

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

# Metástases ósseas

## Revisão teórica

### Bone metastases. Theoretical review

MARIA DE JESUS VALENTE<sup>1</sup>, FERNANDA PAULA<sup>1</sup>, AGOSTINHO COSTA<sup>2</sup>, MARIA JOSÉ MELO<sup>3</sup>

Sector de Oncologia Pneumológica (Responsável: Dra. M. José Melo).

Serviço de Pneumologia 3 (Dir.: Dr. Casimiro Machado).

Departamento de Pneumologia (Dir. Prof. Dr. Ramiro Ávila).

Hospital de Pulido Valente, 1750 Lisboa.

#### RESUMO

Os autores elaboraram uma revisão teórica sobre metástases ósseas, focando os seguintes aspectos: incidência e distribuição; mecanismos e patogénese; diagnóstico, tratamento, avaliação da resposta ao tratamento e prognóstico.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (2): 217-231

**Palavras chave:** Metástases ósseas; Cancro.

#### ABSTRACT

The authors have drawn up a theoretical review on bone metastases, aiming the following issues: incidence and distribution, mechanisms and pathogenesis, diagnosis, treatment, assessment of response to treatment and prognosis.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (2): 217-231

**Key-words:** Bone metastases; Cancer.

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Pneumologia

<sup>2</sup> Assistente Graduado de Pneumologia

<sup>3</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia

Recebido para publicação: 97. 12. 10

Aceite para publicação: 98. 01. 14

## 1 - INTRODUÇÃO

O esqueleto é um dos locais mais comuns de doença metastática, sobretudo a partir do cancro da mama, pulmão, próstata, rim e tiróide.

As metástases ósseas manifestam-se habitualmente por complicações prognosticamente desfavoráveis e por vezes ameaçadoras da vida - dor, fracturas patológicas, compressão neurológica, limitação funcional, alterações hematológicas e hipercalemia maligna.

A compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos e da sua história natural pode facilitar a escolha dos meios complementares de diagnóstico e de algumas atitudes terapêuticas, motivo pelo qual nos pareceu útil proceder a uma revisão teórica deste tema.

## 2 - INCIDÊNCIA

Embora o cancro ósseo primário seja raro, a doença óssea metastática, particularmente a partir do cancro da mama, pulmão, próstata, rim e tiróide é muito frequente (1,2) (Quadro I).

### QUADRO I

Frequência das metástases ósseas em vários tipos de tumor primário (estudos de autópsia)

Tumor Primário	Frequência (%)
Carcinoma da mama	50 - 85
Carcinoma da próstata	50 - 75
Carcinoma do pulmão	30 - 50
Carcinoma renal	30 - 50
Carcinoma da tiróide	39
Carcinoma pancreático	5 - 10
Carcinoma colorectal	5 - 10
Carcinoma do estômago	5 - 10
Carcinoma hepatocelular	8
Carcinoma do ovário	2 - 6

A elevada incidência de carcinoma da mama, pulmão e próstata faz com que estas neoplasias sejam responsáveis por mais de 80% da incidência da doença óssea metastática. No cancro do pulmão, a incidência de metástases ósseas na altura do diagnóstico do tumor primário é mais elevada no carcinoma de pequenas células e no adenocarcinoma. Contudo, em estudos de autópsia, a incidência é semelhante para os quatro tipos histológicos principais de cancro do pulmão, sendo aproximadamente 20%-35% (1,2,3,4,5). Em estudos clínicos, esta percentagem não tem excedido os 10% (5).

## 3 - MECANISMOS E PATOGÉNESE

O processo metastático envolve várias fases, das quais apenas a última é clinicamente evidente. A fase subclínica precedente é geralmente mais longa e não acessível a diagnóstico (2). É geralmente na fase subclínica que as células tumorais entram na medula óssea, podendo então ser demonstradas por exame imunocitológico do aspirado da medula óssea na altura do diagnóstico do tumor primário. Esta técnica, permite, assim, identificar a fase de disseminação hematogénea (2).

Como o fluxo sanguíneo através dos sinusóides medulares é lento, as células tumorais que os penetram são capazes de se ligar às suas paredes. A ausência de membrana basal, facilita a penetração dos sinusóides pelas células tumorais e a sua extravasão para a medula óssea, onde podem, então, dividir-se e desenvolver-se em micrometástases. Estas são, por definição, focos tumorais com um diâmetro inferior a 2 mm. O crescimento e confluência de micrometástases resulta em macrometástases.

As manifestações clínicas aparecem apenas quando as macrometástases perturbam a estrutura, mineralização e estabilidade óssea. O tempo que medeia entre a entrada de células tumorais na medula óssea e o aparecimento de manifestações clínicas é extraordinariamente variável, podendo ser de semanas ou anos, como é o caso do carcinoma da mama (2).

Como explicar as diferenças na incidência de metástases ósseas nos diferentes tipos de tumor?

Vários estudos imunohistológicos têm demonstrado que o número de células tumorais que podem ser detectadas na medula óssea de doentes com cancro da mama e do pulmão não é superior ao encontrado na medula óssea de doentes com carcinoma colorectal, um tipo de tumor raramente acompanhado por metástases ósseas. Estas diferenças de incidência não podem, portanto, ser explicadas pelo grau de disseminação hematogénica de células tumorais para a medula óssea (2).

Diversas interpretações da patogénese das metástases ósseas têm sido colocadas ao longo dos anos. Com base nos conhecimentos actuais algumas hipóteses e factores fisiopatológicos parecem ter importância (1,2,6,7).

Em 1889 Paget postulou a existência de «soil factors» específicos de tecido, os quais, por favorecerem o crescimento de tipos particulares de células tumorais determinariam o padrão de distribuição das metástases em diferentes tecidos.

Shmorl em 1908 sugeriu que a medula óssea contém factores de crescimento que promovem a proliferação de certos tipos de células tumorais.

Von Recklinghausen em 1891 considerou as características específicas do fluxo sanguíneo na medula óssea como importantes no desenvolvimento das metástases ósseas. De facto, o sangue ao entrar nos amplos sinusóides medulares circula muito lentamente, o que permite que as células tumorais que neles penetram se liguem ao endotélio. Actualmente sabe-se que moléculas de adesão e a matriz extracelular subendotelial, específicas de órgão, estão envolvidos neste processo.

