em si, mas a reação estromal às células tumorais, o que limita a deteção precoce e a avaliação da resposta à terapêutica. Por isso, são cada vez mais utilizados métodos com maior sensibilidade e especificidade, como a ressonância magnética nuclear (RMN) ou a tomografia de emissão de positrões – tomografia computorizada (PET-TC).[2,3]

Em certos contextos, recomenda-se a realização de biópsia, sobretudo quando as metástases ocorrem em pequeno número e estão aparentemente confinadas ao osso ou quando

os exames imagiológicos são inconclusivos. Além de confirmar a doença metastática, permite avaliar a expressão de biomarcadores tumorais que poderão orientar a decisão terapêutica.[2]

O tratamento é primariamente paliativo e tem o objetivo de aliviar a dor, potenciar a funcionalidade e melhorar a qualidade de vida. A funcionalidade pode ser avaliada pelo Musculoskeletal Tumour Society Scoring System (MSTS), que tem por base a intensidade da dor, a função específica do membro superior ou inferior, a autonomia funcional e a aceitação emocional.[3,6] A abordagem destes doentes deve envolver uma equipa multidisciplinar e inclui terapia sistémica, agentes dirigidos ao osso, radioterapia, intervenções cirúrgicas e técnicas ablativas.[2]

A terapia sistémica inclui quimioterapia, hormonoterapia, terapia dirigida a alvo ou imunoterapia, selecionadas com base no tumor primário.[2] Complementarmente, devem ser usados agentes dirigidos ao osso (bifosfonatos e denosumab), que demonstraram reduzir a incidência de eventos relacionados com o esqueleto, mais concretamente, atenuam a dor e reduzem o risco de fratura.[2,5] Os bifosfonatos ligam-se à hidroxiapatite e são captados pelos osteoclastos, que entram em apoptose, inibindo a reabsorção óssea. Além disso, contrariam o crescimento tumoral ao minimizarem a angiogénese e modularem a resposta imune. O denosumab é um anticorpo monoclonal anti-receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), que bloqueia a atividade dos osteoclastos.[8] Em termos de tratamento farmacológico, inclui-se ainda a analgesia, que se deve reger pela escada analgésica da Organização Mundial de Saúde. Na maioria dos casos são necessários opioides, que podem ser combinados com adjuvantes (pregabalina e gabapentina) nos doentes com dor neuropática.[2]

Uma das bases da abordagem da doença óssea metastática é a radioterapia. Esta modalidade é muito eficaz quer no alívio da dor, graças à destruição das células tumorais e das células inflamatórias, quer na promoção da cicatrização e estabilização do osso, graças à destruição dos osteoclastos.[3] É considerada o tratamento de escolha para a dor produzida por metástases ósseas não complicadas com fratura, com a qual é alcançado um alívio parcial da dor em 50-80% dos doentes e um alívio completo em 30%.[8] Esta melhoria ocorre, geralmente, 2 a 6 semanas após as sessões de radioterapia.[9] Outro estudo, estima que, nos doentes que melhoraram com a radioterapia, esta resposta analgésica se mantém durante metade (56,6%) do restante tempo de vida. A durabilidade da resposta é superior naqueles que alcançaram um alívio completo em relação ao alívio parcial (70,2% face a 49,9%).[10] A radioterapia está ainda indicada para controlo de fraturas patológicas iminentes, mas que não são candidatos cirúrgicos.[2]

No tratamento de metástases osteoblásticas, está também aprovada a terapia com radiofármacos dirigidos a estas lesões, como o rádio-223. Este é um mimético do cálcio, que se liga aos cristais de hidroxiapatite, em zonas de maior formação óssea, e emite partículas alfa, induzindo quebras nas cadeias de ácido desoxirribonucleico (DNA) e apoptose das células tumorais. Esta emissão ocorre a curta distância, o que permite preservar os tecidos saudáveis.[8] O rádio-223 foi aprovado depois de demonstrar que prolonga em 5,8 meses o tempo até ocorrer um evento relacionado com o esqueleto e aumenta em 3,6 meses a sobrevivência geral.[9]

