

# Metástase óssea: revisão da literatura

## *Bone metastases: literature review*

Walter Meohas<sup>1</sup>, Danielle Probstner<sup>2</sup>, Roberto André Torres Vasconcellos<sup>3</sup>, Ana Cristina de Sá Lopes<sup>4</sup>, José Francisco Neto Rezende<sup>5</sup>,  
Nelson Jabour Fiod<sup>6</sup>

### Resumo

Os autores sumarizam os aspectos históricos relevantes e os conceitos atuais sobre abordagem de pacientes com doença óssea metastática. Eles mostram a importância da história clínica, evolução e diagnóstico, avaliando os estudos radiológicos, cintilográficos e opções de tratamento. A conclusão é que o manuseio da metastase óssea deve levar em conta o prognóstico e a expectativa de vida.

**Palavras-chave:** Metástase; Carcinoma; Lesão óssea metastática.

### Abstract

The authors summarize the most relevant historical aspects and current concepts on approach of patient with bone metastatic disease. They point out the importance of clinical issues and diagnostic evolution, taking a look of radiologic and scintigraphic studies and treatment options. The conclusion is that management of bone metastasis should be tailored to the patient overall prognosis and life expectancy.

**Key words:** Metastasis; Carcinoma; Metastatic bone lesion.

<sup>1</sup> Médico Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia. Mestre em Ortopedia pela UFRJ. Chefe do Serviço de Tumor do Hospital de Traumatologia Ortopedia-INTO. Médico da Seção de Tecido Ósseo-conectivo HC I-INCA

<sup>2</sup> Médica Ortopedista. Membro Associado da SBOT. Especialista em Ortopedia Oncológica pelo INCA/MS.

<sup>3</sup> Médico Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia. Médico da Seção de Tecido Ósseo-conectivo HC I-INCA. Especialista em Ortopedia Oncológica pelo INCA/MS. Médico do serviço de tumor do H.T.O.-INTO

<sup>4</sup> Médica Ortopedista. Membro Associado da SBOT. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia Pediátrica.

<sup>5</sup> Chefe da Seção de Tecido Ósseo-conectivo HC I-INCA.

<sup>6</sup> Médico da Seção de Tecido Ósseo-conectivo HC I-INCA. Mestre em cirurgia pela UFRJ.

Trabalho realizado no INCA - Instituto Nacional de Câncer

Endereço para correspondência: Walter Meohas - Av. Ayrton Senna, 1850 sala241 - Barra da Tijuca. E-mail: wmeohas@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O termo "metástases" vem do Grego (meta = além ; stasis = parar)<sup>(7)</sup> sendo originalmente empregado no contexto da Teoria Fisiológica Humoral vigente 400-500 anos A.C., segundo a qual, o equilíbrio da homeostase corporal era dado pelo perfeito balanceamento entre os quatro humores orgânicos : sangue , bile amarela , bile negra e fleuma. Esta teoria fisiopatológica foi criada em analogia à Teoria dos "Quatro Elementos", sendo documentada por Hipócrates e posteriormente traduzida por Galeno no século 2 D.C., passando então à Escola Escolástica de Medicina da Idade Média.<sup>1, 2</sup>

Segundo a Teoria Fisiológica Humoral, o organismo cozinhava o excesso ou o eliminava através dos dejetos orgânicos . Caso o material não fosse completamente "cozido" ou eliminado, era depositado ("apostasis") ou mandado para outra parte do corpo ("metástases"). Acreditava-se que o acúmulo de bile negra era responsável pelo surgimento dos tumores e que as metástases eram depósitos desta bile transportados para outra parte do organismo. Estes conceitos influenciaram o meio científico até o século XIX, quando importantes descobertas delinearão um novo panorama no campo da Oncologia.<sup>1,2</sup>

As bases celulares do câncer foram reconhecidas nesta época com a demonstração do crescimento através da divisão celular por Raspail, em 1826, pela descrição da estrutura celular como unidade básica da vida por Schwann e pela descoberta de Müller de que o crescimento tumoral assemelhava-se ao do tecido normal.<sup>1</sup>

