

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**GUSTAVO TELLES DA SILVA**

**INCIDÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E SOBREVIDA DA SÍNDROME DE  
COMPRESSÃO MEDULAR APÓS METÁSTASE ÓSSEA POR  
CÂNCER DE PULMÃO**

RIO DE JANEIRO  
2014

**GUSTAVO TELLES DA SILVA**

**INCIDÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E SOBREVIVÊNCIA DA SÍNDROME DE  
COMPRESSÃO MEDULAR APÓS METÁSTASE ÓSSEA POR  
CÂNCER DE PULMÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anke Bergmann

RIO DE JANEIRO  
2014

Silva, Gustavo Telles da.  
S586 Incidência, fatores associados e sobrevida da síndrome de  
compressão medular após metástase óssea por câncer de pulmão /  
Gustavo Telles da Silva, 2014.  
54 f. ; 30 cm

Orientador: Luiz Claudio Santos Thuler.  
Coorientadora: Anke Bergmann.

Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do  
Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

1. Pulmões - Câncer. 2. Metástase - Ossos. 3. Síndrome de  
compressão medular. I. Thuler, Luiz Claudio Santos. II. Bergmann,  
Anke. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de  
Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia.  
IV. Título.

CDD – 616.99424

**GUSTAVO TELLES DA SILVA**

**INCIDÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E SOBREVIDA DA SÍNDROME DE  
COMPRESSÃO MEDULAR APÓS METÁSTASE ÓSSEA POR  
CÂNCER DE PULMÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler  
Instituto Nacional de Câncer - INCA/Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Maria Papais Alvarenga  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Renata Brum Martucci  
Instituto Nacional de Câncer - INCA/Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus amigos e familiares pelo apoio incondicional em todos os momentos.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus queridos pais Joaquim e Lúcia, a quem devo tudo, pelo amor incondicional dedicado a mim e por me servirem de referencial de vida.

À minha querida esposa, Tessa de Paula, por toda sua paciência, parceria e incentivo para concretização dos meus projetos de vida.

À meu irmão e parceiro, por quem tenho grande carinho e admiração, que me presenteou com um afilhado lindo e inteligente.

Aos meus amigos que entenderam minha ausência, pelo incentivo e amizade.

Aos colegas de trabalho da SMPD e do Inca, sempre presentes, agradeço pela parceria, carinho e reconhecimento da necessidade de crescimento profissional.

Aos colegas de turma do mestrado, pela incansável ajuda mútua que proporcionou a organização e cumprimento de todas as tarefas do curso.

À professora Dr<sup>a</sup>. Anke Bergmann, co-orientadora, exemplo de profissional, ética e amiga, contribuiu não apenas enriquecendo este trabalho, mas também apontou os caminhos para que este desejo se transformasse em realidade.

Ao professor Dr. Luiz Claudio Santos Thuler, orientador, por dedicar sua vida a esta ciência fantástica e representar um exemplo pessoal e profissional, entusiasmando àqueles que, como eu, ainda tem muito a aprender.

Agradeço aos demais professores do curso de mestrado, em especial a Professora Dr<sup>a</sup>. Regina Alvarenga, aos quais devo minha formação.

À professora Dr<sup>a</sup>. Renata Brum Martucci pela participação nessa banca.

Agradeço a Deus por minha maravilhosa vida, família, profissão e por sempre iluminar o meu caminho.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

## RESUMO

**Introdução:** O sistema esquelético é um dos sítios mais comuns de metástase nos pacientes com câncer de pulmão (CP). Essas alterações no sistema esquelético aumentam o risco de desenvolvimento dos eventos ósseos (EO) como fratura patológica, hipercalcemia associada à malignidade, síndrome de compressão medular (SCM), cirurgia para correção de fraturas e/ou deformidades e radioterapia para controle de dor intensa. A SCM é uma das complicações mais incapacitantes, que leva ao risco de paralisia da estrutura corporal abaixo da lesão. **Objetivo:** Avaliar a frequência e prognóstico da SCM por metástase óssea (MO) secundário ao CP. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de coorte envolvendo pacientes com MO por CP matriculados entre 2007 e 2011 no Instituto Nacional de Câncer (INCA). Dados clínicos e sócio-demográficos foram extraídos dos prontuários físicos e eletrônicos desde o diagnóstico inicial até dezembro de 2013. A associação entre as variáveis independentes e os desfechos foi realizada por meio de *odds ratio* (OR) brutas e ajustadas, assumindo-se intervalos de 95% de confiança. Para avaliação exploratória entre as variáveis independentes e o tempo até os desfechos foi realizada análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Visando identificar se as diferenças entre as curvas eram estatisticamente significantes foi calculado o teste do Log-Rank. **Resultados:** Dos 112 pacientes com MO, 31 (27,7%) desenvolveram SCM. A análise univariada mostrou que os pacientes com 3 ou mais vértebras comprometidas apresentaram risco 6,1 vezes maior de evoluírem com SCM, em relação aqueles com até 2 vértebras metastáticas ( $p < 0,001$ ). Entre os pacientes que desenvolveram SCM, o tempo mediano de sobrevida foi de 4,4 meses e de 4,7 meses nos pacientes sem SCM, não sendo essa diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,19$ ). **Conclusão:** O presente estudo sugere que os com acometimento de 3 ou mais vértebras comprometidas estão mais propensos a desenvolverem SCM. A SCM apresenta prognóstico reservado e os fatores determinantes são de difícil controle.

**Palavras-chave:** Câncer de Pulmão. Metástase óssea. Eventos ósseos. Síndrome de compressão medula.

## ABSTRACT

**Introduction:** The skeletal system is one of the most common sites of metastasis in patients with Lung Cancer (LC). These alterations in the skeletal system increase the risk of development of Skeletal-related Events (SRE) as pathological fractures, hypercalcemia of malignancy, the requirement for radiotherapy or surgery to bone and metastatic spinal cord compression (MSCC). MSCC is one of the most disabling complications, which leads to the risk of paralysis of the body structure below the lesion

**Objective:** To evaluate the frequency and prognosis of MSCC by bone metastasis (BM) secondary to LC.

**Methods:** A cohort study was performed involving patients with BM due to LC diagnosed between 2007 and 2011 at the National Cancer Institute (INCA). Clinical and socio-demographic data were extracted from the physical and electronic medical records since initial diagnosis (up until December 2013). The association between the independent variables and the outcomes was performed by using crude and adjusted odds ratio (OR), assuming 95% confidence intervals (CI). For the exploratory evaluation between the independent variables and the time until the outcomes, Kaplan–Meier survival analysis was conducted. In order to identify if the differences between the curves were statistically significant, a log-tank test was calculated.

**Results:** Out of the 112 patients with BM, 31 (27.7%) developed MSCC. The univariate analysis showed that patients with three or more involved vertebrae revealed a 6.1 times greater risk of developing MSCC, compared to those with up to two metastatic vertebrae involved ( $p < 0.001$ ). Among the patients who developed MSCC, the median survival time was 4.4 months and 4.7 months in the patients without MSCC, not being a statistically significant difference ( $p = 0.19$ ).

**Conclusions:** This study suggest that patients with three or more involved vertebrae per metastasis are more likely to develop MSCC. Prognosis of MSCC secondary to LC is poor and its determinants are difficult to control.

**Keywords:** Lung cancer. Bone metastasis. Skeletal-related events. Spinal cord compression.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Tempo entre a metástase óssea e o desenvolvimento da síndrome de compressão medular .....	30
Figura 2	Tempo de sobrevida dos pacientes com metástase óssea que desenvolveram síndrome de compressão medular e aqueles que não desenvolveram síndrome de compressão medular .....	33
Figura 3	Tempo de sobrevida dos pacientes a partir da síndrome de compressão medular .....	34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sócio-demográficas da população do estudo (n=112)	27
Tabela 2	Características clínicas da população do estudo (n=112) .....	29
Tabela 3	Função motora dos pacientes com síndrome de compressão medular	31
Tabela 4	Tratamento para síndrome de compressão medular .....	31
Tabela 5	Fatores associados ao desenvolvimento de síndrome de compressão medular após metástase óssea em pacientes com câncer de pulmão	32
Tabela 6	Estimativas de tempo de sobrevida após metástase óssea .....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CP	Câncer de Pulmão
CPCNP	Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas
CPCP	Câncer de Pulmão de Células Pequenas
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DIPAT	Divisão de Patologia
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento epidérmico
EO	Eventos Ósseos
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MO	Metástase Óssea
OR	<i>Odds Ratio</i>
PS	<i>Performance Status</i>
SCM	Síndrome de Compressão Medular
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science for Windows</i>
UICC	União Internacional Contra o Câncer
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VALCSG	<i>Veterans Administration Lung Cancer Study Group</i>

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
2	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
2.1	ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER DE PULMÃO .....	14
2.2	METÁSTASES ÓSSEAS .....	17
2.3	SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR .....	19
3	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	22
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	23
4.1	OBJETIVO GERAL .....	23
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
5	<b>MÉTODOS</b> .....	24
6	<b>RESULTADOS</b> .....	26
6.1	CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS .....	26
6.2	FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR .....	31
6.3	TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA ENTRE OS PACIENTES COM E SEM SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR SECUNDÁRIO AO CÂNCER DE PULMÃO .....	33
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	37
8	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	40
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
	<b>APÊNDICE A - JUSTIFICATIVA DE AUSÊNCIA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	47
	<b>APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS</b> .....	49
	<b>ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INCA</b> .....	53

## 1 INTRODUÇÃO

Até o início do século XX, o câncer de pulmão (CP) era considerado uma doença rara. Atualmente é a causa mais importante de morte por câncer no mundo e o número de casos novos tem aumentado nos últimos anos. No Brasil, estimam-se 16.400 casos novos em homens e 10.930 em mulheres no ano de 2014 (BRASIL, 2013). O fator de risco mais importante para CP é o tabagismo, porém outros fatores são conhecidos como repetidas infecções pulmonares, tuberculose, exposição a carcinógenos ocupacionais e ambientais como amianto, arsênico, radônio 38 e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (BRASIL, 2013; GROOT et al., 2012).

Os diversos tipos histológicos de CP, baseado na probabilidade de metástase e resposta às terapias disponíveis, podem ser agrupados em carcinomas de células pequenas e carcinomas de células não pequenas (POLOCK et al., 2006). O estadiamento pelo sistema TNM tem sido utilizado como uma importante ferramenta para a descrição da extensão e disseminação do tumor, planejamento do tratamento e estimativa do prognóstico dos pacientes que apresentam câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) (GOYA et al., 2005; POLOCK et al., 2006). Já para o câncer de pulmão de células pequenas (CPCP), aplica-se a classificação do *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALCSG) (ZAMBONI, 2005).