Outro dos pilares da terapêutica das metástases ósseas é a cirurgia. As principais indicações são uma fratura patológica estabelecida ou iminente e dor intensa refratária à radioterapia. Para apoiar a decisão terapêutica foram desenvolvidos sistemas de classificação mais detalhados, como o score de Mirels para metástases nos ossos longos, que inclui o tamanho (<1/3 do diâmetro do osso – 1 ponto; 1/3-2/3 – 2 pontos; >2/3 – 3 pontos), a localização (membro superior – 1 ponto; membro inferior – 2 pontos; peritrocantérica – 3 pontos), o padrão imagiológico (blástico – 1 ponto; misto – 2 pontos; lítico – 3 pontos) e a dor (ligeira – 1 ponto; moderada – 2 pontos; mecânica – 3 pontos) associadas à lesão. Uma pontuação superior a 8 indica uma fratura patológica iminente com necessidade de uma cirurgia profilática. No entanto, é fundamental entrar em linha de conta o estado geral do doente e a sobrevivência esperada. Uma estimativa inferior a 6 semanas é uma contraindicação relativa para a abordagem cirúrgica de uma fratura patológica iminente ou estabelecida. Para sobrevivências até 12 meses, são preferíveis intervenções menos invasivas que não impliquem reabilitação prolongada. Quando superiores a 12 meses, recomenda-se uma resseção em bloco e um procedimento de reconstrução mais durável, como uma prótese.[7] Outra fonte vai mais além e sugere uma sobrevivência mínima de 2 semanas para a realização da cirurgia, depois de analisar doentes com metástases em ossos longos e detetar uma melhoria estatisticamente significativa na funcionalidade 2 semanas após a cirurgia (MSTS progrediu de 39%, no período pré-operatório, para 62%).[6]

Para a seleção do tipo de cirurgia é importante ter em conta o número, o tamanho e a localização das lesões. Na doença oligometastática (e de pequenas dimensões), o tumor deve ser completamente excisado com margens negativas, com o intuito de prevenir recorrências locais.[2] De facto, a resseção em bloco de metástases isoladas pode ter um efeito benéfico na sobrevivência.[7] Contudo, na maioria dos casos, é realizada uma abordagem intralesional (curetagem), que deve ser complementada com uma técnica ablativa (por exemplo, termoablação por radiofrequência).[2] Quanto às lesões meta-epifisárias, recomenda-se a reconstrução com prótese ou o encavilhamento endomedular (técnica minimamente invasiva, preferível quando

esperança de vida curta). Em lesões diafisárias, está recomendada a fixação interna com encavilhamento endomedular, placa de osteossíntese ou prótese.[2,7]

A combinação de radioterapia no pós-operatório permite eliminar células tumorais residuais e prevenir a progressão tumoral, a osteólise e a deterioração da função. Adicionalmente, reverte a inflamação, contribuindo para o alívio da dor. De facto, em pacientes com metástases nos ossos longos, a radioterapia no pós-operatório permitiu restaurar um bom estado funcional em cerca de 80% dos casos, nos 3-4 meses seguintes ao início do tratamento.[11]

A abordagem de metástases vertebrais depende da sintomatologia, da extensão da doença e do prognóstico. Em tumores de crescimento lento ou com um prognóstico relativamente bom, pode ser realizada uma resseção total em bloco. Nos restantes, a dor provocada por fraturas dos corpos vertebrais é abordada com técnicas menos invasivas como a vertebroplastia e a cifoplastia. A primeira consiste na injeção percutânea de cimento ósseo no corpo vertebral, que vai estabilizar a fratura. A segunda consiste na criação de uma cavidade no interior do corpo vertebral com um balão de alta pressão, na qual é injetado cimento ósseo. Ambas as técnicas associam-se a um efeito analgésico rápido (em alguns casos, em apenas 24-48 horas). Apesar de estabilizarem os corpos vertebrais, não tratam a metástase e, por isso, devem ser combinadas técnicas ablativas ou radioterapia para limitar a disseminação tumoral.[2,12]

A compressão da espinal medula é uma emergência médica que deve ser imediatamente diagnosticada por RMN e prontamente tratada. Em doentes com boa mobilidade previamente à compressão e características da doença favoráveis, é realizada descompressão cirúrgica seguida de radioterapia. Naqueles com mau estado geral ou características desfavoráveis (compressão em múltiplos segmentos ou metastização visceral extensa), está apenas recomendada radioterapia.[2]

Por último, foram desenvolvidas técnicas ablativas minimamente invasivas capazes de alívio imediato da dor, recuperação funcional precoce, prevenção de eventos relacionados com o esqueleto e controlo local do tumor. De entre as diversas técnicas desenvolvidas, a termoablação por radiofrequência tem sido a mais amplamente utilizada e avaliada. Esta aquece e destrói o tumor através de mudanças recorrentes do movimento dos iões presentes nos tecidos pela aplicação de uma corrente alternada de alta frequência originária de elétrodos inseridos sob controlo por TC (efeito Joule).[1,5] Um estudo em doentes com metástases osteolíticas dolorosas, demonstrou que a termoablação por radiofrequência foi altamente eficaz no alívio da dor, reduzindo os valores médios da Escala Visual Analógica (VAS) de 8,1 para 5,5 (às 24 horas), 2,8 (ao fim de 1 semana) e 1,4 (volvidos 6 meses), e na melhoria da funcionalidade física, do sono e do estado emocional.[13]

Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo geral o conhecimento da realidade de um centro hospitalar de referência na área de tumores musculo-esqueléticos no que diz respeito à abordagem e tratamento de doentes oncológicos com metástases ósseas. Mais especificamente, pretende caracterizar a população de doentes em questão, descrever as abordagens terapêuticas realizadas e analisar os seus resultados.

Materiais e Métodos

Este estudo consistiu numa análise retrospetiva dos doentes oncológicos da instituição a que pertence o autor, que se apresentaram na consulta de grupo de tumores musculo-esqueléticos por desenvolvimento de metástases ósseas, desde 9 de janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2021. Nesta análise, foram incluídos todos os adultos (idade igual ou superior a 18 anos) presentes nesta consulta, a quem fosse identificada metastização óssea, independentemente do tumor primário.

Os dados (idade, género, local do tumor primário, local das metástases, data de diagnóstico, tratamento realizado, dor, funcionalidade e data de óbito) foram obtidos a partir do registo clínico de cada paciente e registados de forma anónima numa base de dados. A intensidade da dor foi quantificada através da VAS, uma escala numérica de 0 a 10, com o valor atribuído pelo próprio paciente, aplicada a todos os doentes incluídos no estudo, antes e depois da intervenção terapêutica. A funcionalidade foi determinada através do score MSTS, atribuído pelo médico assistente, aplicado apenas aos doentes com metastização para os membros inferiores ou superiores (através dos sistemas de pontuação correspondentes), antes e depois da intervenção terapêutica.

A análise estatística foi concretizada com recurso ao software Statistical Package for the Social Sciences versão 28 (IBM SPSS 28). Em relação às variáveis categóricas, foram apresentadas as frequências absolutas e relativas. Quanto às variáveis contínuas, foram calculadas a média ± desvio-padrão e valor máximo e mínimo. Para testar a significância das diferenças entre grupos de intervenção foram usados testes não paramétricos: Wilcoxon (para comparar as diferenças na dor e no score MSTS entre o período prévio e o período póstero à aplicação de tratamento em geral) e Kunkal-Wallis (para comparar o efeito na dor e no score MSTS das diversas modalidades terapêuticas em específico). Foi considerado estatisticamente significativo, um valor p de $< 0,05$. Para a análise de sobrevivência, aplicou-se o método Kaplan-Meier, calculando-se a sobrevivência mediana e aos 6, 12 e 60 meses.

Resultados

No presente trabalho, foi recolhida uma amostra de 124 doentes. Estes apresentaram uma média de idades de 60,05 ± 13,17 anos (amplitude, 19-87 anos) e identificaram-se como classes etárias com maior frequência relativa: 55-60 anos (16,9%), 60-65 anos (16,9%), 70-75 anos (15,3%) e 65-70 anos (11,3%). Destes doentes, 55,6% pertenciam ao género masculino e 44,4% ao feminino.

Os cinco principais tumores primários dos doentes desta amostra foram o pulmão (25,0%), a mama (16,1%), a próstata (12,9%), o rim (11,3%) e o osso e partes moles (6,5%), que configuraram no seu conjunto mais de 70% dos locais originários de metástases ósseas (Tabela I).

Quanto aos locais de metastização óssea, o principal foco desta amostra foi a coluna vertebral (31,4% dos locais atingidos), mais especificamente, a coluna lombossagrada (15,6%), a coluna dorsal (13,5%) e a coluna cervical (2,3%). Seguiram-se os ossos longos (26,8%), particularmente nas metáfises/epífises (15,8% face a 11,0% nas diáfises), a grade costal (14,9%), a bacia (14,7%), a cintura escapular (6,0%), o crânio (5,0%), a face (0,7%) e o esqueleto apendicular distal (0,5%) (Tabela II). De outra perspetiva, 70,2% destes doentes possuíam metástases na coluna vertebral (particularizando, 54,8% na coluna lombossagrada, 47,6% na coluna dorsal e 8,1% na coluna cervical), 63,7% em ossos longos (mais especificamente, 46,0% em metáfises/epífises e 31,5% em diáfises), 52,4% na grade costal, 46,0% na bacia, 20,2% na cintura escapular, 17,7% no crânio, 2,4% na face e 1,6% no esqueleto apendicular distal. Constatou-se ainda que em 87,1% dos doentes foram detetadas metástases no esqueleto axial (Tabela III).