A activação osteoclástica é uma etapa fundamental no estabelecimento e crescimento de todas as metástases ósseas. A reabsorção da matriz óssea pelos osteoclastos resulta na libertação de componentes da matriz, em particular colagénico do tipo II, que actuam como quimiotácticos para certas células tumorais. Isto aparentemente facilita a entrada destas células na medula óssea. Além destes factores quimiotácticos, a

matriz óssea também contém factores de crescimento que são libertados quando da sua destruição. Estes factores promovem o crescimento de células tumorais e a formação de micrometástases. Por outro lado, as células tumorais são capazes de produzir, quer directamente, quer através de outras células, vários factores osteotrópicos (hormonas, citocinas) que podem afectar o metabolismo ósseo e condicionar assim, a libertação de mais factores da matriz (1,2).

Portanto, os factores de crescimento postulados por Shmorl em 1908 estão agora bem caracterizados. Além dos factores parácrinos locais descritos acima, a actividade osteoclástica também pode ser estimulada, na doença maligna, por factores sistémicos, particularmente a proteína relacionada com a hormona paratiróide. Este péptido é imunologicamente indistinguível da parathormona, uma vez que ambas têm homologia significativa nos amonoácidos terminais, os quais são necessários para a estimulação osteoclástica. A produção ectópica desta hormona, particularmente no cancro do pulmão, é causa de reabsorção óssea osteoclástica e hipercalemia, mesmo na ausência de metástases ósseas (1).

O que determina o padrão de distribuição das metástases?

Independentemente do tecido de origem do cancro, as metástases ósseas distribuem-se predominantemente no esqueleto axial (70%). O padrão de distribuição periférica, no qual os ossos das extremidades distais às grandes articulações são afectados, é consideravelmente menos frequente e, o padrão no qual as metástases surgem no perióstio é raro (2) (Quadro II).

#### QUADRO II

Padrão de distribuição das metástases ósseas

PADRÃO AXIAL	Vértebras, costelas, esterno, cintura escapular, cintura pélvica, metáfise proximal do humero e fémur, cráneo
PADRÃO PERIFÉRICO	Esqueleto distal aos joelhos e cotovelos
PADRÃO PERIÓSTEO	Ossos longos

O esqueleto axial consiste predominantemente de osso esponjoso contendo medula óssea com actividade hematopoiética, a qual é melhor perfundida que a medula amarela dos ossos longos das extremidades. Por outro lado, a actividade de remodelação óssea e, assim, a libertação de factores da matriz é maior no osso esponjoso. O facto de as metástases ósseas ocorrerem preferencialmente na coluna vertebral também é parcialmente explicado pela existência do plexo venoso vertebral. Este foi descrito em 1828 por Breschet, embora tenha sido Batson em 1942 a identificar a sua função e o seu significado para o processo de metastização na coluna vertebral. Consiste num sistema de veias avalvulares, longitudinais, paralelas a coluna vertebral, formando múltiplas anastomoses com o sistema venoso das vértebras, pélvis, torax e cérebro. Faz «by-pass» à circulação porta e pulmonar. Dependendo da pressão intratorácica e intraabdominal, este plexo venoso pode preencher-se com sangue fluído de forma retrógrada das veias ázigos e pélvicas, transportando, assim, células tumorais das áreas de drenagem destas veias para a coluna vertebral (1,2,6).

Portanto, poderemos considerar que o padrão de distribuição das metástases ósseas é determinado pela distribuição da medula vermelha (melhor perfundida que a medula amarela), pela maior actividade de remodelação óssea e, assim, maior libertação de factores da matriz no osso esponjoso (medula vermelha) e pelo plexo venoso de Batson.

Em sumário, os factores fisiopatológicos possivelmente envolvidos no desenvolvimento e distribuição das metástases ósseas estão referidos no Quadro III (7).

#### QUADRO III

Factores fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento das metástases ósseas

Rica rede capilar com fluxo lento na medula óssea
Sinusóides medulares amplos
Distribuição da medula óssea vermelha
Plexo venoso vertebral de Batson
Factores quimiotácticos produzidos pelo osso
Propriedades biológicas da célula tumoral
Interações célula tumoral-célula hospedeira

#### 4 - CLÍNICA E EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO DAS METÁSTASES ÓSSEAS

##### 4.1 - Manifestações clínicas

O diagnóstico das metástases ósseas apoia-se num conjunto de manifestações clínicas e de exames complementares referidos no Quadro IV.

#### QUADRO IV

Meios de diagnóstico das metástases ósseas

##### Manifestações clínicas

- Dor
- Compressão neurológica
- Fracturas
- Limitação funcional

##### Testes laboratoriais

- Marcadores da formação óssea
- Marcadores da reabsorção óssea
- Outros

##### Técnicas imagiológicas

- Radiografia convencional
- Cintigrafia óssea
- Tomografia computadorizada
- Ressonância magnética nuclear

##### Exames cito-histológicos

- Biópsia óssea
- Aspirados de medula óssea

**Dor:** é o sintoma de apresentação mais comum e resulta de uma variedade de factores que incluem o aumento da reabsorção óssea e osteopatia tumoral, compressão ou infiltração radicular ou da medula espinal, espasmo reflexo e fracturas (1).

Aproximadamente 30% a 50% dos doentes com metástases ósseas não têm este sintoma (8).

**Compressão da medula espinal ou cauda equina:** constitui uma verdadeira emergência médica,

requerendo diagnóstico e tratamento imediato. As suas causas incluem: compressão por massa extradural, angulação espinal após colapso vertebral, deslocamento vertebral após fractura patológica, ou, raramente, compressão por metástase intradural. A mielografia tem sido o teste de diagnóstico *standard*, revelando frequentemente múltiplos níveis de compressão. Actualmente, contudo, a ressonância magnética nuclear é o método de investigação preferível para o diagnóstico desta complicação da doença óssea metastática (1). A dor é o sintoma inicial mais frequente, ocorrendo em cerca de 95% dos doentes com compressão medular. Pode ser local ou radicular. A dor radicular varia com a localização do tumor, sendo comum quando o tumor se localiza na região cervical (75%) e lombosagrada (90%) e menos frequente (55%) nas lesões da coluna dorsal. Alterações da sensibilidade, disfunção autonómica e limitação funcional também são sintomas frequentes, atingindo mais de 50% dos doentes (1).

