



Metástase óssea após câncer de pulmão de não pequenas células em estágio IIIA: riscos e prognóstico

Camila Martins de Bessa¹, Larissy Machado da Silva¹,
Mauro Musa Zamboni², Guilherme Jorge Costa³, Anke Bergmann²,
Luiz Claudio Santos Thuler^{1,2}, Gustavo Telles da Silva²

AO EDITOR

O câncer de pulmão (CP) é um dos cânceres mais comuns com altas taxas de morbidade e mortalidade. O Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) em estágio IIIA é considerado uma doença heterogênea devido aos desfechos distintos em indivíduos com o mesmo estadiamento e à diversidade de subconjuntos no Sistema TNM. Aproximadamente 54% dos CPNPC em estágios entre II e IIIA apresentam recorrência ou metástase.^(1,2)

Metástases ósseas (MOs) são observadas em aproximadamente 30% dos pacientes com CPNPC avançado. O envolvimento esquelético pode ser uma fonte de complicações graves, também conhecidas como eventos relacionados ao esqueleto (EREs). Estes incluem fraturas patológicas, radioterapia para dor óssea, hipercalcemia maligna e compressão da medula espinhal.^(3,4)

Informações sobre os fatores de risco e a evolução clínica das MOs são importantes para definir estratégias para sua detecção precoce e para prever seu impacto na vida dos pacientes com CPNPC. Portanto, o objetivo deste estudo foi de investigar fatores de risco para MO e a sobrevida em pacientes com CPNPC em estágio IIIA.

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio IIIA entre 2000 e 2014 no Instituto Nacional de Câncer (INCA). Os dados clínicos e sociodemográficos foram extraídos dos prontuários físicos e eletrônicos. Os dados analisados incluíram idade, sexo, etnia, tabagismo, performance status (PS), histologia incluindo subtipos de adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes; tamanho do tumor e linfonodos regionais acometidos; metástase, MO, EREs e tratamentos realizados.

MO foi confirmada por pelo menos um dos seguintes exames: tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia óssea, PET-TC ou biópsia, conforme a rotina do hospital. Todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 60 meses após o diagnóstico de CPNPC, até o óbito ou até a última visita ao hospital (perda de acompanhamento).

A estatística descritiva foi utilizada para analisar todas as variáveis. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. Para calcular o risco de desenvolver MO, foi realizada análise univariada por meio de regressão

logística binária. Em todas as análises, valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram analisados por meio do software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences para Windows, São Paulo, Brasil), versão 21.0.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (Protocolo nº 233.245).

Um total de 403 pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio IIIA foram incluídos. Os pacientes eram predominantemente idosos (64,3%), do sexo masculino (66,3%), brancos (69,2%) e com histórico de tabagismo (93,3%). A maioria era PS 0-1 (54,6%), tinha carcinoma de células escamosas (49,2%) e foi submetida a tratamento não cirúrgico (82,9%). Quanto ao tamanho do tumor, os mais frequentes eram T2 e T3 (36,7% e 48,4%, respectivamente), que apresentaram disseminação para linfonodos regionais (N1=11,7% e N2=78,2%).

MO foi detectada em 50 pacientes (12,4%). O tempo mediano entre o diagnóstico de CPNPC e o desenvolvimento de MOs foi de 7,78 meses (IC 95%, 3,27 - 12,30). Os locais mais acometidos foram a coluna (50,0%), as costelas (46,0%) e a pelve (11,0%).

A análise univariada dos fatores clínicos e sociodemográficos associados ao desenvolvimento de MO está apresentada na Tabela 1. Após ajustar para potenciais fatores de confusão, o modelo multivariado mostrou uma redução de 4% no risco de desenvolver MO, com maior risco em indivíduos mais jovens (RC ajustado 0,96, IC 95%, 0,93-0,99, $p=0,023$). Aqueles com PS mais baixo (0 e 1) no momento do diagnóstico de CPNPC tiveram risco 2,92 vezes maior de desenvolver MO (RC ajustado 2,92; IC 95%, 1,11-7,70; $p=0,030$).