Em termos de intervenções terapêuticas locais dirigidas às metástases ósseas, 16,74% das metástases foram abordadas com radioterapia, 6,19% com cirurgia em combinação com técnica ablativa, 4,36% com cirurgia isoladamente e 3,90% com cirurgia em combinação com radioterapia. As restantes 68,81% das metástases não foram alvo de qualquer intervenção local (Fig. 1).

Nesta amostra, 36,0% das metástases eram dolorosas, apresentando um valor médio de dor na VAS de 6,34 ± 1,82 (amplitude, 1-10). Quanto às metástases dolorosas submetidas a uma intervenção local, o valor médio da dor antes da intervenção era 6,55 ± 1,64 e reduziu para uma média de 3,02 ± 1,93, o que resultou numa média das diferenças de 3,53 ± 1,54 ($p < 0,001$). Com a aplicação das intervenções locais, 80,6% teve uma resolução parcial da dor, 14,0% uma resolução completa e 5,4% não apresentou qualquer resposta. Especificando por modalidade terapêutica, as médias das diferenças na dor foram 3,32 ± 1,25 nos doentes submetidos a radioterapia, 3,94 ± 2,10 naqueles submetidos a cirurgia isoladamente, 3,64 ± 1,50 nos submetidos a cirurgia combinada com técnica ablativa e 3,87 ± 2,00 nos doentes abordados com cirurgia em combinação com radioterapia ($p = 0,291$) (Fig. 2).

Quanto à funcionalidade dos doentes com metástases nos ossos longos, 51,3% das metástases perturbavam a funcionalidade, apresentando um valor médio no score MSTS de 40,00% ± 25,04% (amplitude, 0%-90%). Quanto às metástases que causavam impacto na funcionalidade submetidas a uma intervenção local, o valor médio do MSTS antes da intervenção era 37,12% ± 23,46% e aumentou para uma média de 65,96% ± 23,62%, o que resultou numa média das diferenças de 28,85% ± 17,34% ($p < 0,001$). Especificando por modalidades terapêuticas, as médias das diferenças no MSTS foram 24,62% ± 16,13% nos doentes submetidos a radioterapia, 27,33% ± 17,92% naqueles submetidos a cirurgia isoladamente, 34,44% ± 17,90% nos submetidos a cirurgia combinada com técnica ablativa e 25,00% ± 16,43% nos doentes abordados com cirurgia em combinação com radioterapia ($p = 0,413$) (Fig. 3).

A análise de sobrevivência demonstrou que a mediana da sobrevivência dos doentes desta amostra foi 19,00 meses. A taxa de sobrevivência aos 6 meses situou-se nos 79,0%, aos 12 meses nos 65,3% e aos 60 meses nos 29,0% (Fig. 4).

Discussão/Conclusão

Durante o período de 7 anos sobre o qual incidiu este estudo, foram identificados 124 adultos com metastização óssea, na consulta de grupo de tumores musculo-esqueléticos. A idade média situou-se nos 60 anos, incluindo doentes desde os 19 até aos 87 anos, com cerca de 60% contidos na faixa dos 55 aos 75 anos. Detetou-se um discreto predomínio do género masculino, que rondou os 55% dos doentes incluídos na amostra.

Tal como referido na literatura, os principais tumores identificados neste trabalho como estando na génese das metástases ósseas foram o cancro do pulmão, da mama e da próstata. No entanto, nesta amostra, observou-se uma maior distribuição por outros tipos de tumores primários, correspondendo o cancro do pulmão, da mama e da próstata a 54% dos tumores primários. Na literatura, está descrito que mais de 80% dos doentes com metástases ósseas possuem um destes três tumores. Outra diferença em relação à literatura científica é o surgimento das neoplasias do osso e partes moles como o quinto tipo de tumor mais associado a metastização óssea. Seria de esperar que este pódio fosse ocupado pelo pulmão, mama, próstata, rim e tiroide.

Quanto aos locais de metastização óssea, os dois maioritariamente atingidos foram a coluna vertebral e os ossos longos, constituindo quase 60% dos focos de metastização. Na coluna vertebral, em particular, houve uma predileção para a coluna lombossagrada e para a coluna dorsal. Outros dois locais amiúde afetados foram a grade costal e a bacia. Com menor frequência foram envolvidos a cintura escapular e o crânio e, raramente, a face e o esqueleto apendicular distal (estes dois últimos corresponderam, cada um, a menos de 1% dos locais de metastização óssea).