**Fracturas:** apesar da incidência das fracturas patológicas nos doentes com doença óssea metastática ser incerta, estima-se que varie entre 8% e 16%, consoante as séries (1). Podem ocorrer sem qualquer traumatismo desencadeante. Como a resolução das fracturas é, por vezes, muito difícil pela insuficiente matriz óssea, é preferível valorizar a estabilização profiláctica em casos de elevado risco de fractura, ou seja, quando a destruição metastática envolve mais de 50% da espessura cortical-Fidler 1973 (1).

#### 4. 2 – Testes laboratoriais para avaliação da doença óssea metastática

Em condições fisiológicas, a formação e reabsorção óssea encontram-se num estado de equilíbrio de forma a garantir a estabilidade da massa óssea. A ocorrência de metástases ósseas perturba este equilíbrio, conduzindo a um predomínio do processo reabsorptivo (osteolítico) ou formativo (osteoblástico), dependendo do tipo de metástases (9).

São três os compartimentos afectados pela osteopa-

tia tumoral: (a) os osteoclastos e osteoblastos locais, (b) a matriz óssea extracelular de colagénico e não colagénico, e (c) a fase mineralizada. Os parâmetros bioquímicos do *turnover* ósseo poderão, assim, desempenhar um papel útil no diagnóstico e *follow-up* da osteopatia metastática. Os marcadores da reabsorção óssea são naturalmente dominantes, uma vez que reflectem directa ou indirectamente o comportamento destrutivo das metástases ósseas (9).

#### Marcadores bioquímicos da formação óssea:

##### a) Fosfatase alcalina total e fosfatase alcalina específica do osso

A fosfatase alcalina é uma fosfohidrolase presente em numerosas células e sistemas orgânicos, especialmente ao nível do osso, intestino delgado, tracto biliar/figado, rins leucocitos e placenta, sendo utilizada frequentemente como marcador de patologia hepatobiliar, óssea ou maligna. Devido à sua ubiquidade não tem especificidade na osteopatia metastática. A isoenzima específica do osso tem maior especificidade em relação ao osso, mas níveis séricos elevados poderão ser detectados em todas as osteopatias com elevado *turnover*, como na doença de Paget, osteomalácia, hiperparatiroidismo e após fracturas (9).

Uma vez que é um marcador de formação óssea, os níveis séricos da fosfatase alcalina geralmente não aumentam nas metástases osteolíticas.

##### b) Osteocalcina

É um polipeptídeo específico do osso, consistindo em 49 aminoácidos, incluindo 3 resíduos ácido gama-carboxiglutâmico. Apesar da sua função biológica exacta continuar pouco clara, sabe-se que os seus resíduos ácidos têm uma marcada afinidade para a hidroxilapatite, o principal constituinte do osso mineralizado. Quando secretado é incorporado quase completamente na matriz óssea, na qual representa o maior compartimento de proteína não colagénica.

Primariamente, a osteocalcina da matriz é libertada em pequena quantidade durante a reabsorção óssea e está presente no soro principalmente sob a forma de fragmentos degradados. Geralmente existe uma boa correlação entre os níveis séricos de osteocalcina e os parâmetros histomorfométricos do *turnover* ósseo (9).

A osteocalcina está habitualmente aumentada nos doentes com metástases escleróticas, não sendo raro encontrarem-se valores subnormais nos doentes com metástases líticas de progressão muito rápida ou com hipercalemia.

#### **Marcadores bioquímicos da reabsorção óssea:**

##### **a) Excreção urinária de cálcio**

A libertação de cálcio, induzida pelo tumor, a partir da matriz óssea é habitualmente compensada pelo aumento da excreção renal. Geralmente, contudo, a calciúria não parece correlacionar-se significativamente quer com outros marcadores de reabsorção óssea, quer com parâmetros bioquímicos de formação óssea. Assim, a excreção urinária de cálcio não deve ser considerada como um marcador específico de reabsorção óssea, parecendo, sobretudo, reflectir o equilíbrio do complexo processo de *turnover* ósseo (9). Habitualmente não existe uma relação demonstrável com a extensão das metástases ósseas, e a hipercaleiúria deve, assim, ser considerada mais como um indicador de progressão rápida do que da extensão do processo osteolítico (9). Independentemente do tipo histológico do tumor primário, os doentes com metástases ósseas que fazem terapêutica com bifosfonatos têm uma redução significativa na hipercaleiúria. Na interpretação de uma calciúria é importante lembrar que a excreção de cálcio é influenciada pela função renal e por factores dietéticos.

Resumidamente, a excreção urinária de cálcio pode ser considerada como um marcador sensível mas inespecífico do metabolismo ósseo, com uma posição estabelecida na monitorização terapêutica e *follow-up* dos tumores metastáticos (9).

##### **b) Excreção urinária de hidroxiprolina**

A hidroxiprolina é um componente essencial do colagénio, sendo responsável por 13% do seu conteúdo em aminoácidos. Não é um aminoácido específico do osso, podendo ser detectada em todos os tecidos contendo colagénio, incluindo a pele. A hidroxiprolina circulante é metabolizada sobretudo no fígado, e apenas 10% do *pool* total é eliminado pelo rim. A sua concentração urinária é influenciada primariamente pelo metabolismo do tecido ósseo e não ósseo e, secundariamente pelo processo reabsortivo e de neossíntese. Assim, embora a hidroxiprolinúria reflecta o *turnover* total do colagénio endógeno, na prática, este parâmetro é usado como marcador da reabsorção óssea.

A medição seriada do nível de hidroxiprolina na urina pode ser útil na monitorização rápida da resposta ao tratamento (9).

##### **c) Excreção urinária de *crosslinks* de hidroxipiridínium**

Recentemente, os derivados 3-hidroxipiridínium piridolina e deoxipiridolina têm sido considerados como índices urinários específicos da reabsorção óssea.