De acordo com o tipo histológico do tumor, as modalidades de tratamento da doença são planejadas com alternativas de remoção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia (KALATHIYA et al., 2012). Nos últimos anos, tratamentos direcionados a alvos moleculares específicos têm emergido como nova opção terapêutica (SILVA et al., 2009; ZUKIN, 2012).

O CP é detectado geralmente em estádios nos quais a doença já progrediu localmente ou com presença de metástases, uma vez que a sintomatologia nos estádios iniciais da doença não é comum. Com isso, o CP permanece como uma doença com alta mortalidade e prognóstico reservado. Após o diagnóstico primário, a sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 15% (BRASIL, 2013; HIRSCH, 2009; HIRSCH et al., 2002; GROOT et al., 2012).

Mais da metade dos pacientes com essa neoplasia apresentam metástases (FONG et al., 2006). Metástase óssea (MO) é um dos tipos mais comuns de metástase no CP e é frequentemente associada a importante morbidade. O sítio

mais comum da MO é a coluna vertebral. A incidência de metástase no sistema esquelético varia entre 30 e 40% dos pacientes (TSUYA et al., 2007; MI BAE et al., 2012; ROATO, 2014).

Os pacientes com CP e MO, além de apresentarem redução no tempo de sobrevida, estão em risco de desenvolverem complicações no sistema esquelético, conhecido também como eventos ósseos (EO) (OSTER et al., 2013; ROATO, 2014). Os EO são definidos como fratura patológica, hipercalcemia associada à malignidade, síndrome de compressão medular (SCM), cirurgia para correção de fraturas e/ou deformidades e radioterapia para controle de dor intensa. (KUCHUK et al. 2013; HIRSCH, 2009). Essas complicações, além de sua associação com dor e diminuição de qualidade de vida, requerem utilização substancial de recursos da saúde (HOEFELER et al., 2014).

Dentre os EO, a SCM é a complicação de maior impacto nos pacientes com metástase vertebral. O crescimento tumoral, assim como as fraturas vertebrais, pode invadir o interior do canal vertebral e comprimir a medula espinhal (SUTCLIFFE et al., 2013). No CP a incidência de SCM varia entre 2,5% a 3,8% (PEDERSEN et al., 1985; GOLDMAN et al., 1989; BACH et al., 1992 ; LOBLAW et al., 2003).

Os pacientes com SCM podem ter uma variedade de sintomas sendo a dor intensa é o sintoma mais comum. A fraqueza muscular pode ocorrer em 35% a 75% dos pacientes e pode evoluir para paralisia das estruturas corporais abaixo do nível de compressão medular, comprometendo movimentos dos membros. Os pacientes ainda podem apresentar alterações de sensibilidade e distúrbios autonômicos que incluem alterações vesicais e disfunções sexuais (COLE et al., 2008).

Algumas técnicas de imagem estão disponíveis para definição do diagnóstico da SCM como radiografia, mielografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e PET-SCAN. Ressonância magnética da coluna vertebral é o método padrão para avaliação da SCM (RADES, 2007; SUTCLIFFE et al., 2013).

As terapias utilizadas nessa complicação não são curativas e os tratamentos na maioria dos casos focam na melhora da qualidade de vida dos pacientes e na restauração da função muscular (SUTCLIFFE et al., 2013). Uma variedade de profissionais pode atuar como equipe multidisciplinar entre eles os oncologistas, os cirurgiões, os neurologistas e os profissionais da área de reabilitação (SPINAZZÉ et al., 2005; SUTCLIFFE et al., 2013).

O prognóstico dos pacientes com SCM após CP é o mais desfavorável em comparação a outros tumores sólidos (RADES et al., 2012a).

Embora haja um número crescente de pacientes diagnosticados com SCM secundário ao CP ao longo dos anos (MORGEN et al., 2013), fato também observado pelo autor, fisioterapeuta, com atuação na área de neuro-oncologia, poucos estudos tem sido realizados nessa população específica. Esses pontos controversos em relação a SCM após MO por CP foi determinante para o desenvolvimento dessa dissertação. Os resultados demonstrados adiante estão relacionados a conclusão de uma parte de um projeto de pesquisa e o prolongamento do estudo é necessário para o conhecimento da história natural dessa complicação.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER DE PULMÃO

CP é um dos maiores causadores de morte em homens e mulheres por câncer no mundo. Uma recente estimativa mundial apontou para a incidência de 1,82 milhão de casos novos de CP para o ano de 2012 (BRASIL, 2013). No ano de 2008, no mundo, o CP foi o tipo de câncer mais diagnosticado entre os homens e o quarto tipo de câncer mais diagnosticado entre as mulheres (JEMAL, 2011). No Brasil, segundo estimativas do Ministério da Saúde, para 2014, são esperados 16.400 casos novos em homens e 10.930 casos novos em mulheres, que se traduzem em taxas brutas de incidência de 16,79 e 10,75 por 100 000, respectivamente. Nos homens estima-se ser o segundo tipo de câncer mais incidente enquanto é o quarto tipo mais incidente nas mulheres (BRASIL, 2013).

Essa neoplasia apresenta um grande potencial para prevenção, já que padrão da ocorrência do CP é determinado principalmente pelo hábito de fumar cigarros. Aproximadamente 90% dos indivíduos diagnosticados com essa neoplasia possuem história prévia de tabagismo. Comparados com os não fumantes, os tabagistas têm cerca de 20 a 30 vezes mais risco de desenvolver CP (BRASIL, 2013; GROOT et al., 2012). A incidência do CP em homens estabilizou, porém há um aumento de caso nas mulheres devido à modificação comportamental da sociedade em relação ao tabaco. O número de homens que fumam está reduzindo e o número de mulheres tabagistas tem aumentado consideravelmente (ZAMBONI, 2005; JEMAL, 2011). Outros importantes fatores de risco conhecidos para essa neoplasia incluem repetidas infecções pulmonares, tuberculose, exposição a carcinógenos ocupacionais e ambientais como amianto, arsênico, radônio 38 e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (BRASIL, 2013; GROOT et al., 2012).

A sintomatologia da neoplasia pulmonar é incomum nos estádios iniciais, porém durante o curso da doença alguns sinais e sintomas podem surgir como tosse, dispnéia, dor torácica, hemoptise, pneumonia, rouquidão e derrame pleural. Esses sintomas são diretamente influenciados pelo tamanho do tumor (POLOCK et al., 2006).

A classificação histológica do CP mais difundida na literatura é a da Organização Mundial da Saúde. Os quatro tipos com significância clínica bem

determinada responsáveis por 95% dos casos são o carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma de pequenas células. Os tipos histológicos mais comuns são adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas (LORTET-TIEULENT et al., 2014; GROOT et al., 2012). Nas últimas décadas ocorreu um aumento do adenocarcinoma e uma diminuição dos carcinomas de células escamosas. Mudanças da composição dos produtos do tabaco e no comportamento populacional relacionado ao tabagismo podem justificar essa alteração (BRASIL, 2013; YU et al., 2014). Outros tipos histológicos incluem tumores mistos, tumores carcinóides, mesoteliomas e sarcomas. Do ponto de vista clínico, baseado na probabilidade de metástase e resposta às terapias disponíveis, os diversos tipos histológicos de CP podem ser agrupados em carcinomas de células pequenas, correspondentes a 20 a 25% dos casos, e carcinomas de células não pequenas, correspondentes a 75 a 80% (LORTET-TIEULENT et al., 2014; GROOT et al., 2012; POLOCK et al., 2006).

A Classificação dos Tumores Malignos – TNM é um sistema de classificação elaborado pela União internacional Contra o Câncer – UICC. O sistema TNM é uma importante ferramenta para a descrição da extensão e disseminação do tumor, planejamento do tratamento e estimativa do prognóstico dos pacientes com CPCNP. Para classificar o tumor, utiliza-se um conjunto de três letras com respectivo índice, no qual o T – representa a extensão do tumor; o N – representa a ausência ou a presença e a extensão das metástases em linfonodos regionais e o M – a ausência ou presença de metástases à distância. Para permitir o agrupamento de diferentes categorias do Sistema TNM em um número conveniente de opções com grupos mais ou menos homogêneos, em termos de prognóstico, utiliza-se o estadiamento (BRASIL, 2010; POLOCK et al., 2006). O estadiamento do CPCNP é categorizado em estádios I, II, III com subcategorias A e B e o estágio IV que é caracterizado pela presença de metástase (GOYA et al., 2005).

Os critérios do Sistema TNM não se aplica ao estadiamento de CPCP, o qual é agrupado conforme classificação do *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALCSG) em doença limitada, quando o tumor está confinado a um hemitórax e aos linfonodos mediastinais, supraclaviculares e hilares contralaterais ou em doença extensa, quando há derrame pleural secundário e extensão extratorácica da doença (ZAMBONI, 2005).

As modalidades de tratamento da doença são planejadas de acordo com o tipo histológico do tumor com alternativas de remoção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia (KALATHIYA et al., 2012). No CPCNP a abordagem cirúrgica tem uma atuação essencial no tratamento curativo das formas precoces (estádios I, II e alguns casos IIIA) (ZAMBONI, 2005; POLOCK et al., 2006). Em casos não-cirúrgicos de estágio inicial, seja como tratamento exclusivo ou dentro de programas de terapia de modalidades combinadas para doenças localmente avançadas é indicada a radioterapia. Essa modalidade também é altamente eficaz no tratamento paliativo de tumores locais ou de metástases distantes. A quimioterapia produz respostas quanto aos sintomas e freqüentemente é uma boa palição sistêmica, mas seu impacto sobre a sobrevida global é modesto, assim como a radioterapia (POLOCK et al., 2006). Entretanto o rápido desenvolvimento em biotecnologia e o aumento do conhecimento sobre importantes sinalizadores têm conduzido ao conhecimento da proliferação celular, apoptose, angiogênese e metástases, possibilitando novos tratamentos. Sendo assim, medicamentos direcionados a alvos moleculares específicos têm emergido para quimioprevenção e tratamento dos casos de CP (HIRSCH, 2002). Exemplo disso são os inibidores dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) que impedem a proliferação celular e conseqüentemente inibem o crescimento tumoral. Esses fármacos foram indicados para tratamento de CPCNP localmente avançado ou com presença de metástases (SILVA, 2009; ZUKIN, 2012).

Já no tratamento do CPCP, o pilar é a quimioterapia sistêmica combinada, que tem apresentado melhor sobrevida, ameniza os sintomas e reduz drasticamente o volume do tumor na maioria dos casos (POLOCK et al., 2006).