Em consonância com a literatura, mais de 80% dos doentes apresentaram metastização ao nível do esqueleto axial. Aproximadamente 70% desenvolveu metástases na coluna vertebral. Porém, a forma como o esqueleto axial foi atingido diferiu ligeiramente do descrito noutras fontes. Cerca de 48% dos doentes teve a coluna dorsal afetada (face aos 63-70% previamente descritos), a coluna lombossagrada foi afetada em 55% (contrastando com os 20-54% descritos), a grade costal em 52% (57-77% na literatura), a bacia em 46% (face aos 54-63%), o crânio a 18% (face aos 35% descritos) e os ossos longos em 64% (face aos 53%). Tal como descrito noutras fontes, a coluna cervical foi atingida em quase 10% dos casos e o esqueleto apendicular distal em apenas 1%.

No que diz respeito às intervenções terapêuticas locais dirigidas às metástases, destacou-se a radioterapia como a modalidade mais aplicada, seguida da cirurgia em combinação com técnicas de ablação, da cirurgia usada isoladamente e, por fim, da cirurgia em conjugação com a radioterapia. Contudo, é de frisar que quase 70% das metástases não foram alvo de qualquer abordagem local. De facto, apenas 36% de todas as metástases provocavam dor e apenas 50% das

metástases nos ossos longos tinham impacto na funcionalidade dos doentes, o que é, grosso modo, compatível com a literatura que relata que apenas 1 em cada 5 doentes com metástases ósseas desenvolve sintomatologia. Nestes pacientes com metástases dolorosas, o valor médio da dor na VAS era de 6,34. Nos pacientes com metástases nos ossos longos que provocavam impacto na funcionalidade, o valor médio do score MSTS era de 40%.

Limitando a observação às metástases ósseas dolorosas e que foram alvo de uma intervenção terapêutica local, o valor médio da dor na VAS, antes das intervenções, situava-se nos 6,55. Estas intervenções, no geral, produziram um efeito estatisticamente significativo, reduzindo a dor para uma média final de 3,02. Além disso, 81% dos doentes apresentou uma resolução parcial da dor e 14% uma resolução completa (o que está em concordância com a literatura, que refere que pode ser alcançada uma resposta parcial em até 80% dos casos e completa em até 30%, embora estes se limitem a estudos com radioterapia). No entanto, a comparação entre as modalidades terapêuticas aplicadas não evidenciou uma diferença estatisticamente significativa.

Passando a observar as metástases nos ossos longos que causavam impacto funcional e que foram alvo de uma intervenção local, o valor médio do score MSTS, antes das intervenções, era de 37,12%. As terapêuticas locais, no geral, produziram um efeito estatisticamente significativo, aumentando o score MSTS para uma média final de 65,96%. Os resultados obtidos são muito semelhantes ao estudo supracitado de Nooh *et al.* Porém, a comparação entre as modalidades terapêuticas aplicadas não evidenciou uma diferença estatisticamente significativa.

Por último, foi realizada uma análise de sobrevivência que evidenciou uma mediana de 19 meses para a sobrevivência dos doentes incluídos neste estudo. Este resultado é congruente com a informação apresentada na literatura, que refere que a maioria dos doentes com metástases ósseas não sobrevive além dos 2-3 anos. Pormenorizando os resultados desta análise, ao fim de 6 meses, continuavam vivos 79% dos indivíduos, ao cabo de 1 ano, 65%, e de 5 anos, 29%.

Bibliografia

1. Errani C, Bazzocchi A, Spinnato P, et al. What's new in management of bone metastases? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019;29(7):1367-1375. doi:10.1007/s00590-019-02446-y

2. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):83-110. doi:10.1038/s41572-020-00216-3

3. Ban J, Fock V, Aryee DNT, Kovar H. Mechanisms, diagnosis and treatment of bone metastases. *Cells*. 2021;10(11):2944-2973. doi:10.3390/cells10112944

4. Guerrieri AN, Montesi M, Sprio S, et al. Innovative Options for Bone Metastasis Treatment: An Extensive Analysis on Biomaterials-Based Strategies for Orthopedic Surgeons. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:589964. doi:10.3389/fbioe.2020.589964

5. Bădilă AE, Rădulescu DM, Niculescu AG, Grumezescu AM, Rădulescu M, Rădulescu AR. Recent advances in the treatment of bone metastases and primary bone tumors: An up-to-date review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4229-4255. doi:10.3390/cancers13164229