A piridolina e a deoxipiridolina formam ligações covalentes (*crosslinks*) maduras entre polipeptidos individuais de colagénio, contribuindo para a estabilidade da matriz óssea extracelular. Estes *crosslinks* são o resultado de um processo de maturação lento que ocorre exclusivamente nas moléculas de colagénio já estabelecidas na matriz extracelular. A piridolina é encontrada em concentrações relativamente elevadas no osso, cartilagem, tendões, vasos e sangue. Contudo, a deoxipiridolina é encontrada em quantidades significativas apenas no osso, sendo, portanto, um componente de elevada especificidade óssea (9,10).

Durante a reabsorção óssea ocorre degradação do colagénio extracelular, libertando-se os vários componentes *crosslinks* sob a forma parcialmente livre e parcialmente ligada a peptídeos, sendo então rapidamente eliminados pelo rim. Em pessoas saudáveis a

piridolina e a deoxipiridolina são excretadas na razão de 3-4:1, e a relação molar encontrada na urina dos dois *crosslinks* corresponde aproximadamente à relação encontrada no osso dos dois componentes. Estudos histomorfométricos e radioisotópicos têm demonstrado a existência de uma correlação estreita entre a taxa de reabsorção óssea e a concentração urinária de piridolina e deoxipiridolina (9,10). Níveis urinários elevados de piridolina e deoxipiridolina têm sido demonstrados em várias doenças não malignas associadas com uma reabsorção óssea aumentada, tais como, a doença de Paget, hiperparatiroidismo primário, osteoporose, artrite reumatóide e osteomalácia (10). Na doença neoplásica, estudos recentes sugerem que 80% a 95% dos doentes com metástases ósseas têm uma excreção significativamente aumentada de piridolina e deoxipiridolina. Níveis de excreção elevados de deoxipiridolina detectados antes da demonstração radiológica de metástases pode indicar a presença de metástases ocultas, embora o significado deste parâmetro para a detecção precoce de tais lesões necessite de ser estabelecido conclusivamente (9). Não existe qualquer relação entre a excreção de cálcio e de *crosslinks*, achado este que mais uma vez sugere que a desmineralização e a destruição da matriz extracelular são processos distintos na evolução das metástases ósseas (9). Por este motivo, as técnicas para detecção de cálcio urinário e de *crosslinks* são complementares e de grande valor para o diagnóstico de metástases ósseas e monitorização terapêutica (9).

#### *d) Fosfatase ácida resistente ao tartarato*

De todas as isoenzimas conhecidas da fosfatase ácida apenas a enzima específica do osso é resistente ao tartarato. Esta isoenzima tem origem nos lisossomos dos osteoclastos, sendo secretada durante a fase de reabsorção. Os doentes com metástases ósseas têm níveis séricos significativamente elevados de fosfatase ácida resistente ao tartarato, os quais podem diminuir para valores normais com a terapêutica com bifosfonatos (9).

A diferenciação da fosfatase ácida total parecer ter uma indicação especial no cancro prostático com metastização óssea. De facto, em contraste com a fosfatase ácida inibida pelo tartarato, a qual é produzida pelo próprio tumor, os níveis séricos elevados de fosfatase ácida resistente ao tartarato têm origem no osso, indicando a presença de metástases ósseas (9). Níveis séricos elevados também poderão ser encontrados na osteomalácia, insuficiência renal crónica, doença de Paget e hiperparatiroidismo primário.

#### *Outros indicadores da doença óssea metastática*

**Hemograma:** a extensa infiltração da medula óssea por doença metastática pode causar anemia leucoeritoblástica e pancitopenia predispondo o doente à infecção e hemorragia.

**Iões bivalentes extracelulares (cálcio e fósforo):** a hipercalcemia ocorre em 10% a 20% dos doentes com metástases ósseas. Está mais relacionada com o tipo de tumor primário (mama, pulmão e rim) do que com o tipo, localização e extensão das metástases ósseas. Embora a hipercalcemia associada a neoplasia seja geralmente devida ao envolvimento ósseo metastático, uma pequena percentagem de doentes não tem evidência de metastização óssea (metástases hepáticas, aumento da reabsorção renal de cálcio e como síndrome paraneoplásica) (1). Um aspecto prático importante quando se interpretam os resultados da calcémia é a necessidade desta ser ajustada para os níveis séricos de albumina, uma vez que o cálcio ajustado reflecte com maior precisão a concentração de cálcio ionizado. A não correcção do nível de cálcio pode conduzir a um diagnóstico incompleto ou a um tratamento errado da hipercalcemia, já que os valores totais de cálcio em muitos doentes neoplásicos permanecem dentro da faixa «normal» enquanto as concentrações de cálcio ajustadas para a albumina estão elevadas (11). Um factor de correcção simples consiste em adicionar ao cálcio total medido 0.08 mg/100 ml por cada grama de albumina inferior a 40 g/l.

### 4.3 – Técnicas imagiológicas

#### *Radiografia óssea*

É pouco sensível porque a maioria das metástases ósseas desenvolve-se na medula óssea, envolvendo o cortex apenas tardiamente. Por outro lado, é necessário que pelo menos 50% do osso medular esteja destruído para que a lesão possa ser detectada por radiografia (Edelstyn e al. 1967). Assim, as lesões que envolvem primariamente o cortex podem ser detectadas mais precocemente (8).

Apesar de ser um exame pouco sensível, devem ser realizadas radiografias seriadas em todos os doentes com suspeita de metastização óssea, para determinar o risco ou presença de fractura e avaliar a resposta ao tratamento (8).

As lesões podem ser líticas, escleróticas ou mistas. As metástases escleróticas são mais frequentes no carcinoma da próstata, mama, gastrointestinal e bexiga. As lesões líticas ocorrem em todo o tipo de tumor primário e as lesões mistas são mais frequentes no carcinoma da mama. No cancro do pulmão predominam as metástases líticas. As metástases blásticas estão descritas apenas em relação ao carcinoma pulmonar de pequenas células e ao adenocarcinoma (12,13).

#### *Cintigrafia Óssea*

É muito mais sensível que a radiografia para detectar metástases ósseas, constituindo, ainda hoje, o melhor método de diagnóstico destas lesões (8) (Fig. 1).