Apesar da melhora nos resultados do tratamento, especialmente pelo uso combinado das modalidades de tratamento, o prognóstico ainda é ruim: a sobrevida em 5 anos após o diagnóstico primário é de aproximadamente 15% (HIRSCH, 2002; GROOT et al., 2012).

A detecção do CP, mesmo com o avanço das tecnologias diagnósticas, ocorre geralmente em estádios onde a doença já progrediu localmente ou com presença de metástases, uma vez que a sintomatologia nos estádios iniciais da doença não é comum. Com isso, o CP permanece como uma doença altamente letal, tendo a razão mortalidade/incidência de, aproximadamente, 0,86% (BRASIL, 2013; HIRSCH, 2009)

Nesse tipo de câncer as metástases ocorrem em mais da metade dos pacientes. Sua presença produz alterações da sintomatologia devido à expansão tumoral, incluindo dor, dispnéia e perda funcional. Os sítios mais comuns de metástases extrapulmonares secundárias ao CP são cérebro, ossos, fígado e glândulas supra renais respectivamente (ABRAMS et al., 1950; FONG et al., 2006, ZAMBONI, 2005).

## 2.2 METÁSTASES ÓSSEAS

O sistema esquelético é o sítio mais comum de metástases em câncer e tem grande importância clínica em câncer de mama e próstata devido a prevalência dessas doenças (COLEMAN et al., 2006). No CP, as MO são frequentemente associadas com significativa morbidade e demanda dos recursos da saúde. O diagnóstico precoce de CP é difícil e 30 a 40% dos pacientes com CP avançado desenvolvem MO. O número de MO é esperado aumentar com a aplicação de tecnologias diagnósticas mais sensíveis (TSUYA et al., 2007; ROATO, 2014; HIRSCH, 2009). Fatores preditores para MO são CPCNP, estágio IV no diagnóstico e idade < 64 anos (KATAKAMI et al., 2014).

Recentemente tem havido uma intensa atividade de pesquisa sobre as implicações biológicas da doença metastática óssea. Inúmeros estudos têm sido conduzidos relacionando a interação entre as células neoplásicas e o microambiente ósseo, que pode levar a distúrbio do balanço entre o processo de formação óssea, mediado pelos osteoblastos, e o processo de reabsorção óssea mediado pelos osteoclastos (MOUNTZIOS et al., 2011; HIRSCH, 2009).

Nos pacientes com MO, uma complexa cascata de eventos bioquímicos entre as células tumorais e os ossos resultam num ciclo vicioso de crescimento tumoral e destruição óssea que afeta a integridade desse último. As lesões ósseas no CP geralmente são osteolíticas (ROATO, 2014; HIRSCH, 2009).

Os ossos mais afetados são a coluna vertebral, os arcos costais, a pelve e as regiões proximais dos ossos longos. No estágio precoce, a MO dissemina-se facilmente pelo esqueleto axial através do sistema vascular vertebral (ROATO, 2014).

No passado, eram utilizados no tratamento da MO, terapias tradicionais como estabilização cirúrgica ou radioterapia que somente realizavam controle local dos sintomas de forma paliativa e, inoportunamente, a maioria dos pacientes acabava morrendo por progressão sistêmica da doença. Porém, nem sempre é possível realizar a quimioterapia sistêmica em pacientes com CP e MO porque fatores prognósticos adversos, como pobre performance status ou idade avançada, podem inviabilizar o tratamento (MI BAE et al., 2012). Nos últimos anos tem sido investigada a atividade osteoclástica, responsável pela reabsorção óssea, se tornando um importante alvo para intervenção medicamentosa. Diversos estudos demonstram os benefícios de agentes inibidores de atividade osteoclástica para tratamento da MO, como os bifosfonatos (HIRSCH, 2009; KUCHUK et al., 2013; LOPEZ-OLIVO et al., 2012).

O tempo de sobrevida após a MO varia de acordo com o tipo de tumor. Nos pacientes com câncer de mama e próstata o tempo de sobrevida é mensurável em anos, já nos pacientes com CP o tempo de sobrevida é mensurado em meses (COLEMAN et al., 2006). Entretanto com a introdução de novas modalidades terapêuticas a sobrevida vem aumentando. Num recente estudo o tempo de sobrevida mediana em pacientes com MO e CP foi de 12,7 meses (SUN et al., 2011).

Os pacientes com MO apresentam risco em desenvolver complicações no sistema esquelético definidos como fratura patológica, hipercalcemia associada à malignidade, síndrome de compressão medular (SCM), cirurgia para correção de fraturas e/ou deformidades e radioterapia para controle de dor intensa. Essas comorbidades são conhecidas como EO (OSTER et al., 2013; KUCHUK et al., 2013; ROATO, 2014). Os EO podem elevar substancialmente a sobrecarga de doença e levar a perda da independência funcional dos pacientes com CP (HOEFELER et al., 2014).

Aproximadamente 50% dos pacientes com MO devido a CP terão algum EO no curso de sua doença, normalmente dentro de 2 meses após o diagnóstico de MO. Fatores associados ao desenvolvimento de EO são os tipos histológicos do CP, história de tabagismo e performance status do paciente (SUN et al., 2011). Após os pacientes experimentarem algum EO a sobrevida mediana é de apenas 4,1 meses (MOUNTZIOS et al. 2011; HIRSCH, 2009).

Dentre os EO, a hipercalcemia associada à MO é classificada em hipercalcemia osteolítica local, decorrente da intensa reabsorção óssea osteoclástica nas áreas em torno das células malignas na medula óssea, podendo causar sintomas relacionados ao sistema nervoso central como progressivo declínio da capacidade cognitiva, estupor, coma e ainda podendo gerar alterações na função renal, no aparelho cardiovascular e no trato gastrointestinal. Habitualmente o diagnóstico baseia-se no cálcio total (FARIAS, 2005).

A intensa reabsorção óssea osteoclástica que ocorre na MO gera lesões tanto no osso cortical quanto trabecular. Essas lesões ósseas reduzem a capacidade de absorção de cargas mecânicas e resultam em microfraturas que causam dor e, conseqüentemente, evoluem para ocorrência de fraturas aos mínimos esforços (COLEMAN et al., 2006). A incidência de fratura patológica após MO é de 16%, sendo os ossos da coluna vertebral o mais frequentemente afetado (SUN et al., 2011). A extensão tumoral e as fraturas patológicas na coluna vertebral aumentam o risco da ocorrência da SCM. Essa é uma das complicações mais comuns e devastadoras sendo considerada emergência médica (SPINAZZÉ et al., 2005; COLEMAN et al., 2006).

### 2.3 SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR

A compressão da medula espinhal de etiologia neoplásica é definida como uma evidência radiológica de indentação, deslocamento ou revestimento do saco dural que envolve a medula espinhal ou cauda eqüina por metástases extradurais (GUIMARÃES, 2006). A SCM habitualmente ocorre em pacientes com doença disseminada, com a mais alta incidência na meia idade (40-65 anos de idade), correspondente ao período de risco de câncer aumentado (PERRIN et al., 2004 ; SCIUBBA et al., 2006). Cerca de 2,5% dos pacientes com câncer apresentam SCM. A incidência varia entre 0,22% nos paciente com câncer no pâncreas a 7,9% nos pacientes com mieloma múltiplo (LOBLAW et al., 2003). No CP a incidência de SCM varia entre 2,5% e 3,8% (PEDERSEN et al., 1985; GOLDMAN et al.,1989; BACH et al.,1992 ; LOBLAW et al., 2003). Fatores preditivos ao desenvolvimento da SCM em tumores sólidos são dor nas costas, fratura vertebral na radiografia da coluna vertebral, fraqueza muscular, doença metastática no momento do diagnóstico inicial

de câncer, MO há mais de 2 anos e MO extensa (LU et al., 1998; TALCOTT et al., 1999; VENKITARAMAN et al., 2007).

Essa complicação pode ser classificada em extradural ou intradural (intramedular ou leptomeníngea) (LOBLAW et al., 2012). O tipo mais comum de SCM ocorre no compartimento extradural e a localização pode ser dividida em ordem de prevalência em corpo vertebral com ou sem envolvimento dos elementos do arco posterior, região paravertebral e espaço extradural (SCIUBBA et al., 2006; PERRIN et al., 2004). Em 70% dos casos o corpo vertebral apresenta lesões osteolíticas. Esse envolvimento do corpo vertebral acarreta compressão da face anterior ou ântero-lateral do saco dural, medula espinhal e plexo venoso epidural (GUIMARÃES, 2006; SPINAZZÉ et al., 2005). O segmento vertebral envolvido (aproximadamente 15% cervical, 60% torácica e 25% lombosacral) reflete o número e volume dos corpos vertebrais em cada segmento anatômico. As vértebras mais acometidas ficam entre T4 e T11 (PERRIN et al., 2004; COLE, 2008).

Dor localizada é o principal sintoma e ocorre em cerca de 90% dos pacientes com SCM (POLLOCK et al., 2006; COLE et al., 2008; SUTCLFFE et al., 2013). A dor na região tóraco-lombar é típica pela invasão do periósteo e pode ser piorada por compressão vertebral, movimentos (principalmente flexão), manobra de Valssalva e atividade física (POLLOCK et al., 2006; SPINAZZÉ et al., 2005). Fraqueza motora é o segundo sintoma mais comum, presente em 35% a 75% dos pacientes por ocasião do diagnóstico. Essa fraqueza muscular normalmente leva a alterações na marcha. Infelizmente, 50 a 68% dos pacientes com diagnóstico recente de compressão da medula espinhal não têm capacidade de locomoção efetiva (COLE et al., 2008; SUTCLFFE et al., 2013). Outras apresentações clínicas são menos comuns e mais variáveis. O déficit sensitivo raramente ocorre antes do déficit motor ou da dor. Esse distúrbio está presente em 50% a 70% dos pacientes no momento do diagnóstico (COLE et al., 2008; SUTCLFFE et al., 2013). O nível sensitivo detectado ao exame neurológico encontra-se, geralmente, 1 a 5 níveis abaixo do local de compressão (GUIMARÃES, 2006). Distúrbios esfinterianos podem ocorrer tardiamente nos pacientes e são associados com pior prognóstico (COLE et al., 2008 ; RADES et al., 2007).