6. Nooh A, Goulding K, Isler MH, et al. Early improvement in pain and functional outcome but not quality of life after surgery for metastatic long bone disease. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(3):535-545. doi:10.1007/s11999.0000000000000065

7. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, et al. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(2):205-211. doi:10.1007/s00590-016-1857-9

8. Migliorini F, Maffulli N, Trivellas A, Eschweiler J, Tingart M, Driessen A. Bone metastases: a comprehensive review of the literature. *Mol Biol Rep*. 2020;47(8):6337-6345. doi:10.1007/s11033-020-05684-0

9. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):108-120. doi:10.1186/s13046-017-0578-1

10. Spencer K, Velikova G, Henry A, Westhoff P, Hall P, van der Linden YM. Net Pain Relief After Palliative Radiation Therapy for Painful Bone Metastases: A Useful Measure to Reflect Response Duration? A Further Analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(3):559-566. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.07.009

11. Adamietz IA, Wolanczyk MJ. Functional recovery after surgical stabilization and postoperative radiotherapy due to metastases of long bones. *Strahlenther Onkol*. 2019;195(4):335-342. doi:10.1007/s00066-018-1369-0

12. Saravana-Bawan S, David E, Sahgal A, Chow E. Palliation of bone metastases—exploring options beyond radiotherapy. *Ann Palliat Med*. 2019;8(2):168-177. doi:10.21037/apm.2018.12.04

13. Zhao W, Wang H, Hu JH, et al. Palliative pain relief and safety of percutaneous radiofrequency ablation combined with cement injection for bone metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(8):753-759. doi:10.1093/jjco/hyy090

Anexos 1: Tabelas

Tabela I: Frequência dos Tumores Primários

Locais Tumores Primários	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Pulmão	31	25,0
Mama	20	16,1
Próstata	16	12,9
Rim	14	11,3
Osso e partes moles	8	6,5
Estômago	5	4,0
Tiroide	4	3,2
Fígado e vias biliares	4	3,2
Mieloma múltiplo	4	3,2
Bexiga	3	2,4
Cólon e reto	3	2,4
Pele	3	2,4
Ovário	2	1,6
Útero	1	0,8
Laringe	1	0,8
Pâncreas	1	0,8
Timo	1	0,8
Nariz e seios paranasais	1	0,8
Glândulas salivares	1	0,8
Primário oculto	1	0,8
Total	**124**	**100**

Tabela II: Frequência dos Locais de Metastização

Locais Metastização	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Ossos longos (metáfise/epífise)	69	15,8
Coluna lombossagrada	68	15,6
Grade costal	65	14,9
Bacia	64	14,7
Coluna dorsal	59	13,5
Ossos longos (diáfise)	48	11,0
Cintura escapular	26	6,0
Crânio	22	5,0
Coluna cervical	10	2,3
Face	3	0,7
Esqueleto apendicular distal	2	0,5
Total	**436**	**100**

Tabela III: Percentagem de Doentes Atingidos por Local de Metastização

Locais Metastização	Percentagem doentes atingidos (%)
Esqueleto axial	87,1
Coluna vertebral	70,2
Coluna lombossagrada	54,8
Coluna dorsal	47,6
Coluna cervical	8,1
Grade costal	52,4
Bacia	46,0
Cintura escapular	20,2
Crânio	17,7
Face	2,4
Ossos longos	63,7
Ossos longos (metáfise/epífise)	46,0
Ossos longos (diáfise)	31,5
Esqueleto apendicular distal	1,6