A concentração de isótopos radioactivos ocorre em locais de maior regeneração osteoblástica. Como praticamente todas as metástases ósseas desencadeiam uma resposta osteoblástica, são observadas como áreas de maior captação. Contudo, as metástases de crescimento muito rápido aparecem geralmente como áreas de menor captação devido à grande destruição óssea com mínima formação de novo osso (8).

Nem todas as metástases podem ser detectadas por cintigrafia óssea. Estas incluem: a) as que não desen-



**Fig. 1** – Cintigrafia óssea corporal total de uma mulher com adenocarcinoma do pulmão e metástases ósseas. O padrão de distribuição é predominantemente axial, com envolvimento da calote, arcos costais, vértebras dorsais e lombares, ossos da bacia e fêmures

cadeiam resposta osteoblástica; b) lesões muito pequenas.) (8).

Nos doentes com doença metastática generalizada a cintigrafia óssea pode ser erradamente interpretada como normal, quando a captação é simétrica, e não existem áreas localizadas de maior captação mas sim um aumento generalizado da captação de isótopos (*«superscan»*). Nestas circunstâncias, pode existir uma redução na excreção urinária de isótopo, e a ausência da captação renal pode indicar a presença de doença simetricamente generalizada. Nestes casos, a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética podem ser necessárias para demonstrar as lesões (8).

Apesar de muito sensível, a cintigrafia óssea não é específica devendo ser realizada investigação adicional para se determinar a causa da maior captação do isótopo. Contudo, o padrão e a presença de múltiplos focos de maior captação pode ser sugestivo de metastização óssea. Neste caso, devem ser obtidas radiografias destas áreas para confirmar a presença de metástases ósseas ou para excluir uma causa benigna (lesões de origem traumática, degenerativa ou inflamatória). Mesmo quando as radiografias são positivas, pode estar indicada a realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear para demonstrar a extensão do envolvimento dos tecidos moles e a presença ou ausência de compressão neuronal. Se as radiografias são normais, deve ser obtida uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear das áreas onde a cintigrafia é positiva e a radiografia normal (8).

#### *Tomografia Computorizada (TC)*

Não tem um papel primário no diagnóstico de metástases óssas mas é extremamente útil na confir-

mação de lesões isoladas detectadas por cintigrafia óssea (8).

Best e al. (1979) realizaram um estudo comparativo da cintigrafia óssea, radiografia e TC em 30 doentes com carcinoma da mama. Os seus resultados confirmaram a importância da TC para diferenciar metástases ósseas de lesões degenerativas, mesmo quando estas coexistem. Num estudo realizado por Muindi e al. (1983), 50% dos doentes com carcinoma da mama que têm cintigrafia óssea positiva e radiografia normal, têm metástases ósseas óbvias na TC, 25% têm uma causa benigna para a maior captação do isótopo e 25% não têm uma causa demonstrável para a cintigrafia óssea positiva (destes, nenhum desenvolveu metastização óssea) (8). A TC está também indicada para demonstrar a extensão do envolvimento dos tecidos moles e a presença ou ausência de compressão neuronal (8) (Fig. 2).

#### *Ressonância Magnética Nuclear (RMN)*

Provavelmente é o método de eleição para estudar a coluna. Ajuda a esclarecer a causa do foco de maior



Fig. 2 - Lesão metastática osteolítica ao nível do sacro, com envolvimento de partes moles.

captação observado na cintigrafia óssea, sendo mais sensível que a cintigrafia óssea e a TC na detecção de metástases medulares. Contudo, não demonstra a arquitectura cortical tão bem como a TC. É particularmente útil para demonstrar a presença ou ausência de compressão da espinal medula ou cauda equina nos doentes com metástases vertebrais (8).

Têm sido realizados vários estudos comparativos da RMN e mielografia no diagnóstico da compressão da espinal medula. A maioria dos autores considera que a RMN é tão sensível como a mielografia para detectar massas extradurais com compressão medular e mais sensível que a mielografia para detectar massas extradurais sem compressão medular (Godersky 1987, Hagenau 1987, Carmody e Williams 1989) (8). Por outro lado, a mielografia pode causar deterioração aguda da função neurológica.

Por tudo isto, a RMN deve ser o primeiro exame a realizar na suspeita de compressão medular, devendo a mielografia ser reservada para os casos em que a RMN está contraindicada ou não foi conclusiva. Toda a coluna deve ser observada, uma vez que aproximadamente 10% dos doentes têm múltiplos níveis de compressão medular (8).

#### 4.4 – Outros exames complementares

##### *Biópsia Óssea*

Está indicada quando a cintigrafia óssea mostra um foco de maior captação e outras causas não foram excluídas por radiografia, TC ou RMN, ou quando o tumor primário é desconhecido (8). Contudo, a biópsia óssea raramente permite detectar micrometástase. De facto, o diagnóstico das metástases ósseas está estreitamente relacionado com a fase do processo metastático (2). Na fase inicial as micrometástases estão distribuídas dentro da medula óssea, e a relação entre o número e o tamanho das micrometástases, por um lado, e o volume da biópsia e da área de secção do tecido, por outro lado, não permite a detecção diagnóstica de um foco inicial de células tumorais dentro

da medula. Existe uma relação clara entre o volume de tecido que pode ser obtido por biópsia e a incidência de metástases detectáveis microscopicamente (2).

##### *Aspirados de medula óssea*

Embora a identificação de células tumorais nos aspirados de medula óssea por métodos imunocitológicos tenha sido inicialmente considerada como um factor de risco para o desenvolvimento precoce de metástases ósseas (Mansi e al.1987), existe, actualmente, evidência crescente de que aspirados de medula óssea positivos para células tumorais têm sobretudo um valor prognóstico geral. De facto, nos doentes com cancro do pulmão de pequenas células e cancro colorectal que têm aspirados de medula óssea positivos a sobrevida é significativamente menor do que nos doentes com aspirados negativos (Schlimok e al.1990 e Bucher 1993). Apenas nos doentes com cancro da mama um aspirado de medula óssea positivo parece indicar um maior risco de desenvolvimento de metástases ósseas (Mansi e al.1987 e Diel e al.1992). Estes achados poderão revestir-se de enorme importância no futuro, sobretudo a nível de terapêutica preventiva com bifosfonatos (2).