O tempo mediano de sobrevida foi de 13,07 meses (IC 95%, 11,10-15,04) para pacientes que não desenvolveram MO e 16,26 meses (IC 95%, 13,73-18,79) para aqueles que desenvolveram ($p=0,940$). Após o diagnóstico de MO, o tempo mediano de sobrevida foi de 5,84 meses (IC 95%, 4,39-7,30).

Dentre os 50 pacientes que desenvolveram MO, 38,0% apresentaram pelo menos um ERE. Os EREs mais comuns foram radioterapia para dor óssea (22%), compressão da medula espinhal (12%), fraturas patológicas (10%) e hipercalcemia maligna (8%).

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Hospital do Câncer de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

Tabela 1. Fatores associados ao desenvolvimento de metástases ósseas (análise univariada).

Características	MO		RC (IC 95%)	Valor p
	Sim (N = 50)	Não (N = 353)		
Idade (anos, média ± DP)	59,8±9,1	64,3±10,2	0,95 (0,93-0,98)	0,004
Sexo				
Mulheres	15 (30,0)	121 (34,3)	Referência	0,550
Homens	35 (70,0)	232 (65,7)	1,21 (0,63-2,31)	
Etnia / Cor da pele				
Pardo / Preto	10 (20,8)	109 (31,1)	Referência	0,147
Branco	38 (79,2)	241 (68,9)	1,71 (0,82-3,57)	
Estado Civil				
Reside com um parceiro	31 (62,0)	216 (62,1)	Referência	0,993
Reside sem um parceiro	19 (38,0)	132 (37,9)	1,00 (0,54 -1,84)	
Anos de educação				
≤ 8 anos	33 (66,0)	257 (73,6)	Referência	0,259
> 8 anos	17 (34,0)	92 (26,4)	1,43 (0,76 -2,70)	
Tabagismo				
Não	2 (4,0)	23 (6,6)	Referência	0,490
Sim	48 (96,0)	328 (93,4)	1,68 (0,38-7,36)	
Histologia				
Não adenocarcinoma	25 (50,0)	200 (56,7)	Referência	0,376
Adenocarcinoma	25 (50,0)	153 (43,3)	1,30 (0,72-2,36)	
Tumor				
T3 e T4	28 (59,6)	206 (60,1)	Referência	0,949
T1 e T2	19 (40,4)	137 (39,9)	1,02 (0,54-1,89)	
Acometimento linfonodal				
N1 e N2	42 (89,4)	320 (93,8)	Referência	0,256
N0	5 (10,6)	21 (6,2)	1,81 (0,65-5,06)	
Performance Status*				
≥ 2	5 (10,0)	98 (28,1)	Referência	0,010
0-1	45 (90,0)	251 (71,9)	3,51(1,35 -9,11)	
Metástases prévias à MO				
Sim	8 (16,0)	73 (20,7)	Referência	0,441
Não	42 (84,0)	280 (79,3)	1,36 (0,61-3,04)	
Tratamento de CPNPC				
Cirúrgico	7(14,0)	62 (17,6)	Referência	0,532
Outros tratamentos	43 (86,0)	291 (82,4)	1,30 (0,56 -3,04)	

CPNPC= Câncer de pulmão de não pequenas células; MO= Metástase óssea; RC= Razão de Chances; IC= Intervalo de Confiança. valores p em negrito foram estatisticamente significantes. *No momento do diagnóstico de CPNPC em estágio IIIA.

Após MO, o número médio de internações para pacientes que desenvolveram EREs foi de 1,63 (\pm 1,49), e o número médio de internações para pacientes que não desenvolveram EREs foi de 1,06 (\pm 1,45); entretanto, essa diferença não foi significativa ($p=0,139$).