Anexos 2: Figuras

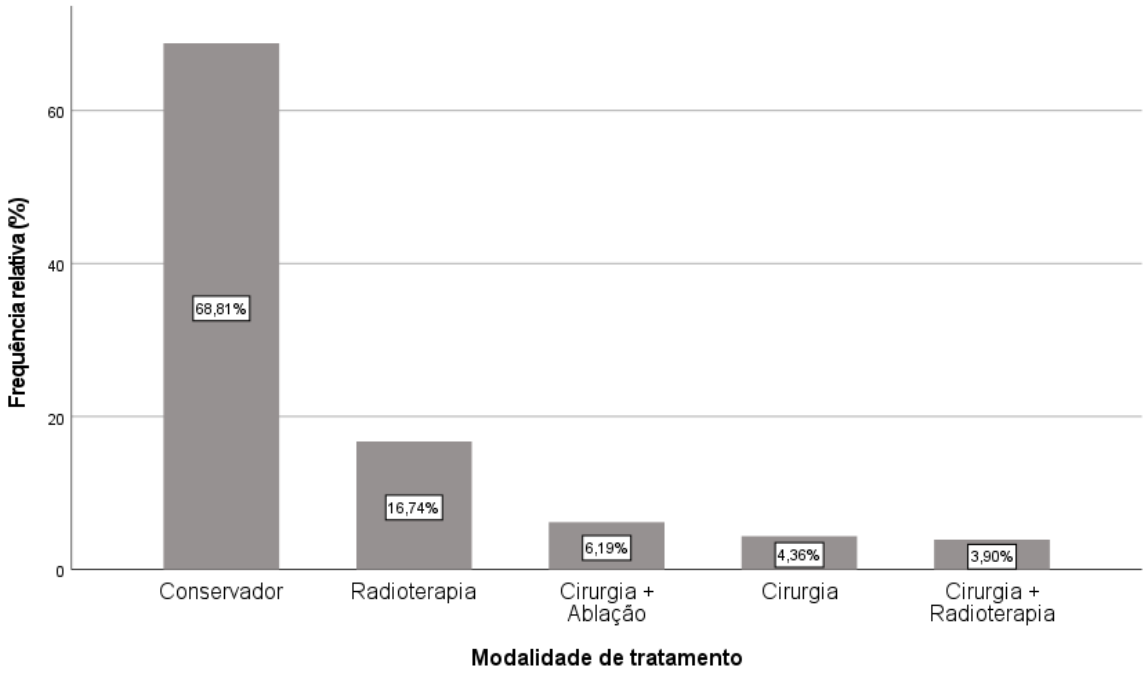


Figura 1: Modalidades de Tratamento Local

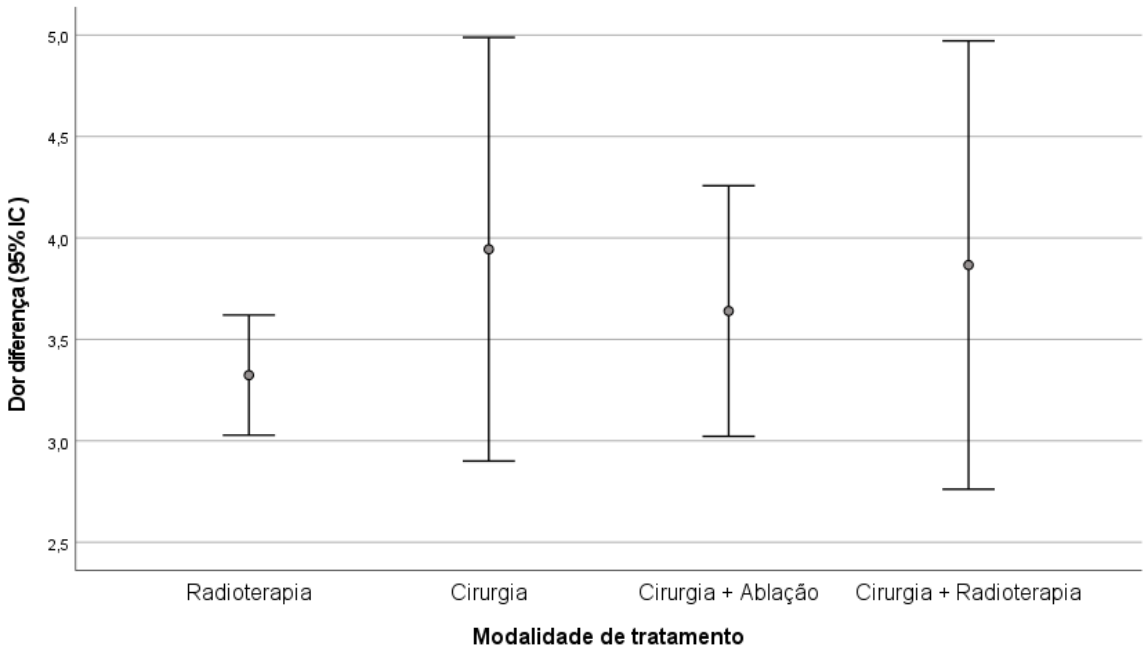


Figura 2: Média das Diferenças na Dor por Modalidade Terapêutica