O termo "metástases" com o contexto que conhecemos foi introduzido por Récamier (1774-1852). Entretanto cabe a Thiersch (1822-1895) e Waldeyer (1865-1921) a estrutura das bases da Teoria Mecanicista que ganhou espaço a partir do século XIX através da comprovação morfológica de êmbolos metastáticos de células epiteliais em vasos linfáticos e linfonodos. De acordo com esta teoria, plenamente aceita no final do século XIX, as células tumorais seriam distribuídas via vasos sanguíneos e linfáticos, formando colônias tumorais no local onde fossem depositadas.<sup>1</sup>

Com a descoberta do microscópio tornou-se possível relacionar o tumor primário com os implantes ósseos secundários , inaugurando definitivamente o início da Teoria da Circulação. Paget, von Recklinghausen e Schmorl observaram que nem todos os ossos eram acometidos por implantes secundários com a mesma frequência , ficando claro que apenas o fluxo lentificado

de sangue nos sinusóides da medula óssea e a pouca espessura da parede dos vasos não poderiam ser as únicas explicações para este fato.<sup>1,2</sup>

Em 1889 Paget publica a Teoria do Solo e Semente, onde conclui que a influência combinada das células tumorais com o meio na qual se encontram, permitiriam o crescimento tumoral secundário após uma fase de latência, de forma análoga às sementes cujo potencial desenvolve em solo fértil.<sup>1</sup>

Em 1940 Batson comprova no meio científico a existência de uma quarta via de disseminação metastática, somando o sistema venoso avalvular que se estende da base do crânio à pelve às outras três vias conhecidas: sistemas Cava, Porta e Pulmonar.<sup>1</sup>

A metástase é, portanto, o resultado final de várias etapas interdependentes, um processo multifacetado que inclui uma complexa interação entre o tumor e organismo hospedeiro, uma seqüência de eventos que ainda hoje não foi completamente esclarecida.<sup>3</sup>

Desde 1970 as pesquisas neste campo vêm sendo intensificadas, sabendo-se atualmente da importância dos fatores quimiotáxicos e de crescimento no desenvolvimento da metástase óssea, corroborando a teoria proposta por Paget em 1889.<sup>1</sup>

Este trabalho faz um apanhado sobre a abordagem da doença óssea metastática, chamando atenção para suas particularidades, tratamento e prognóstico, independente do tumor primário.

## ASPECTOS CLÍNICOS

A doença óssea metastática é responsável por mais de 99% dos tumores malignos que acometem o osso e todo tumor maligno pode eventualmente produzir metástase.<sup>1</sup>

Fisiologicamente, a metástase é um processo ineficiente. Sabe-se, por exemplo, que após injeção intravenosa experimental de células tumorais altamente metastáticas, apenas 0,01% destas irão conseguir formar um foco tumoral.<sup>3</sup>

A ineficiência deste processo se deve às várias etapas interdependentes que compõem a complexa cascata de eventos necessários ao estabelecimento do implante secundário.<sup>3</sup>

O processo de disseminação metastática parece ser semelhante em todos os tipos de tumor, e suas etapas relevantes são a oncogênese, a angiogênese, a existência de células tumorais com fenótipo invasivo e com maior velocidade de crescimento, capacidade de sobrevivência à circulação sanguínea, adesão da célula tumoral ao tecido-alvo, extravasamento e crescimento celular na localização secundária, angiogênese no foco metastático

e bloqueio da resposta imune hospedeira.<sup>3</sup>

As metástases para pulmão são mais comuns em sarcomas, as metástases ósseas surgem com maior frequência dos carcinomas de mama (49%)(figura1), pulmão, rim, próstata e tireóide; localizando-se mais comumente nas vértebras, arcos costais (esqueleto axial 80%), na pelve e no fêmur<sup>7</sup>. Muitas vezes a localização primária permanece desconhecida (3%), chamando a atenção para a doença apenas o quadro metastático. Os implantes secundários são extremamente raros distalmente em cotovelo e joelho (0,3%), acometendo de forma preponderante mulheres acima da quarta década de vida.<sup>7,8</sup>



Figura 1 - metástase de tumor de mama (carcinoma ductal infiltrante).