As questões aqui abordadas são relevantes, pois a MO tem um impacto negativo na qualidade de vida e promove o aumento do uso de recursos de saúde.^(4,5)

Os dados obtidos no presente estudo mostraram que a cada um ano de aumento de idade, os pacientes tinham 4% menos risco de desenvolver MO, corroborando outros estudos.⁽⁶⁾ Um estudo sueco que analisou pacientes com CP mostrou que MO foi mais comum em pacientes mais jovens (RC 0,76, IC 95%, 0,69-0,85). Os autores argumentam que a angiogênese pode estar prejudicada

em idosos, fato que comprometeria o crescimento tumoral e a vascularização da metástase.⁽⁶⁾

Neste estudo, após análise ajustada, os pacientes com PS de 0 ou 1 no momento do diagnóstico de CPNPC tiveram maior risco de desenvolver MO. Um estudo chinês recente, que avaliou 5.051 pacientes com CPNPC, mostrou que pacientes mais jovens apresentavam maior proporção de mutações de EGFR/ALK, além de maior sobrevida. Esse melhor prognóstico pode possibilitar mais tempo para o desenvolvimento de complicações da doença, como o desenvolvimento de MO.⁽⁷⁾

O tempo mediano de sobrevida dos pacientes com CPNPC em estágio IIIA após o diagnóstico de MO no presente estudo foi de 5,84 meses. Outros estudos mostraram resultados semelhantes.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Zhang et al. (2019) analisaram dados de 125.652 pacientes e

encontraram um tempo mediano de sobrevida após MO de 4 meses.⁽⁸⁾ Enquanto isso, após analisar um total de 34.584 pacientes, Wang et al. (2019) relataram um tempo de sobrevida de 6 meses para pacientes diagnosticados com MO.⁽⁹⁾

Houve algumas limitações em nosso estudo. Por ser um estudo retrospectivo com um longo período de inclusão, o viés temporal e de seleção pode ter sido inevitável. No entanto, este estudo apresentou vantagens. O tamanho da população analisada foi relativamente grande e foram incluídos especificamente pacientes com CPNPC em estágio IIIA. Dados sobre esse grupo de pacientes são escassos na literatura especializada.

Em conclusão, o presente estudo revelou que pacientes mais jovens com menor PS apresentaram maior risco

de desenvolver MO após CPNPC em estágio IIIA. Após MO, esses pacientes têm um prognóstico ruim.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GTS, CMB e LMS participaram na concepção e planejamento do estudo, na obtenção, análise e/ou interpretação dos dados, assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada; MMZ e GJC participaram na análise e/ou interpretação dos dados, assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada; AB e LCST participaram na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

REFERÊNCIAS

1. Biswas T, Sharma N, Machtay M. Controversies in the management of stage III non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(3):333-347. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.867809>.
2. Santini D, Barni S, Intagliata S, Falcone A, Ferrau F, Galetta D, et al. Natural history of non-small-cell lung cancer with bone metastases. *Sci Rep.* 2015;5:18670. <https://doi.org/10.1038/srep18670>.
3. Silva GT, Silva LM, Bergmann A, Thuler LCS. Bone metastases and skeletal-related events: incidence and prognosis according to histological subtype of lung cancer. *Future Oncol.* 2019;15(5):485-494. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0613>.
4. Duran I, Fink MG, Bahl A, Hoefeler H, Mahmood A, Lüftner D, et al. Health resource utilisation associated with skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to solid tumours: regional comparisons in an observational study. *Eur J Cancer Care.* 2017;26(6):2-10. <https://doi.org/10.1111/ecc.12452>.
5. Kunikane H, Yokota I, Katakami N, Takeda K, Takayama K, Sawa T, et al. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). *Oncol Lett.* 2019;17(1):1320-1326. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9680>.
6. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;86(1):78-84. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.020>.
7. He CH, Shih JF, Lai SL, Chen YM. Non-small cell lung cancer in the very young: Higher EGFR/ALK mutation proportion than the elder. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(5):461-465. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000311>.
8. Zhang L, Gong Z. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. *Med Sci Monit.* 2017;23:4087-4094. <https://doi.org/10.12659/msm.902971>.
9. Wang B, Chen L, Huang C, Lin J, Pan X, Shao Z, et al. The homogeneous and heterogeneous risk factors for occurrence and prognosis in lung cancer patients with bone metastasis. *J Bone Oncol.* 2019;17:100251. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100251>.
10. Xu G, Cui P, Zhang C, Lin F, Xu Y, Guo X, et al. Racial disparities in bone metastasis patterns and targeted screening and treatment strategies in newly diagnosed lung cancer patients. *Ethn Health.* 2022;27(2):329-342. <https://doi.org/10.1080/13557858.2020.1734775>.