#### 5 – TRATAMENTO DAS METÁSTASES ÓSSEAS

Apesar da importância clínica deste problema na Oncologia Médica, ainda não existem formas de tratamento completamente satisfatórias (14).

A escolha da(s) terapêutica(s) mais adequada(s) a cada caso depende de vários factores, como sejam: a) tipo histológico do tumor; b) localização; c) número de metástases; d) *performance status* e e) esperança de vida do doente (15).

O tratamento das metástases ósseas é primariamente paliativo, tendo como objectivo principal aliviar a dor, prevenir fracturas e compromissos neurológicos, permitindo que o doente tenha a melhor qualidade de vida possível.

### **Formas de tratamento actualmente disponíveis**

As opções terapêuticas para controlar a dor incluem frequentemente a necessidade de tratamentos combinados com analgésicos, tratamento local com radioterapia e/ou cirurgia, e tratamento sistémico com quimioterapia, terapêutica endócrina, radioisótopos, bem como bifosfonatos (16). A maioria dos doentes com cancro da próstata tem alívio da dor após orquiectomia, mas apenas durante cerca de um ano, provavelmente devido à selecção natural e crescimento de células malignas que não são hormona sensíveis. Em relação ao cancro da mama, aproximadamente 30% de doentes não seleccionadas com metástases ósseas responde à terapêutica endócrina, reservando-se a quimioterapia para a doença endócrino-resistente, uma vez que a taxa de respostas é semelhante entre as duas modalidades terapêuticas e a quimioterapia tem maior toxicidade. A adição da terapêutica endócrina a vários esquemas de quimioterapia não melhora a taxa de respostas (17). No cancro do pulmão, a quimioterapia sistémica está indicada sobretudo no carcinoma de pequenas células.

Devido ao envolvimento medular frequentemente associado às metástases ósseas é necessária atenção redobrada em relação às eventuais complicações hematológicas desta modalidade terapêutica (15).

**Radioterapia:** é o tratamento de eleição nas lesões localizadas e dolorosas ou metástases vertebrais. Além de proporcionar um alívio da dor em cerca de 85% dos doentes, previne a fractura em locais de risco (15,18). Quanto às doses de radioterapia utilizadas variam segundo os autores, indo dos 1.000 rads em 2 fracções de 500 rads, até aos 5.000 rads em cinco semanas, sobre a zona afectada (15,18).

**Manobras ortopédicas:** estão indicadas se ocorrer fractura patológica de um osso longo, devendo-se, neste caso, proceder à sua fixação e estabilização e, então, num segundo tempo, a irradiação da lesão.

**Cirurgia:** está indicada em casos de metástases únicas, se o doente tem um bom *performance status* e existe compromisso neurológico ou funcional (15). Se existe compressão medular pode estar indicada a

laminectomia descompressiva seguida de radioterapia ou radioterapia isolada.

**Antiosteolíticos (calcitonina, bifosfonatos e nitrato de galium):** representam o mais recente avanço nas possibilidades terapêuticas.

Como já referido atrás, sabe-se actualmente que em todas as fases do desenvolvimento de metástases ósseas os osteoclastos desempenham um papel crucial na sua patogénese. Contudo, é na fase inicial deste processo que o envolvimento dos osteoclastos é mais importante (2). Os osteoclastos podem ser inibidos farmacologicamente pela administração de fármacos antiosteolíticos, como a calcitonina, nitrato de galium e os bifosfonatos.

Os bifosfonatos inibem os osteoclastos de forma rápida, eficaz e prolongada, protegendo o esqueleto da reabsorção osteolítica. Podem deste modo, retardar ou evitar a destruição óssea induzida pelo tumor e provocar alívio da dor. O uso de bifosfonatos para osteoproteção antiosteolítica nos doentes com metástases ósseas tem, assim, um fundamento racional, representando uma recente e eficaz modalidade terapêutica na osteopatia tumoral (2,19). Pelos motivos já citados a terapêutica antiosteolítica é particularmente eficaz na fase inicial da metastização óssea. Além disso, existe uma boa evidência experimental da acção preventiva dos bifosfonatos no desenvolvimento de osteólise tumoral. Daí a grande importância da detecção precoce dos doentes em risco de desenvolverem metástases ósseas. Este conhecimento poderá emergir, no futuro, da avaliação do risco geral de metastização e da detecção de células tumorais na medula óssea por métodos imunocitológicos (2).

**Terapêutica sistémica com radionuclídeos:** representa uma alternativa muito promissora. A utilização durante muitos anos do Fósforo-32 para alívio da dor, foi limitada pela alta toxicidade medular. O Estrôncio-89 (Sr-89) foi estudado inicialmente em 1940, e apesar dos resultados encorajadores, só foi aplicado a estudos humanos em 1970, tendo sido recentemente aprovado pela FDA como agente paliativo para as metástases ósseas osteoblásticas. Outros compostos que estão actualmente em estudos de fase

II e III são o Rénio-186 HEDP e o Samarium-153 EDTMP. Estes, têm uma semi-vida significativamente menor do que o Sr-89 e são capazes de distribuir uma dose mais alta (20,21,22,23).

O Sr-89 é um radioisótopo emissor ( $\beta$  análogo do cálcio e que se concentra nos locais de aumento *do turnover do osso mineral*. Quando administrado por via endovenosa desaparece rapidamente do sangue, localizando-se mais de 50% da dose injectada no esqueleto e excretando-se o restante por filtração glomerular. A retenção do Sr-89 dentro do corpo correlaciona-se com a extensão do envolvimento metastático. De facto, existe uma retenção de 88% da dose injectada após 100 dias nos doentes com doença extensa e de apenas 20% nas pessoas saudáveis (20, 21,22). Num estudo multicêntrico sobre a eficácia do Sr-89 nos doentes com metástases ósseas por cancro da próstata, 75% dos doentes beneficiaram clinicamente e 22% ficaram sem dor. O principal efeito adverso da terapêutica com Sr-89 é a depressão hematológica, a qual geralmente é máxima por volta da quinta semana após a sua administração. Esta depressão, no entanto, é transitória, observando-se um retorno dos valores hematológicos para o normal cerca de 10 a 12 semanas depois.