O diagnóstico da SCM é emergencial desde que os primeiros sinais neurológicos se desenvolvam, já que essa progressão é rápida. Um alto índice de suspeita é justificado em pacientes com câncer e dor na região tóraco-lombar

(POLLOCK, 2006; COLE et al., 2008). O método diagnóstico de escolha em pacientes com suspeita de compressão de medula espinhal é a ressonância magnética da coluna vertebral (GUIMARÃES, 2006; RADES et al., 2007 ; SUTCLFFE et al., 2013). Após o diagnóstico, os pacientes com SCM devem ser tratados imediatamente, porque quando os déficits neurológicos surgem, a maioria dos pacientes não apresenta recuperação neurológica plena, além de evoluir com elevada morbidade (POLLOCK et al., 2006). O objetivo do tratamento é aliviar a dor, preservar ou recuperar a função neurológica e preservar a estabilidade da coluna vertebral (SPINAZZÉ et al., 2005; SUTCLFFE et al., 2013). Analgésicos, corticosteróides, quimioterapia, radioterapia e cirurgias na coluna vertebral estão incluídos nas modalidades de tratamento utilizadas. A radioterapia tem sido indicada como tratamento inicial no manejo da SCM. No entanto cirurgia com descompressão circunferencial da medula espinhal, seguida por reconstrução e imediata estabilização também tem demonstrado eficácia (SUTCLFFE et al., 2013; MORGEN et al., 2013, MAK et al., 2011; SPINAZZÉ et al., 2005).

O prognóstico a partir do momento do diagnóstico da SCM é reservado e pode variar de acordo com o tumor primário. Pacientes com carcinoma de mama têm maior sobrevida, pacientes com carcinoma de próstata têm sobrevida intermediária e os pacientes com CP têm uma menor sobrevida (RADES et al., 2011; CONWAY, 2007). A sobrevida mediana nos pacientes com SCM após CP é de 4 meses e a sobrevida em 1 ano varia entre 14% e 19% (RADES et al., 2012b; MORGEN et al., 2013). Os principais fatores de prognóstico independentes que afetam a sobrevida dos pacientes com SCM após CP são o gênero, performance status, outras MO, metástase viscerais, intervalo entre o diagnóstico de câncer e o tratamento para SCM e o tempo de desenvolvimento do déficit motor (RADES et al., 2012a; RADES et al., 2014).

### 3 JUSTIFICATIVA

Apesar da SCM ser uma das complicações mais incapacitantes e que leva a perda substancial da qualidade de vida dos pacientes, poucos estudos têm relatado resultados precisos quanto à frequência e prognóstico em pacientes com CP.

A identificação dos pacientes com alto risco para o desenvolvimento da SCM pode favorecer na compreensão da ocorrência e evolução dessa complicação e também no planejamento de estratégias que colaboram para as ações de controle desse agravo e na otimização dos recursos terapêuticos empregados.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a frequência e prognóstico da síndrome de compressão medular por metástase óssea secundário ao câncer de pulmão.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a incidência da síndrome de compressão medular após metástase óssea por câncer de pulmão;

- Analisar os fatores associados à síndrome de compressão medular após metástase óssea por câncer de pulmão;

- Analisar a sobrevida global na síndrome de compressão medular após metástase óssea por câncer de pulmão;

## 5 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte em pacientes diagnosticados com CP entre 2007 e 2011, cujo planejamento e tratamento ocorreu exclusivamente no Instituto Nacional de Câncer (INCA). A população foi identificada a partir de registros da Divisão de Patologia do INCA (DIPAT). Foram incluídos câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) (Classificação Internacional de Doenças para Oncologia [CID-O] 8040-8045) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Foram considerados CPCNP: carcinoma de células escamosas (CID-O 8050-8076), adenocarcinoma (CID-O 8140,8211,8230-8231, 8250-8260, 8323, 8480-8490, 8550-8560,8570-8572) e carcinoma de grandes células (CID-O 8012-8031, 8310). Dados clínicos e sócio-demográficos foram extraídos dos prontuários físicos e eletrônicos desde o diagnóstico inicial até 31 dezembro de 2013 por meio de formulário específico para coleta de dados elaborado pelo autor (APÊNDICE B).

As variáveis avaliadas foram: sexo, idade, raça, situação conjugal, escolaridade, história de tabagismo e etilismo, histologia, estadiamento, índice de massa corporal (IMC), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), número de vértebras envolvidas por metástase, presença de outros sítios de MO e tratamento para o CP.

Para o estadiamento do CPCNP foram considerados os estádios I, II, III e IV. Para o estadiamento do CPCP foram usadas as classificações doença limitada e doença extensa. Para análise conjunta dos dados foram considerados estágio inicial o estágio I ao IIIa para CPCNP e doença limitada para CPCP. Já para estágio avançado foram considerados estágio IIIb e IV para CPCNP e doença avançada para CPCP.

A SCM foi a variável de exposição tempo-dependente de principal interesse sendo definida como indentação, deslocamento ou revestimento do saco dural que envolve a medula espinhal ou cauda eqüina por massa tumoral extradural. A confirmação do diagnóstico da SCM foi realizada por meio de ressonância magnética ou tomografia computadorizada.

Foi realizado um estudo descritivo da população em estudo, utilizando média, desvio padrão e mediana para as variáveis contínuas e distribuição de frequência para as categóricas. A associação entre as variáveis independentes e os

desfechos foi realizada por meio de *odds ratio* (OR) brutas e ajustadas, assumindo-se intervalos de 95% de confiança.

Para avaliação exploratória entre as variáveis independentes e o tempo até os desfechos foi realizada análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Foram considerados como censurados os pacientes que foram perdidos durante o seguimento. Visando identificar se as diferenças entre as curvas de sobrevida eram estatisticamente significantes foi calculado o teste do Log-Rank. Um modelo de regressão múltipla de Cox pelo método *stepwise forward* foi efetuado com o objetivo de estimar os fatores associados ao óbito (dados não mostrados). As variáveis retidas no modelo final foram utilizadas para ajustar o risco de óbito associado à SCM. Para todas as análises foram considerados estatisticamente significantes os valores de  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados por meio do software SPSS (*Statistical Package for Social Science for windows, São Paulo, Brasil*) versão 21.0.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (protocolo CAAE: 11556513.2.0000.5274, aprovação número 233 245/2013), estando de acordo com os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), Resolução 466/12.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

A população de estudo abrangeu 112 pacientes com MO secundária ao CP, representando 18,5% do total de pacientes diagnosticados com CP no período do estudo. Ao diagnóstico, a média de idade foi de 60,6 anos ( $DP \pm 8,8$ ).

Em relação às características sócio-demográficas, os pacientes eram predominantemente homens (60,7%), de cor da pele branca (72,3%), casados (66,1%), com baixa escolaridade (63,4%) e apresentavam história de tabagismo (88,4%) e etilismo (51,8%) (Tabela 1).

Tabela 1: Características sócio-demográficas da população do estudo (n=112)

<b>Características</b>	<b>Total (n=112) n (%)</b>	<b>CPCNP (n=95) n (%)</b>	<b>CPCP (n=17) n (%)</b>
<b>Sexo</b>			
Masculino	68 (60,7%)	58 (61,1%)	10 (58,8%)
Feminino	44 (39,4%)	37 (38,9%)	7 (41,2%)
<b>Idade ao diagnóstico</b>			
25-50	15 (13,4%)	12 (12,6%)	3 (17,6%)
51-60	45 (40,2%)	35 (36,8%)	10 (58,9%)
61-70	39 (34,8%)	36 (37,9%)	3 (17,6%)
71-90	13 (11,6%)	12 (12,7%)	1 (5,9%)
<b>Raça / cor da pele</b>			
Branca	81 (72,3%)	69 (72,6%)	12 (70,6%)
Parda	21 (18,8%)	18 (18,9%)	3 (17,6%)
Preta	6 (5,4%)	5 (5,3%)	1 (5,9%)
Sem informação	4 (3,6%)	3 (3,2%)	1 (5,9%)
<b>Situação conjugal</b>			
Casado	74 (66,1%)	62 (65,3%)	12 (70,6%)
Solteiro	10 (8,9%)	9 (9,5%)	1 (5,9%)
Viúvo	11 (9,8%)	11 (11,6%)	0 (0%)
Separado	14 (12,5%)	11 (11,6%)	3 (17,6%)
Sem informação	3 (2,7%)	2 (2,1%)	1 (5,9%)
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeto	7 (6,3%)	7 (7,4%)	0 (0%)
Fundamental incompleto/completo	64 (57,1%)	54 (56,8%)	10 (58,8%)
Médio	27 (24,1%)	23 (24,2%)	4 (23,5%)
Superior	10 (8,9%)	8 (8,4%)	2 (11,8%)
Sem informação	4 (3,6%)	3 (3,2%)	1 (5,9%)
<b>Tabagismo</b>			
Sim	99 (88,4%)	82 (86,3%)	17 (100%)
Não	11 (9,8%)	11 (11,6%)	0 (0%)
Sem informação	2 (1,8%)	2 (2,1%)	0 (0%)
<b>Etilismo</b>			
Sim	58 (51,8%)	51 (53,5%)	7 (41,2%)
Não	38 (33,9%)	31 (32,6%)	7 (41,2%)
Sem informação	16 (14,3%)	13 (13,7%)	3 (17,6%)

CPCNP = Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas; CPCP = Câncer de Pulmão de Células Pequenas.

Ao diagnóstico de CP 27,7% foram classificados com sobrepeso ou obesos, sendo a maioria com PS 1 (65,2%). Encontravam-se em estágio avançado do CP 70,5% e a maioria dos tumores foram classificados histologicamente como CPCNP (84,8%). A quimioterapia associada com radioterapia foi o tratamento de maior frequência (32,1%). A metástase óssea envolveu múltiplas localizações, sendo os sítios mais afetados coluna vertebral (63,3%), arcos costais (32,1%) e pelve (30,3%) (tabela 2).