Clinicamente a dor é o principal sintoma, podendo ser acompanhada de aumento de volume local e/ou fratura patológica. A lesão, no entanto, pode evoluir de forma assintomática e só se mostrar em vigência de fratura patológica ou do edema local, muitas vezes confundido com trombose venosa.<sup>9</sup>

A abordagem do paciente deve começar com o estadiamento clínico, representado na classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC). A metástase óssea ou não, é representada pela letra "M" (M0 ausência e M1 presença).<sup>10</sup>

O estadiamento clínico, inclui testes laboratoriais como hemograma completo, dosagem de eletrólitos (ex.: sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio), dosagem de enzimas (ex.: Fosfatase Alcalina, Desidrogenase Láctica, Fosfatase Ácida), dosagem de marcadores tumorais específicos (ex.: Antígeno Carcino-embrionário, Antígeno Prostático específico), dosagem de Imunoglobulinas, de proteínas específicas (ex.: Bence-Jones) e dosagem hormonal (ex.:Paratormônio).<sup>3</sup>

Um criterioso estudo por imagem, deve também

ser realizado, iniciando com radiografia simples do local acometido, procurando alterações como lesões líticas (com padrão geográfico, permeativo ou de "roído de traça"), lesões osteoblásticas ou mistas. É importante estar atento a possíveis reações periosteais (ex.: espiculada, laminada, triângulo de Codman), que, por não serem frequentes, podem ser superestimadas simulando diagnóstico de tumor ósseo primário.<sup>3</sup>

A Cintilografia Óssea complementa a avaliação, mapeando todo o esqueleto e definindo se a lesão em questão é única ou múltipla. O Tc99m-MDP é o radiofármaco mais utilizado para esta finalidade. O estudo por radionuclídeos foi introduzido para estadiamento por Sklaroff y Charkes em 1970<sup>9</sup>, é um exame metabólico, para lesões osteoblásticas, com alguma repercussão por imagem, fazendo diagnóstico de lesões ósseas com precocidade de até quatro meses em relação à radiografia simples.<sup>7</sup>

A investigação por imagem deve seguir com estudo tomográfico local e à distância (TC de tórax, abdome e pelve) e RNM com contraste de Gadolínio da região acometida, com a finalidade de melhor avaliar o comprometimento das partes moles ou compressão neurológica nas metástases de coluna.

Mais recentemente a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET Scan) vem sendo introduzida para rastreamento de metástase em alguns tipos de tumores, direcionamento de biópsias e estudo diferencial entre recidiva tumoral em partes moles e fibrose. O potencial clínico da PET ainda está sendo investigado para delinear claramente seu papel na abordagem do paciente oncológico.<sup>4</sup>

A última etapa do estadiamento clínico das lesões ósseas metastáticas é a biópsia, que pode ser feita de forma aberta (cirurgicamente) ou fechada (por trocarte). A biópsia óssea se faz necessária somente nos casos onde os exames de estadiamento não conseguiram definir a localização primária da lesão, devendo sempre ser feita após a investigação por imagem, para que o hematoma decorrente do trauma cirúrgico não altere o resultado da cintilografia, tomografia, ressonância magnética e radiografia simples.

#### TRATAMENTO LOCAL

Os principais objetivos do tratamento local são: alívio da dor, manutenção ou restauração da função, com descompressão neurológica e controle do crescimento tumoral local quando possível.<sup>5</sup>

Para esta finalidade utiliza-se a radioterapia isolada e ou em conjunto com procedimentos cirúrgicos, que devem levar em consideração o prognóstico do tumor

primário, a expectativa de vida e o estado geral de saúde do paciente.<sup>5</sup>

A radioterapia pode ser empregada com intenção paliativa, a fim de suprimir o crescimento tumoral nas lesões metastáticas que não ameacem biomecanicamente a estrutura óssea, isto porque induz um aumento da vascularização na periferia do tumor que enfraquece o osso adjacente a este, aumentando o risco de fratura espontânea.<sup>5</sup> As doses usadas no tratamento paliativo vão de 2000 a 4000 cGy, em doses fracionadas (800cGy nos dias 0-7-21 ou 2000 em 7 dias ou 3000 em 2 semanas ou 4000 em 4 semanas), a analgesia independe do fracionamento e sim da dose.<sup>11</sup>