A indicação primária para esta modalidade terapêutica é a dor óssea provocada pela existência de metástases ósseas osteoblásticas. A contagem de plaquetas e de leucócitos deve ser superior a 60.000/ml e 2.400/ml, respectivamente. Os doentes devem ser alertados para a ocorrência de uma breve exacerbação da dor 2 a 3 dias após a injeção. Habitualmente existe alívio da dor em 2 a 3 semanas, sendo o tempo de resposta média de 4 a 5 meses. A injeção com Sr-89 pode ser repetida com segurança nos doentes que responderam ao tratamento inicial.

O mecanismo exacto de alívio da dor é desconhecido. Possivelmente é provocado por um efeito citotóxico nas células ósseas normais, inibindo, portanto, a libertação de mediadores da dor. É pouco provável que esteja relacionado com a morte de células tumorais uma vez que a dose de radiação eficaz na palição da dor é muito inferior à necessária para alcançar um

efeito tumoricida (20,22).

Por tudo isto se conclui que a terapêutica sistémica com radionuclidos tem várias vantagens sobre a radioterapia convencional. De facto, por ser mais específica de tumor não existe limite à dose absorvida que pode ser distribuída ao tumor ou ao número de administrações. Além disso, permite que estes doentes sejam tratados em ambulatório, reduzindo-se assim, os custos médicos e preservando-se a integridade do doente na fase terminal da sua doença (20,22).

## 6- AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

A resposta a uma modalidade particular de tratamento deve ser avaliada objectivamente e tão precocemente quanto possível, de forma a se alterar o tratamento nos doentes que não respondem (8).

### *Avaliação Clínica e Bioquímica*

A avaliação da resposta ao tratamento deve ter em conta a qualidade de vida e bem estar psicológico do doente. O alívio da dor é importante, mas a avaliação clínica da resposta das metástases ósseas por ser subjectiva, é pouco fidedigna. O doente pode minimizar a gravidade da dor ou esta pode ser controlada com analgésicos sem afectar a lesão subjacente, para além do efeito placebo que aqueles poderão ter. No entanto, o alívio da dor após irradiação, terapêutica endócrina ou quimioterapia é frequentemente indicativo de uma resposta objectiva. Por outro lado, o agravamento constante dos sintomas invariavelmente indica progressão da doença (8).

Não existem marcadores bioquímicos específicos para avaliar a resposta ao tratamento. Existe uma elevada taxa de falsos positivos com todos os marcadores de formação e reabsorção óssea. Contudo, a avaliação seriada das alterações nos marcadores mais sensíveis pode ser muito útil (8).

### *Avaliação Radiológica*

É por vezes difícil interpretar as alterações radiológicas.

Com a remissão da doença, os ossos com metástases líticas podem readquirir um aspecto radiográfico normal ou as áreas líticas podem tornar-se escleróticas. O desenvolvimento de um anel esclerótico em torno da lesão lítica, ou a esclerose de uma lesão inicialmente não reconhecida, também indica resposta. Contudo, pode ser difícil diferenciar novas lesões escleróticas devidas a progressão da doença, das resultantes da cura de lesões líticas não evidentes na radiografia inicial. No entanto, se a lesão já era visível na cintigrafia óssea inicial, é possível esclarecer a causa desta «nova» lesão esclerótica. Quando existe resposta, a lesão lítica preenche-se centripetamente até ficar esclerótica. Isto pode demorar meses ou anos. O padrão trabecular pode permanecer anormal mas se a cicatrização continua, a área esclerótica pode regredir com retorno a um aspecto radiográfico normal (8).

Se houve resposta inicial, a progressão subsequente pode ser difícil de avaliar. O aumento da lesão, mesmo se tem anel esclerótico, ou a perda da resposta esclerótica, indica sempre progressão. O desenvolvimento de novas lesões (líticas ou escleróticas) também indica progressão (8). As metástases escleróticas que respondem ao tratamento diminuem progressivamente até alcançarem um padrão trabecular e densidade normal. Neste tipo de metástases existe progressão se há um aumento da área de esclerose ou o desenvolvimento de destruição na área esclerótica. Contudo, uma destruição focal inicial é difícil de distinguir de uma diminuição difusa da densidade (8). A avaliação seriada das alterações radiológicas é de tal forma difícil, que a União Internacional Contra o Cancro (UICC) exclui as lesões mistas ou escleróticas nos seus critérios, baseando-se nas alterações radiológicas das metástases ósseas líticas para avaliar a sua resposta ao tratamento. Assim, considera (8):

**Resposta Completa:** desaparecimento completo de todas as lesões pelo menos após algumas semanas.

**Resposta Parcial:** diminuição do tamanho das lesões líticas ou recalcificação das lesões líticas, sem aparecimento de novas lesões.

**Sem Resposta:** nenhuma alteração no número e no tamanho das lesões durante pelo menos 8 semanas.

**Progressão da Doença:** aumento do tamanho de lesões existentes e/ou aparecimento de novas lesões.

### *Cintigrafia Óssea*

Actualmente é o método mais sensível e preciso para avaliar a resposta ao tratamento. Eventualmente a TC ou a RMN seriadas de lesões selecionadas, particularmente ao nível da coluna, podem ser mais sensíveis (8).

As metástases que respondem ao tratamento perdem a sua avidéz para o isótopo, independentemente da sua aparência radiológica. No entanto, uma boa resposta pode estar associada a um aumento da captação do radionuclido nas primeiras 4 a 12 semanas, devido ao processo de reparação da lesão (8).

Na doença rapidamente progressiva pode haver pouca ou nenhuma formação óssea, resultando numa diminuição da captação. Assim, cintigrafias seriadas não devem ser interpretadas isoladamente.

O aparecimento de novas lesões e o aumento de lesões já existentes indica progressão da doença (8).