Tabela 2: Características clínicas da população do estudo (n=112)

<b>Características</b>	<b>Total (n=112) n (%)</b>	<b>CPCNP (n=95) n (%)</b>	<b>CPCP (n=17) n (%)</b>
<b>Índice de Massa Corporal</b>			
Baixo peso	10 (8,9%)	8 (8,4%)	2 (11,8%)
Eutrófico	48 (42,9%)	43 (45,3%)	5 (29,3%)
Sobrepeso/Obeso	31 (27,7%)	23 (24,2%)	8 (47,1%)
Sem informação	23 (20,5%)	21 (22,1%)	2 (11,8%)
<b>Performance Status</b>			
0	11 (9,8%)	11 (11,6%)	0 (0%)
1	73 (65,2%)	62 (65,3%)	11 (64,7%)
2	21 (18,8%)	17 (17,9%)	4 (23,5%)
3	5 (4,5%)	3 (3,2%)	2 (11,8%)
4	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0 (0%)
Sem informação	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0 (0%)
<b>Estadiamento</b>			
Inicial	22 (19,6%)	20 (21,1%)	2 (11,8%)
Avançado	79 (70,5%)	71 (74,7%)	8 (47,1%)
Desconhecido	11 (9,8%)	4 (4,2%)	7 (41,2%)
<b>Histologia</b>			
CPCP	17 (15,2%)	-	17 (100%)
Adenocarcinoma	56 (50%)	56 (58,9%)	-
Carcinoma células escamosas	36 (32,1%)	36 (37,9%)	-
Carcinoma de grandes células	3 (2,7%)	3 (3,2%)	-
<b>Tratamento do Câncer de Pulmão</b>			
Quimioterapia +Radioterapia	36 (32,1%)	30 (31,6%)	6 (35,3%)
Quimioterapia	30 (26,8%)	21 (22,1%)	9 (52,9%)
Radioterapia	24 (21,4%)	23 (24,2%)	1 (5,9%)
Cirurgia + Quimioterapia	10 (8,9%)	10 (10,5%)	0 (0%)
Cirurgia	2 (1,8%)	2 (2,1%)	0 (0%)
Nenhum	10 (8,9%)	9 (9,5%)	1 (5,9%)
<b>Sítios da Metástase Óssea</b>			
Coluna vertebral	71 (63%)	59 (62,1%)	12 (70,5%)
Arcos Costais	36 (32,1%)	31 (32,6%)	5 (29,4%)
Pelve	34 (30,3%)	23 (24,2%)	11 (64,7%)
Outros	47 (41,9%)	40 (42,1%)	7 (41,1%)

CPCNP = Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas; CPCP = Câncer de Pulmão de Células Pequenas.

A incidência de SCM foi de 27,7% (31 pacientes); 16 pacientes (51,6%) tiveram SCM concomitante a MO e 15 (48,4%) durante o período de seguimento. Nestes últimos, o tempo mediano para o desenvolvimento de SCM foi de 1,3 meses (IC 95%, 0,6-2,0) (Figura 1).

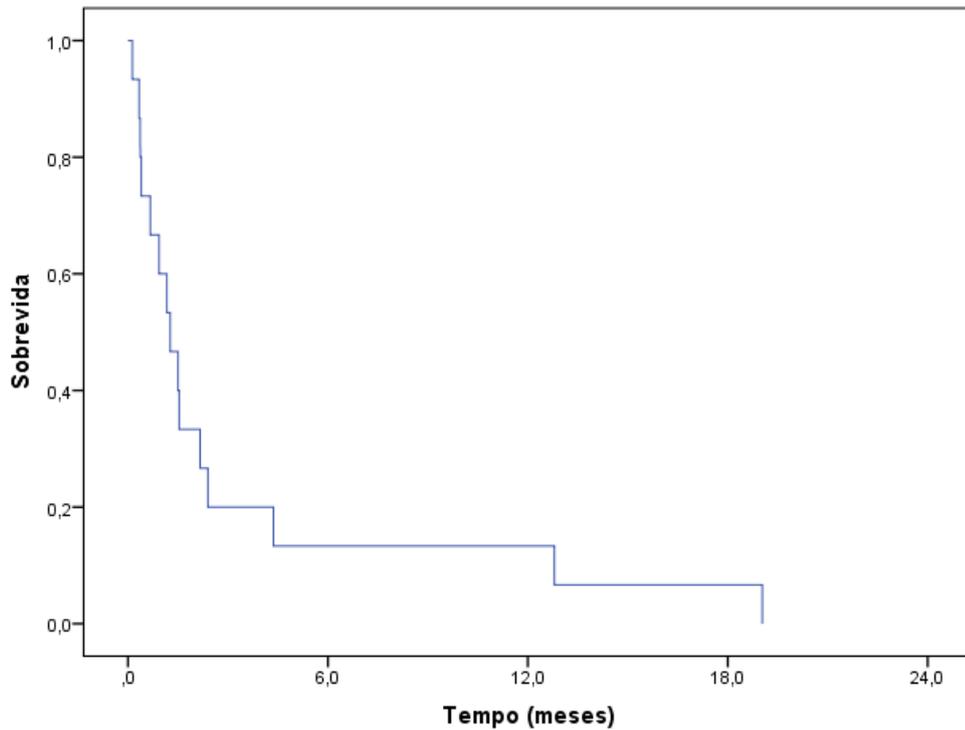


Figura 1: Tempo entre a metástase óssea e o desenvolvimento da síndrome de compressão medular

No momento da constatação da SCM 10 pacientes (32,5%) não apresentavam déficit motor, 7 pacientes (22,5%) apresentavam déficit motor, porém permaneciam com a capacidade deambular e 14 pacientes (45%) apresentavam paraplegia e/ou não deambulavam (Tabela 3). Os sítios mais afetados pela SCM foram: coluna torácica (75,4%), coluna lombar (21,7%) e coluna cervical (2,9%).

Tabela 3: Função motora dos pacientes com síndrome de compressão medular

<b>Função Motora</b>	<b>n (%)</b>
Sem déficit motor	10 (32,5%)
Deficit motor/marcha preservada	7 (22,5%)
Paraplégico/Sem marcha	14 (45%)

O tratamento de SCM foi realizado por meio de radioterapia em 28 pacientes (90,4%), 2 não realizaram qualquer tipo de tratamento (6,4%) e 1 paciente foi submetido a cirurgia (3,2%) (Tabela 4).

Tabela 4: Tratamento para síndrome de compressão medular (n=31)

<b>Tratamento</b>	<b>n (%)</b>
Radioterapia	28 (90,4%)
Fisioterapia	21 (67,8%)
Colete/colar	10 (32,3%)
Nenhum	2 (6,4%)
Cirurgia	1 (3,2%)

## 6.2 FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE SCM

Os pacientes com três ou mais vértebras comprometidas apresentaram um risco 6,1 vezes maior de evoluírem com SCM, em relação aqueles com até duas vértebras metastáticas (OR 6,1; IC 95%, 2,5-15,1;  $p < 0,001$ ). As demais variáveis analisadas não foram estaticamente associadas à ocorrência de SCM na população estudada (tabela 5).

Tabela 5: Fatores associados ao desenvolvimento de síndrome de compressão medular após metástase óssea em pacientes com câncer de pulmão

Características	SCM		OR (IC 95%)	P Valor
	Sim	Não		
<b>Sexo</b>				
Masculino	18 (58,1)	50 (61,7)	Referência	
Feminino	13 (41,9)	31 (38,3)	1,2 (0,5-2,7)	0,72
<b>Idade ao diagnóstico</b>				
> 60 anos	14 (45,2)	38 (46,9)	Referência	
≤ 60 anos	17 (54,8)	43 (53,1)	1,1 (0,5-2,5)	0,86
<b>Raça/Cor da pele</b>				
Branca	19 (63,3)	62 (79,5)	Referência	
Não branca	11 (36,7)	16 (20,5)	2,2 (0,9-5,7)	0,09
<b>Situação conjugal</b>				
Com companheiro	17 (56,7)	57 (72,2)	Referência	
Sem companheiro	13 (43,3)	22 (27,8)	2,0 (0,8-4,7)	0,12
<b>Escolaridade</b>				
≤ 8 anos de estudo	15 (50)	45 (57,7)	Referência	
> 8 anos de estudo	15 (50)	33 (42,3)	1,4 (0,6-3,2)	0,47
<b>Tabagismo</b>				
Sim	31 (100)	68 (86,1)	NA	0,08
Não	0 (0)	11 (13,9)		
<b>Etilismo</b>				
Sim	12 (46,2)	43 (65,7)	Referência	
Não	14 (53,8)	24 (34,3)	2,2 (0,9-5,6)	0,09
<b>Histologia</b>				
CPNPC	24 (77,4)	71 (87,7)	Referência	
CPCP	7 (22,6)	10 (12,3)	2,1 (0,7-6,0)	0,18
<b>Estadiamento</b>				
Inicial	3 (10,7)	19 (26)	Referência	
Avançado	25 (89,3)	54 (74)	2,9 (0,8-10,8)	0,10
<b>Índice de Massa Corporal</b>				
Sobrepeso ou obeso	10 (33,3)	21 (35,6)	Referência	
Baixo peso ou eutrófico	20 (60,7)	38 (64,4)	1,1 (0,4-2,8)	0,83
<b>Performance Status</b>				
0-1	23 (74,2)	61 (76,2)	Referência	
≥ 2	8 (25,8)	19 (23,8)	1,1 (0,4-2,9)	0,82
<b>Número de vértebras envolvidas</b>				
< 3	13 (41,9)	66 (81,5)	Referência	
≥ 3	18 (58,1)	15 (18,5)	6,1 (2,5-15,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Outra metástase óssea</b>				
Não	16 (51,6)	50 (61,7)	Referência	
Sim	15 (48,4)	31 (38,3)	1,5 (0,6-3,5)	0,33
<b>Tratamento do Câncer de Pulmão</b>				
Cirurgia ou Cirurgia + QT	2 (6,5)	10 (12,3)	Referência	
QT, RT, QT + RT	24 (77,4)	66 (81,5)	1,8 (0,4-8,9)	0,46
Nenhum	5 (16,1)	5 (6,2)	5,0 (0,7-35,5)	0,10

SCM = Síndrome de Compressão Medular; CPCNP = Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas; CPCP = Câncer de Pulmão de Células Pequenas; QT = Quimioterapia; RT = Radioterapia; NA = Não Aplicável; OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confiança. \* Em negrito está destacado o valor estatisticamente significativo.

### 6.3 TEMPO DE SOBREVIDA ENTRE OS PACIENTES COM E SEM SCM

O tempo de sobrevida mediano nos pacientes com MO foi de 4,7 meses (Mediana 4,7; IC 95%, 3,2-6,3). Entre aqueles que desenvolveram SCM, o tempo mediano de sobrevida foi de 4,4 meses (Mediana 4,4; IC 95%, 1,5-7,3) e de 4,7 meses (Mediana 4,7; IC 95%, 3,5-5,9) nos pacientes sem SCM (Figura 2), não sendo essa diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,19$ ).