Nos pacientes sem condições de cirurgia, a radioterapia é usada com objetivo antiálgico, na tentativa de melhorar a qualidade de vida.<sup>11</sup>

A radioterapia é ainda o principal método adjuvante no tratamento cirúrgico, uma vez que promove o controle tumoral nas áreas com implantes pela manipulação na cirurgia, mantendo a integridade estrutural e prevenindo novas fraturas ao longo do osso manuseado.<sup>5</sup>

O tratamento cirúrgico pode ser empregado nas fraturas patológicas iminentes ou naquelas já estabelecidas. A indicação para cirurgia é controversa, variando de acordo com a experiência de cada centro especializado em oncologia.<sup>5</sup>

São indicações cirúrgicas gerais de maior aceitação: fratura em ossos que sustentam carga onde a expectativa de vida é maior ou igual a 1 mês; fratura em ossos que não sustentam carga com expectativa de vida maior ou igual a 3 meses; estado geral de saúde adequado para intervenção cirúrgica; estoque ósseo remanescente que suporte implante ortopédico e se o procedimento traz benefícios para o paciente, no sentido de permitir sua mobilização e facilitar seus cuidados gerais.<sup>5</sup> A maioria dos serviços utiliza ainda o escore desenvolvido por Mirels (quadro 1) mesclado às próprias observações clínicas, na polêmica indicação cirúrgica das fraturas patológicas iminentes<sup>6</sup>. Este escore para cirurgia deve ser acima de oito.

Com relação às indicações de tratamento cirúrgico para descompressão de elementos neurais e estabilização biomecânica da coluna vertebral, a maioria dos autores concorda com intervenções nos seguintes casos: 1) mielopatia; 2) obstrução óssea do canal vertebral produzindo compressão tecal; 3) instabilidade vertebral com dor mecânica renitente; 4) fratura-luxação da coluna; 5) radiculopatia com sintomas progressivos e incontroláveis; 6) crescimento tumoral não responsivo à radioterapia; 7) expansão direta de tumor de lesões primárias para a vértebra.<sup>5</sup>

Analisando-se com critério a peculiaridade de cada caso, pode-se utilizar uma gama extensa de soluções ortopédicas, desde a confecção sob medida de endopróteses diafisárias e articulares (rígidas ou não), placas, parafusos até hastes intramedulares, bloqueadas ou não, colocadas a foco aberto ou fechado.

O cimento ósseo (polimetil metacrilato) vem sendo empregado com sucesso como método adjuvante para aumentar a estabilidade obtida com a fixação interna e para preenchimento de defeitos causados pela curetagem intra lesional do foco. Em alguns serviços a crioterapia também é usada como método adjuvante, no controle de lesões quimio e radio resistentes.<sup>5</sup>

Nos tumores hipervascularizados, angiografia e embolização podem ser utilizadas de forma neoadjuvante com o objetivo de reduzir o sangramento intra-operatório.

Imobilizadores e amputação ainda têm espaço no tratamento local da doença óssea metastática. O primeiro pode ser empregado quando a doença local é extensa e a *performance status* (P.S.) crítica, isto é, naqueles pacientes tidos como pré-terminais; enquanto a amputação tem sua utilidade nos casos de complicações relacionadas ao tumor ou ao tratamento (ex.: ulceração, sangramento e lesões infectadas), na dor intratável e na maioria dos casos de acrometástases<sup>5</sup> (figura 2).