As metástases ósseas são frequentemente submetidas a radioterapia, a qual pode afectar o osso subjacente e o seu aspecto cintigráfico. Provavelmente existem três fases nas alterações cintigráficas após irradiação de um osso normal: a) nos primeiros dias após exposição à radiação ocorre a fase hiperémica associada a maior captação do isótopo; b) nos meses seguintes, existe uma maior captação associada com a nova formação óssea; c) diminuição da formação óssea com consequente redução da captação do radionuclido. Esta fase pode durar muitos anos, mas a captação pode eventualmente reverter ao normal. As duas primeiras fases não devem ser confundidas com o aparecimento de novas metástases ósseas (8).

## 7 - PROGNÓSTICO

É influenciado pela localização do tumor primário. Doentes com cancro do pulmão e melanoma têm uma sobrevivência média de apenas alguns meses. Num estudo

realizado por Conroy et al. em 429 doentes, a sobrevida média dos doentes com cancro do pulmão e metástases ósseas aos 2 e 5 anos foi de 2,1 % e 0% respectivamente, enquanto que no cancro da mama foi de 36,4% aos 2 anos e de 7,9% aos 5 anos (24).

Doentes com metástases ósseas isoladas têm uma sobrevida maior do que os doentes com metástases extraósseas (Wander 1986). Num estudo em que se pretendeu detectar factores prognósticos da sobrevida dos doentes com metástases ósseas associadas ao

carcinoma do pulmão, os únicos factores identificados com impacto, foram o controle do tumor primitivo, o intervalo livre e a existência concomitante de outras metástases (25).

Como a sobrevida dos doentes com cancro do pulmão é muito pequena, a morbilidade por metástases ósseas representa um problema de prestação de cuidados de saúde de menores dimensões comparativamente com o cancro da mama e próstata (1).

## BIBLIOGRAFIA

1. RD RUBENS. Nature of metastatic bone disease, in: *Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. 1994; 12-19.
2. B KREMPIEN. Morphological findings in bone metastases, tumorosteopathy and antiosteolytic therapy, in: *Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. 1994; 59-85.
3. HYDE L, HYDE CL. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest*. 1974; 65: 299-306.
4. LAMY P, ANTHOINE D, REBEIX G e col. Ostéoses et myélomes cancéreux d'origine bronchique (Metastatic of bone and bone marrow in bronchogenic carcinoma). *Rev Tuberc*. 1965; 29: 401.
5. CLAIN A. Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer*. 1965; 19: 15.
6. IJ DIEL. Historical remarks on metastases and metastatic bone disease, in: *Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. 1994; 1-11.
7. R COLEMAN. Incidence and distribution of bone metastases, in: *Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. 1994; 20-30. C. S. B. Galasko - Diagnosis of skeletal metastases and assessment of response to treatment, in: *Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. 1994; 93-108.
8. MJ SEIBEL, I LAMBRINOUDAKI, A ZIPF. Biochemical markers of bone metabolism in metastatic bone disease, in: *Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. 1994; 109-126.
9. PECHERSTORFER M, ZIMMER-ROTH I, SCHILLING T et al. The diagnostic value of urinary pyridinium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase and urinary ycalcium excretion in neoplastic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 97-103.
10. HERBERT FLEICH. Osteolytic tumor bone disease, in: *Biphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient*. Parthenon Publishing. Second Edition. 86-109.
11. NAPOLI LD, HANSEN H, MUGGIA HH e col. The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes. *Radiology*. 1973; 3: 165-75.
12. HANSEN HH. Diagnosis in metastatic sites. Strauss MJ ed. *Lung Cancer: clinical diagnosis and treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Grune and Statton. 1983; 185-200.
13. GR MUNDY, BF BOYCE, T YONEDA. Mechanisms of osteolytic bone destruction, in: *Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. 1994; 86-92.
14. MARIA JOSE SERRA. Terapêutica paliativa e de suporte, in: *Oncologia Pneumológica* - R. SottoMayor, E. Teixeira, Maçanita - Clínica de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Lisboa. 1993; 409-425.
15. NIELSEN OS. Palliative treatment of bone metastases. *Acta Oncol* 1996; 35 Suppl 5: 58-60.
16. SD COSTA, IJ DIEL, E SOLOMAYER, G VON MINCKWITZ, G BASTERT. Systemic treatment of bone metastases: Review of literature and retrospective analysis of 718 breast cancer patients, in: *Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. Springer Verlag. 1994; 133-143.
17. NEUMANN G, GAUTIER H, MAURY JR, MALAMUD P, PERRON J. La prise en charge médicale du malade cancéreux pendant de traitement - *Encyclopedie Méd. Chir. Paris, France, Cancérologie* - 50055A50-10. 1983; 32 p (22/25).
18. H FLEISCH. Biphosphonates: mechanisms of action and clinical use in hypercalcemia of malignancy and tumor-induced bone destruction, in: *Metastatic Bone Disease*.

- Fundamental and Clinical Aspects, 1994; 144-176.
19. PORTER AT, DAVIS LP. Systemic radionuclide therapy of bone metastases with strontium-89. *Oncology (Huntingt)* 1994 Feb; 8 (2): 93-6.
  20. BEN-JOSEF E, PORTER AT. Radioisotopes in the treatment of bone metastases. *Ann Med* 1997 Feb; 29 (1): 31-35.
  21. ROBINSON RG, PRESTON DF, SPICER JA, BAXTER KG. Radionuclide therapy of intractable bone pain: emphasis on strontium-89. *Semin Nucl Med* 1992 Jan; 22 (1): 28-32.
  22. DE KLARK JM, ZONNENBERG BA, BLIJHAM GH, VAN HET SCHIP AD, HOEKSTRA A, HAN SH, QUIRIJNEM JM, VAN DIJKA, VAN RIJK PP. Treatment of metastatic bone pain using the bone seeking radiopharmaceutical Re-186-HEDP. *Anticancer Re* 1997 May; 17 (3B): 1773-7.
  23. T CONROY, L MALISSARD, D DARTOIS, E LUPORSI, J STINES, C CHARDOT. Histoire naturelle et evolution des metastases osseuses. A propos de 429 observations. *Bull Cancer*, 75, 1988; 845-857.
  24. COVELLI HD, ZALOZNICK AJ, SHEKIFKA KM. Evaluation of bone pain in carcinoma of lung. *JAMA*, 1980; 244: 2625-30.
-