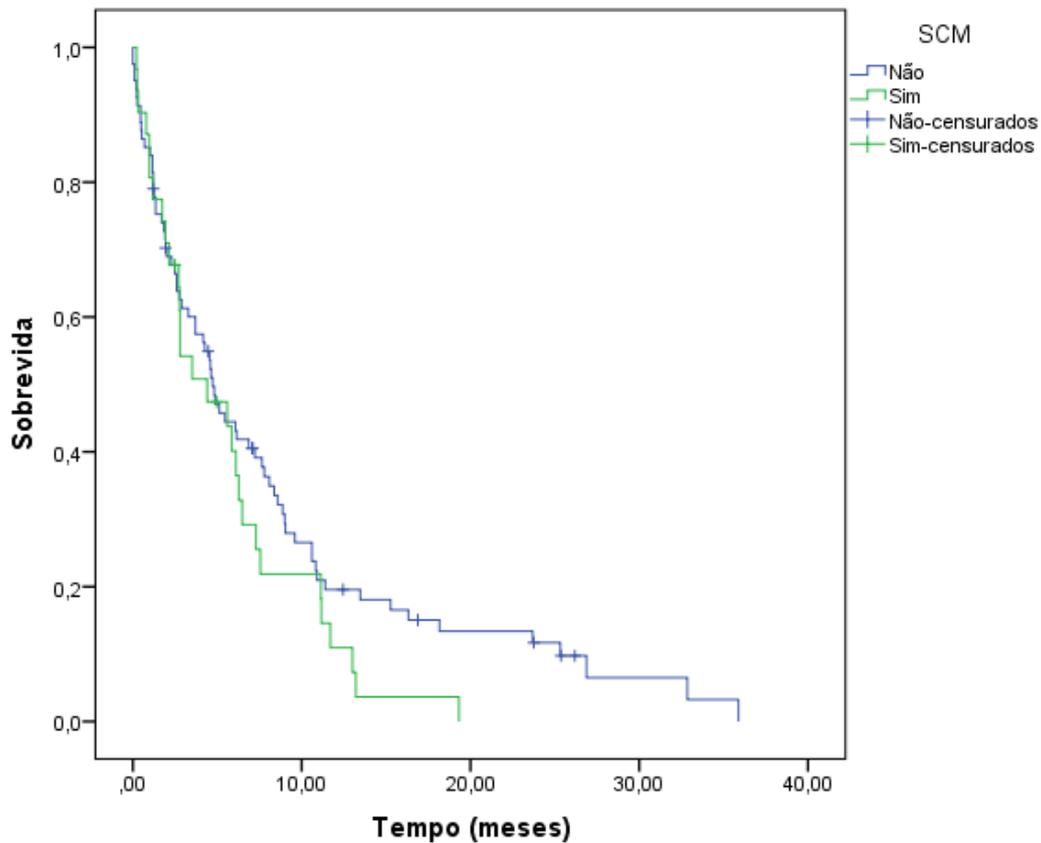


Figura 2: Tempo de sobrevida dos pacientes com metástase óssea que desenvolveram síndrome de compressão medular e aqueles que não desenvolveram síndrome de compressão medular

Após a ocorrência de SCM, o tempo de sobrevida mediano foi de 2,8 meses (Mediana 2,8; IC 95%, 1,4-4,1). A curva de Kaplan-Meier demonstrou que 44,4% (IC 95%, 26,7-62,1) dos pacientes sobreviveram por mais de 3 meses, 26,9% (IC 95%, 10,8-43) sobreviveram por mais de 6 meses e apenas 3,8% (IC 95%, 0-11,2) sobreviveram por mais de 12 meses (Figura 3).

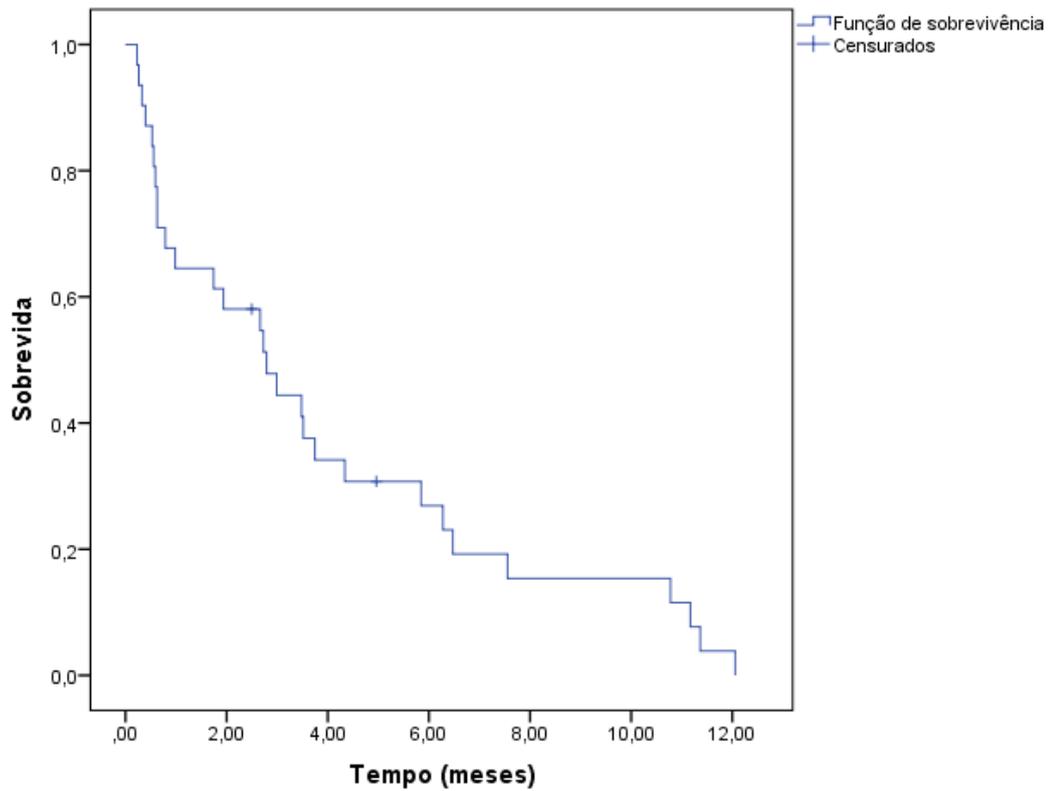


Figura 3: Tempo de sobrevida dos pacientes a partir da síndrome de compressão medular

Na análise de Kaplan-Meier foi observada melhor sobrevida associada ao estadiamento inicial ( $p=0,03$ ), performance status 0-1 ( $p<0,001$ ) e realização de algum tipo de tratamento para o CP ( $p<0,001$ ) (Tabela 6).

Após ajuste por essas variáveis associadas à sobrevida global, a análise de regressão de Cox mostrou não haver associação entre a presença de SCM e o tempo de sobrevida após MO (HR 1,05; IC 95% 0,66 - 1,68).

Tabela 6: Estimativas do tempo de sobrevida após a metástase óssea

Variável	Nº eventos	Tempo de sobrevida Mediana	(IC 95%)	Log Rank
<b>Sexo</b>				
Masculino	61	4,5	(2,5-6,5)	0,82
Feminino	39	5,6	(3,5-7,7)	
<b>Idade ao diagnóstico</b>				
≤60	58	4,2	(2,2-6,1)	0,32
61 anos ou mais	42	5,5	(3,7-7,5)	
<b>Raça/Cor da pele</b>				
Branca	73	4,6	(2,7-6,6)	0,79
Não branca	23	2,9	(1,1-4,7)	
<b>Situação conjugal</b>				
Com companheiro	67	4,4	(3,1-5,8)	0,87
Sem companheiro	30	5,5	(2,9-7,9)	
<b>Escolaridade</b>				
≤8 anos de estudo	51	3,7	(1,9-5,5)	0,34
>8 anos de estudo	45	6,8	(4,7-9,0)	
<b>Tabagismo</b>				
Sim	89	4,8	(3,5-6,1)	0,53
Não	9	4,2	(0,5-7,8)	
<b>Etilismo</b>				
Sim	50	3,7	(1,8-5,6)	0,93
Não	34	5,6	(3,4-7,8)	
<b>Histologia</b>				
CPCNP	83	4,7	(3,0-6,9)	0,37
CPCP	17	4,5	(1,3-7,8)	
<b>Estadiamento</b>				
Inicial	17	8,1	(2,6-13,6)	<b>0,03</b>
Avançado	73	4,4	(2,3-6,4)	
<b>Índice de Massa Corporal</b>				
Baixo peso ou eutrófico	52	4,8	(4,0-5,7)	0,34
Pré-obeso ou obeso	27	6,1	(1,0-11,3)	
<b>Performance Status</b>				
0-1	43	8,6	(5,9-11,2)	<b>&lt;0,001</b>
≥2	51	2,7	(1,2-4,3)	
<b>Número de vértebras envolvidas</b>				
<2	71	4,3	(3,0-5,6)	0,76
≥3	29	5,8	(4,8-6,9)	
<b>Outra metástase óssea</b>				
Sim	41	4,9	(3,0-6,7)	0,88
Não	59	3,7	(1,4-6,0)	
<b>Tratamento do Câncer de Pulmão</b>				
Nenhum	9	1,9	(0,1-4,0)	<b>&lt;0,001</b>
QT e RXT, QT + RXT	83	4,6	(2,9-6,3)	
Cirurgia e Cirurgia + QT	8	13,5	(5,1-21,8)	

CPCNP= Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas; CPCP=Câncer de Pulmão de Células Pequenas; QT=Quimioterapia; RT=Radioterapia.

\* Em negrito estão destacados os valores estatisticamente significantes

## 7 DISCUSSÃO

Neste estudo 84,8% dos pacientes com MO apresentaram o tipo histológico não pequenas células, sendo essa frequência compatível com estudos prévios, onde esse percentual variou entre 82% e 91% (Decroisette et al., 2011; Sathiakumar et al., 2013).

O CP tem um alto potencial para metastatizar e o sistema esquelético é frequentemente afetado (Sathiakumar et al., 2013). O diagnóstico do CP ocorre geralmente em estádios nos quais a doença já progrediu localmente ou sistemicamente, uma vez que a sintomatologia nos estádios iniciais da doença não é comum (Hirsh et al., 2009). Neste estudo 70,5% dos pacientes com MO no momento do diagnóstico de CP apresentavam-se em estágio avançado. Em estudo recente de Sathiakumar e colaboradores (2013), 41% dos pacientes apresentaram doença distante no momento do diagnóstico e entre esses, 38% apresentaram MO dentro do primeiro ano do diagnóstico de câncer.

Após o desenvolvimento da MO, complicações no sistema esquelético podem ocorrer como fratura patológica, dor óssea severa, hipercalcemia maligna e SCM (Bae et al., 2012). Essa última é uma complicação incapacitante que pode apresentar sintomas iniciais esparsos podendo evoluir com perda funcional abaixo do nível da lesão (Huisman et al., 2014; Bach et al., 1992). Neste estudo a incidência de SCM após MO foi de 27,7%. Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que descreve a incidência de SCM após MO em pacientes com CP. Estudos prévios de Venkitaraman e colaboradores (2010) e Plunkett e colaboradores (2000), realizados em outros países, incluíram apenas pacientes com câncer de mama e próstata. No estudo de Venkitaraman e colaboradores (2010) participaram 150 pacientes com MO após câncer de próstata e 27,3% apresentaram evidência radiológica de SCM. Já no estudo de Plunkett e colaboradores (2000) dos 243 pacientes que apresentaram MO após câncer de mama 15% desenvolveram SCM. O tempo mediano para o desenvolvimento da SCM após MO foi de 4,4 e 15,5 meses em pacientes com câncer de mama e próstata, respectivamente (Oka et al., 2006; Kuban et al., 1986). Em contraste, o tempo mediano entre a MO e a SCM em pacientes com CP, no presente estudo, foi de apenas 1,3 meses.