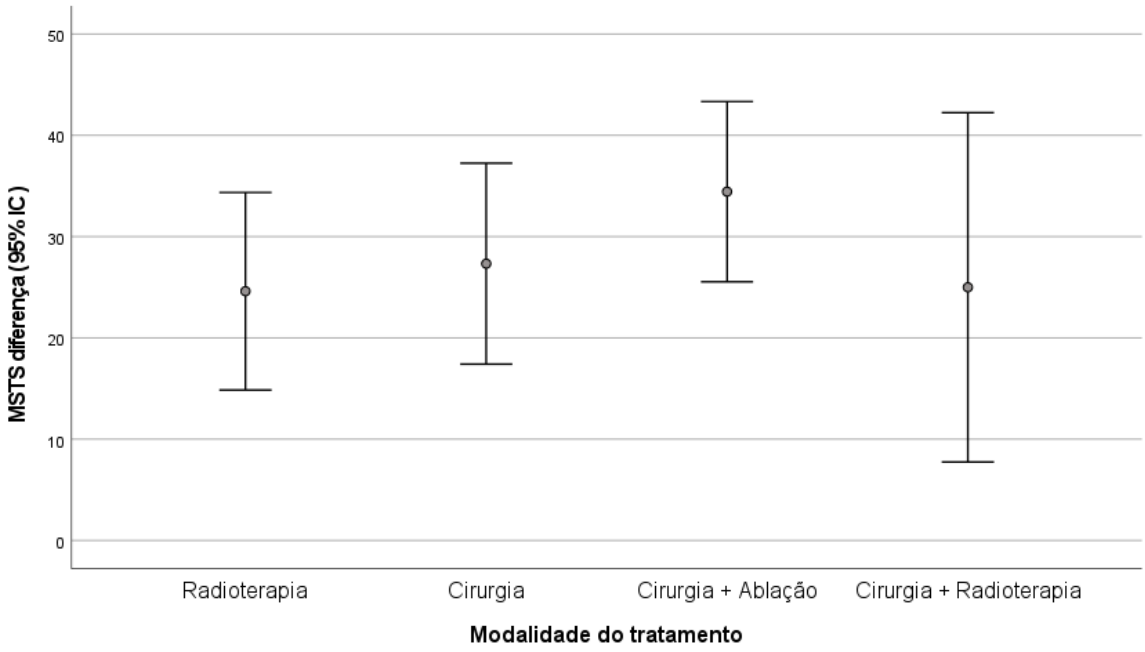


Figura 3: Média das Diferenças no MSTS por Modalidade Terapêutica

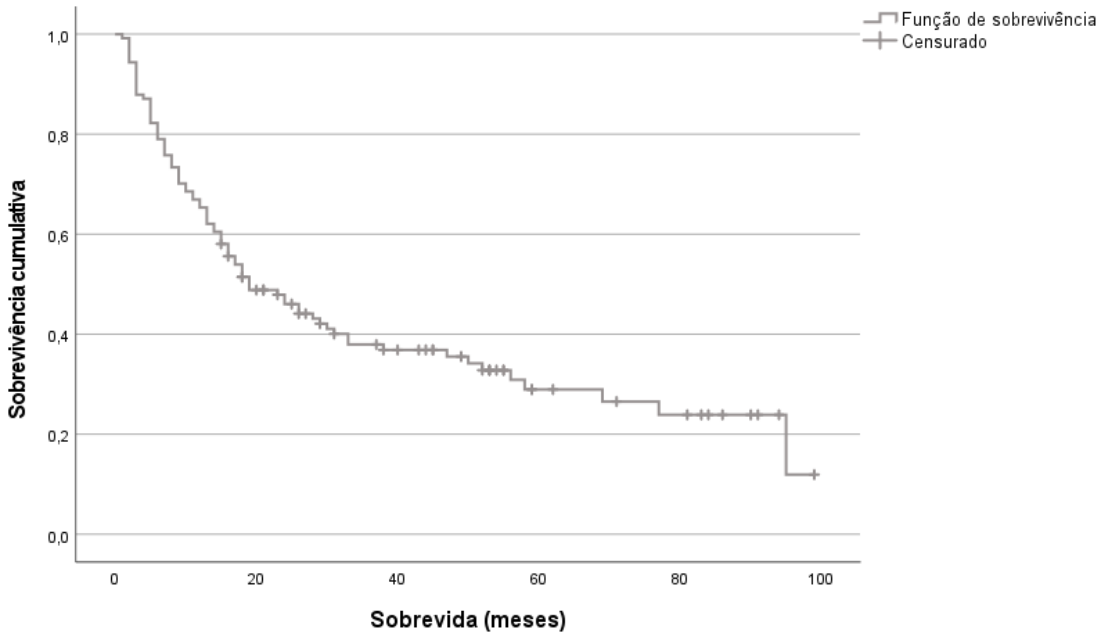


Figura 4: Análise de Sobrevivência

INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**