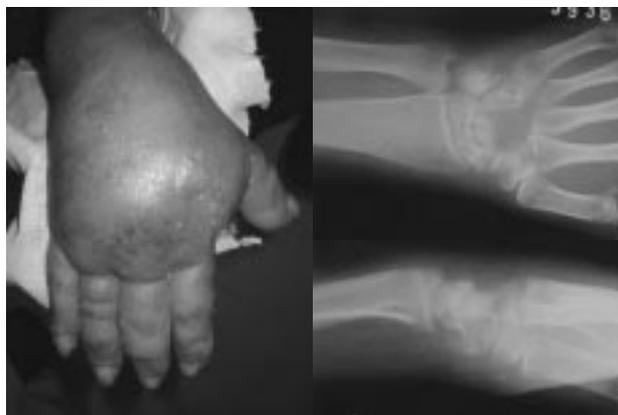
O prognóstico das lesões ósseas metastáticas está relacionado à resposta clínica à doença primária, ao número de implantes no esqueleto e ao tipo

**Quadro 1-** Escore para indicação cirúrgica das fraturas patológicas iminentes.

Pontos Variáveis	1	2	3
Local	Membros superiores	Membros inferiores	Região peritrocantérica
Dor	Leve	Moderada	Funcional
Lesão	Blástica	Mista	Lítica
Tamanho	< 1/3	1/3 a 1/2	> 2/3

Fonte: Mirels (6)

histopatológico do tumor. Certos tipos de tumor, como o Carcinoma Renal, Carcinoma de Mama e Mieloma Múltiplo tem maior capacidade de consolidação, enquanto que neoplasias como Melanoma, Carcinoma de Pulmão e Carcinoma Colo Retal raramente consolidam quando fraturados.<sup>5</sup>



**Figura 2** - acrometástase de tumor de pulmão (carcinoma epidermóide).

## CONCLUSÃO

As metástases para o tecido ósseo usualmente são oriundas de carcinomas, que têm seu controle adequado quando o tratamento da lesão primária é eficaz.

A combinação apropriada de cirurgia, terapia sistêmica e radioterapia promove o controle da dor e preserva a função nos pacientes com implante ósseo secundário.

A abordagem da doença óssea metastática é multidisciplinar e deve ser adequada ao contexto geral do paciente, levando em consideração fatores relevantes como *performance status* (P.S.), sobrevida e os reais benefícios que o tratamento proposto pode trazer para aquele caso em particular.

O advento da Medicina de Cuidados Paliativos e da Clínica da Dor trouxe inestimáveis contribuições para

a melhoria da qualidade de vida daqueles pacientes considerados fora de possibilidade de cura. Neste panorama o cirurgião ortopédico tem papel fundamental no tratamento dos implantes secundários, sendo importante que compreenda que a alteração local é parte da doença sistêmica, e que, portanto, deve ser avaliada de forma abrangente visando a melhoria da qualidade de vida da população acometida pela doença óssea metastática.

## REFERÊNCIAS

1. Diel IJ, Kauffmann M, Bastert G, editors. *Metastatic bone diseases, fundamental and clinical aspects*. Berlin: Springer Verlag; 1994. p. 1-11.
2. Sim FH, Frassica FJ, editors. *Diagnosis and management of metastatic bone disease, multidisciplinary approach*. New York: Raven; 1998. p. 1-6.
3. Brown HK, Healey JH. Metastatic cancer to bone. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS. *Principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 2001. chap. 56.
4. Bohuslavizki KH, Early JF, Brenner W. Pet imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med*. 2003;40:930-42.
5. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases. *Cancer*. 2000;88(12):2940-50.
6. Mirele H. Metastatic diseases in long bones, a proposed scoring system for diagnosis impending pathologic fractures. *Clin Orthop*. 1989;249:256-64.
7. Donato J. Tumores ósseos. In: *Metástase de carcinoma*. Rio de Janeiro: Rocca; 2001. p. 211-6.
8. Câmera RLA. Metastatic ossea come segno único de um carcinoma delle prostata. *Minerva Urol*. 1971;23:159.
9. Lichtenstein L. Tumores ósseos. In: SJM. *Carcinoma metastático en el esqueleto*. Barcelona: Tallerer Gráficos; 1975. p. 370-87.
10. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. *TNM classificação dos tumores malignos*. 5a ed. Rio de Janeiro (Brasil); 1998.
11. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. *Cancer*. 1982;50:893-9.