O conhecimento de fatores preditivos para o desenvolvimento da SCM é importante para o planejamento de estratégias de prevenção e controle. No presente

estudo foi identificado que o número de vértebras envolvidas por metástase esteve significativamente associado à probabilidade de desenvolver SCM. Essa associação é suportada por relatos prévios de estudos em câncer primário de próstata (Bayley et al., 2001; Venkitaraman et al., 2010). No estudo de Godman e colaboradores (1989) participaram 616 pacientes com CP e 24 desenvolveram SCM. Os pacientes que apresentaram metástase cerebral e cintilografia óssea sugestiva de MO tiveram 25% de chance de desenvolver SCM. Já numa recente revisão sistemática, que abordou a identificação de pacientes com alto risco de SCM em diversos tipos de tumores primários, foi sugerido que quanto maior o número de metástases vertebrais presentes maior a chance de desenvolver SCM, assim como, existe o risco aumentado se já houver metástases para os ossos (Sutcliffe et al., 2013).

Este estudo ratifica a gravidade da MO nos pacientes com CP. A sobrevida mediana dos pacientes com MO sem SCM foi de 4,7 meses e nos pacientes com MO e SCM foi de 4,4 meses. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos. Num estudo prospectivo de 554 pacientes com MO após CP foi demonstrado resultado similar ao do nosso estudo (Decroisette et al., 2011). Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes com MO sem eventos ósseos (6 meses) *versus* pacientes com MO e eventos ósseos (5,3 meses). Nesse estudo foram considerados como EO a SCM, fratura patológica e hipercalcemia.

Em relação ao prognóstico a partir da SCM por CP diversos estudos demonstram sobrevida mais curta quando comparado a outros tipos de tumores sólidos, como mama e próstata (Weigel et al., 1999; Conway et al., 2007; Rades et al., 2010; Rades et al., 2014; Tancioni et al., 2012; Rajagopal et al., 2012). Antes de 2007 os estudos relacionados aos pacientes com SCM após CP relataram sobrevida que variava entre 30 e 40 dias (Conway et al., 2007; Bach et al., 1989; Pedersen et al., 1985). No atual estudo, que avaliou pacientes com SCM após CP entre 2007 e 2011, houve melhor prognóstico, onde 44,4% dos pacientes sobreviveram por mais de 3 meses, 26,9% sobreviveram por mais de 6 meses, 3,8% sobreviveram por mais de 12 meses, e o tempo de sobrevida mediano foi de 2,8 meses. Em 2 estudos recentes foram encontrados melhores resultados. Rades e colaboradores (2012a; 2012b) estudaram 356 casos de SCM secundária ao CPCNP entre 1992 e 2010 e descreveram sobrevida em 6 e 12 meses de 28% e 14%, respectivamente e a sobrevida mediana foi de 4 meses. Já Morgen e colaboradores (2013)

demonstraram que a sobrevida em 12 meses de pacientes com SCM secundária ao CP apresentou aumento estatisticamente significativo entre 2005 e 2010, passando de 4% para 19%. Esses resultados recentes demonstram melhora do prognóstico nessa população. No entanto, é importante ter cautela ao interpretar tais resultados, já que a sobrevida dos pacientes com CP avançado pode estar aumentando devido à incorporação de novas opções terapêuticas, o que inclui tratamentos voltados a alvos moleculares específicos (Lopez-Olivo al., 2012).

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No presente estudo foi observada alta incidência de SCM nos pacientes com MO. O estudo sugere que pacientes com acometimento de mais de 3 metástases vertebrais estão mais propensos a desenvolverem SCM. Não foi observada diferença significativa na sobrevida global entre pacientes com ou sem SCM.

## REFERÊNCIAS

ABRAMS HL.; SPIRO R.; GOLDSTEIN N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*, [S.l], p. 74-85, 1950.

BACH F.; AGERLIN N.; SORENSEN JB.; RASMUSSEN TB.; DOMBERNNOWSKY P.; SORENSEN OS.; HANSEN HH. Metastatic spinal cord compression secondary to lung cancer. *J Clin Oncol*, [S.l], v.10, n.11, p. 1781-1787, 1996.

BAE HM.; LEE SH.; KIM TM.; KIM DW.; YANG SC.; WU HG.; KIM YW.; HEO DS. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time diagnosis. *Lung Cancer*, [S.l], vol.77, n.3, p.572-577, 2012.

BAYLEY A.; MILOSEVIC M.; BLEND R.; LOGUE J.; GOSPODAROWICZ M.; BOXEN I.; et al. A prospective study of factors predicting clinically occult spinal cord compression in patients with metastatic prostate carcinoma. *Cancer*, [S.l], v.92, p. 303-10, 2001.

BRASIL. Instituto nacional de câncer. Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão / Instituto nacional de câncer. 2 ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2010.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (2014) Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/>. Accessed 10 december 2013.

CONWAY R.; GRAHAM J.; KIDD J.; LEVACK P. What happens to people after malignant cord compression? Survival, function, quality of life, emotional well-being and place of care 1 month after diagnosis. *Clinical Oncology*, [S.l], v.19, p.56-62, 2007.

COLE JS.; PATCHELL RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *The lancet neurology*, [S.l], v.7, p.459-466, 2008.

COLEMAN RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Re*, [S.l], v.15, n.12, p.6243s-6249s, 2006.

DECROISSETTE C.; MONNET I.; BERARD H.; QUERE G.; LE CAER H.; BOTA S.; AUDIGIER-VALETTE C.; GERINIERE L.; VERNEJOUX JM.; CHOUAID C. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study. *Journal of Thoracic Oncology*, [S.l.], v.6, n.3, p.573-582, 2011.

FARIAS MLF. A Hipercalcemia nas Malignidades: Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, [S.l.], v.49, n.5, p.816-824, 2005.

FONG KM.; CLARKE BE.; BOWMAN RV. Tumors, Malignant | Metastases from Lung Cancer. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, p.350-356, 2006.

HOEFELER H.; DURAN I.; HECHMATI G.; et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events in patients with bone metastases: Results from a multinational retrospective – prospective observational study – a cohort from 4 European countries. *Journal of Bone Oncology*, [S.l.], v.3, n.2, p.40-48, 2014.

GOLDMAN JM.; ASH CM.; SOUHAMI RL.; GEDDES DM.; HARPER PG.; SPIRO SG.; et al. Spinal cord compression in small cell lung cancer: a retrospective study of 610 patients. *Br J Cancer*, [S.l.], v.59, p.591–3, 1989.

GOYA T.; ASAMURA H.; YOSHIMURA H.; KATO H.; SHIMOKATA K.; TSUCHIYA R.; SOHARA Y.; MIYA T.; MIYAOKA E. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*, [S.l.], v.50, n.2, p.227-234, 2005.

GROOT P.; MUNDEN RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am*, [S.l.], v.50, n.5, p.863-76, 2012.

GUIMARÃOES JR. Manual de Oncologia. 2a Ed. São Paulo. BBS editora, 2006.

HARMAN PS.; SCHIFF B.; SCHIFF D. Chapter 7 - Epidural spinal cord compression in adults neoplasms. *Handbook of neuro-oncology neuroimaging*, [S.l.], p.54-57, 2008.

HIRSCH FR.; FISCHER JR.; NIKLINSKI J.; ZOCHBAUER-MULLER S. Future developments in the treatment of lung cancer. *Lung Cancer*, [S.l.], v.38, n.3, p.81-85, 2002.

HIRSCH V. Skeletal disease contributes substantially to morbidity and mortality in patients with lung cancer. *Clinical Lung Cancer*, [S.I], v.10, n.4, p.223-229, 2009.

HUISMAN M.; VELDEN JM.; VULPEN MV.; BOSCH VD.; ONER EC.; YEE ALBERT.; VERKOOIJEN HM.; VERLLAN JJ. Spinal instability as defined by the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) is associated with radiotherapy failure in metastatic spinal disease. *The spine journal*, [S.I], In Press Accepted, 2014.

JEMAL, A.; et al. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, [S.I], v.61, n.2, p.69-90, 2011.

KALATHIYA RJ.; SAHA SP. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: outcomes analysis. *South Med J*, [S.I], v.105, n.7, p.350-354, 2012.

KUBAN DA.; EL-MAHDI AM.; SIGFRED SV.; SCHELHAMMER PF.; BABB TJ. Characteristics of spinal cord compression in adenocarcinoma of prostate. *Urology*, [S.I], v.28, p.364–9, 1986.

KUCHUK M.; ADDISON CH.; CLEMONS M.; KUCHUK I.; WHEATLEY-PRICE P. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *Journal of Bone Oncology*, [S.I], v.2, n.1, p.22-29, 2012.

LOPEZ-OLIVO MA.; SHAH NA.; PRATT G.; RISSER JM.; SYMANSKI E.; SUAREZ-ALMAZOR ME. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, [S.I], v.20, n.11, p.2985-98, 2012.

LORTET-TIEULENT J.; SOERJOMATARAM I.; FERLAY J.; RUTHERFORD M.; WEIDERPASS E.; BRAY F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung cancer*, [S.I], n.84, v.1, p.13-22, 2014.

LOBLAW DA.; MITERA G.; FORD M.; LAPERRIERE NJ. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. *International Journal of radiation oncology\* biology\* physics*, [S.I], in press, corrected proof, 2012.

LOBLAW DA.; LAPERRIERE NJ.; MACKILLOP WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, [S.I], v.15, n.4, p.211-217, 2003.

LOBLAW DA.; LAPERRIERE NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol*, [S.I], v.16, p.1613-1624, 1998.

LU C.; STOMPER PC.; DRISLANE FW.; WEN PY.; BLOCK CC.; HUMPHREY CC.; et al. Suspected spinal cord compression in breast cancer patients: a multidisciplinary risk assessment. *Breast Cancer Res Treat*, [S.I], n.51, p.121-3, 1998.

MORGEN SS.; LUND-ANDERSEN C.; LARSEN CF.; ENGELHOLM SA.; DAHL B. Prognosis in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine*, [S.I], v.38, n.16, p.1362-1367, 2013.

MOUNTZIOS G.; RAMFIDIS V.; TERPOS E.; SYRIGOS KN. Prognostic Significance of Bone Markers in Patients With Lung Cancer Metastatic to the Skeleton: A Review of Published Data. *Clinical Lung Cancer*, [S.I], v.12, n.6, p.341-349, 2011.

OKA H.; KONDOH T.; SEICHI A.; HOZUMI T.; NAKAMURA K. Incidence and prognostic factors of Japanese breast cancer patients with bone metastasis. *J Orthop Sci*, [S.I], v.11, p.13-19, 2006.

OSTER G.; LAMERATO L.; GLASS AG.; et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer*, [S.I], v.21, n.12, p.3279-86, 2012.

PEDERSEN AG.; BACH F.; MELGAARD B. Frequency, diagnosis and prognosis of spinal cord compression in small cell lung bronchogenic carcinoma. *Cancer*, [S.I], v.55, p.1818-1822, 1985.

PERRIN RG.; LAXTON AW. Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurgery clinics of north America*, [S.I], v.15, p.365-373, 2004.

PLUNKET T.; SMITH P.; RUBENS RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. *Eur J Cancer*, [S.I], v.36, p.476-82, 2000.

POLLOCK RE. Manual de Oncologia Clínica da UICC. Fundação Onocentro de São Paulo 8a ed., São Paulo, 2006.

RADES D.; SCHILD SE. Spinal cord compression. *European Journal of cancer supplements*, [S.I], v.5, p.359-370, 2007.

RADES D.; ABRAHM JL. The role of radiotherapy for metastatic epidural spinal cord compression. *Nat Rev Clin Oncol*, [S.I], v.7, p.590-598, 2010.

RADES D.; WEBER A.; KARSTENS JH.; SCHILD SE.; BARTSCHT T. Prognostic role of the number of involved extraspinal organs in patients with metastatic spinal cord compression. *Clin Neurol Neurosurg*, [S.I], v.118C, p.12-15, 2014.

RADES D.; DOUGLAS S.; VENINGA T.; SCHILD SE. A validated survival score for patients with metastatic spinal cord compression from non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, [S.I], v.12, p.302, 2012a.

RADES D.; DOUGLAS S.; VENINGA T.; BAJROVIC A.; STALPERS LJA.; HOSKIN PJ.; RUDAT V.; SCHILD SE. Metastatic spinal cord compression in non-small cell lung cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie*, [S.I], v.6, p.472-477, 2012b.

RAJAGOPAL T.; QURAIISHI NA. Analysis of Levels of Metastatic Spinal Cord Compression and Outcome of Surgery in Relation to the Histological Type of Primary Tumor. *The spine journal*, [S.I], v.12, n.9, p.103s, 2012.

ROATO I. Bone metastases: When and how lung cancer interacts with bone. *World J Clin Oncol*, [S.I], v.10, n.5, p.149-55, 2014.

SATHIAKUMAR N.; DELZELL E.; MORRISEY MA.; FALKSON C.; YONG M.; CHIA V.; BLACKBUM J.; ARORA T.; KILGORE ML. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among patients 65 years and above with lung cancer: A population-based analysis of U.S Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Lung India*, [S.I], v.30, n.1, p.20-6, 2013.

SCIUBBA DM.; GOKASLAN ZL. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surgical oncology*, [S.I], v.15, n.3, p.141-161, 2006.

SILVA BV.; HORTA BAC.; ALENCASTRO RB.; PINTO AC. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. *Química nova*, [S.I], v.32, n.3, 2009.

SPINAZZÉ C.; CARACENI A.; SCHRIJEVERS D. Epidural spinal Cord compression. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, [S.I], v.56, n.3, p.397-406, 2005.

SUTCLIFFE P.; CONNOCK M.; SHYANGDAN D.; COURT R.; KANDALA NB.; CLARKE A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. *Health Technol Assess*, [S.l.], v.17, n.42, p.1-274, 2013.

TALCOTT JA.; STOMPER PC.; DRISLANE FW.; WEN PY.; BLOCK CC.; HUMPHREY CC. Assessing suspected spinal cord compression: a multidisciplinary outcomes analysis of 342 episodes. *Support Care Cancer*, [S.l.], v.7, p.31–8, 1999.

TANCIONI F.; NAVARRIA P.; PESSINA F.; ATTUATI L.; MANCOSU P.; ALLOISIO M.; SCORSETTI M.; SANTORO A.; BAENA RRY. Assessment of prognostic factors in patients with metastatic epidural spinal Cord compression (MESCC) from solid tumor after surgery plus radiotherapy: a single institution experience. *Eur Spine J*, [S.l.], v.21, n.1, p.146-148, 2012.

TSUYA A.; KURATA T.; TAMURA K.; et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Lung Cancer*, [S.l.], v.57, n.2, p.229-232, 2007.

VENKITARAMAN R.; SOHAIB SA.; BARBACHANO Y.; PARKER CC.; HUDDART RA.; HORWICH A.; et al. Frequency of screening magnetic resonance imaging to detect occult spinal cord compromise and to prevent neurological deficit in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, [S.l.], v.22, p.147-52, 2010.

YU Y.; LIU H.; ZHENG S.; DING Z.; CHEN Z.; JIN W.; WANG L.; WANG Z.; FEI Y.; ZHANG S.; YING K.; ZHANG R. Gender susceptibility for cigarette smoking-attributable lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung cancer*, [S.l.], In press, corrected proof, 2014.

WEIGEL B.; MAGHSUDI M.; NEUMANN C. Surgical management of symptomatic spinal metastases: postoperative outcome and quality of life. *Spine*, [S.l.], v.24, p.2240-6, 1999.

ZAMBONI, M.; CARVALHO, RW. Câncer de pulmão. São Paulo: Athneu, 2005. p. 9 - 27.

ZUKIN M. Epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer: current status and future perspectives. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, [S.l.], v.58, n.2, p.26–268, 2012.

## APÊNDICE A - JUSTIFICATIVA DE AUSÊNCIA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Justificativa da Ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

***Título do projeto:*** *Incidência, fatores associados e sobrevida da síndrome de compressão medular por metástase óssea após câncer de pulmão*

***Nome do Investigador Principal :*** *Gustavo Telles da Silva*

A Resolução 196/96 é explícita no que se refere ao TCLE, enfatizando que os sujeitos da pesquisa devam ser resguardados nos seus direitos, quando submetidos a qualquer tipo de procedimento que envolva sua participação.

Segundo a Resolução, “*nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa*” (Res. CNS 196/96-IV.3.c).

Por esse motivo, vimos por meio deste documento justificar por escrito a ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto supracitado.

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, na qual a população será identificada a partir dos registros da Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA.

Serão elegíveis para o estudo os casos classificados como câncer de brônquios e pulmão (C34) com as seguintes classificações histológicas: carcinoma de pequenas células (8040-8045), carcinoma de células escamosas (8050-8076), adenocarcinoma (8140,8211, 8230-8231, 8250-8260, 8323, 8480-8490, 8550-8560, 8570-8572) e carcinoma de grandes células (8012-8031, 8310).

Serão excluídos do estudo os pacientes em estágio IV no momento do diagnóstico de câncer de pulmão.

As variáveis clínico-patológicas, sócio-demográficas e de seguimento serão coletadas de informações disponíveis no DIPAT, no prontuário eletrônico ou no prontuário físico hospitalar.

A pesquisa apresenta como desfecho principal a síndrome de compressão medular por metástase óssea após câncer de pulmão e diversos desfechos secundários como a metástase óssea, os eventos esqueléticos, sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Para os pacientes com critérios de elegibilidade para o estudo que já tenham falecido, não será possível obter o termo de consentimento livre e esclarecido. Para os demais pacientes será feita busca ativa para autorização e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador e a sua Chefia Imediata assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas.

---

Investigador principal

---

Chefia imediata

## APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Número no estudo:

Etiqueta:

### PERFIL DOS PACIENTES COM SCM

#### VARIÁVEIS SÓCIO DEMOGRÁFICAS

Prontuário (PRONTUÁRIO)

Data matrícula (DATAMATR) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Idade no momento do diagnóstico (ID) \_\_\_\_\_

Gênero (SEXO) (1) masculino (2) feminino

Raça/Cor/Etnia (RAÇA) (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (9) sem informação

Estado conjugal (ESTCONJ) (1) casado (2) desquitado/separado/divorciado (3) viúvo (4) solteiro (9) sem informação

Grau de instrução (NIVELESCOL) (1) analfabeto (3) 1º completo (5) 2º completo (7) superior completo

(2) 1º incompleto (4) 2º incompleto (6) superior incompleto (9) sem informação

Alcoolismo (ETILIS) (1) sim (2) não (3) ex-consumidor (4) não se aplica (9) sem informação

Tabagismo (TABACO) (1) sim (2) não (3) ex-consumidor (4) não se aplica (9) sem informação

Consumo de 20 ou mais cigarros por dia (CON20) (1) sim (2) não

Tempo de interrupção do tabaco (INTERTABACO) \_\_\_\_\_

Procedência (PROCED) \_\_\_\_\_

Ocupação (OCUP) \_\_\_\_\_

#### VARIÁVEIS CLÍNICAS

Data do diagnóstico de câncer de pulmão (DATADIAG) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

##### Performance status na confirmação do diagnóstico de câncer de pulmão (PSPULMAO)

(1) Paciente sintomático, mas com capacidade para o comparecimento ambulatorial metade do dia (2) Paciente permanece no leito menos da metade do dia

(3) Paciente permanece no leito mais da metade do dia cuidados constantes (4) Paciente acamado, necessitando de cuidados constantes

(5) Completamente ativo, capaz de realizar todas atividades tal como antes da doença (9) sem informação

Tamanho do tumor (TNMTAM) (1) T0 (sem tumor) (3) T1 (5) T3 (7) Tx

(2) Tis (in situ) (4) T2 (6) T4 (9) sem informação

Status dos linfonodos (TNMLFN) (1) N0 (ausência de metástases) (2) N1 (3) N2 (4) N3 (5) Nx (9) sem informação

**Metástase (TNMMETA)** ( 1 ) M0 (ausência de metástase) ( 2 ) M1 (presença de metástase) ( 3 ) Mx ( 9 ) sem informação

**Estadiamento Clínico (ESTADIAM)** ( 1 ) 0 ( 2 ) IA ( 3 ) I B ( 4 ) II A ( 5 ) II B ( 6 ) III A ( 7 ) III B ( 8 ) IV ( 9 ) sem informação

**Tipo histológico de câncer de pulmão (HISTOLOG)** ( 1 ) carcinoma de pequenas células ( 2 ) carcinoma de células escamosas ( 3 ) adenocarcinoma ( 4 ) carcinoma de grandes células ( 9 ) Sem informação

**Tratamento para câncer de pulmão realizado pela instituição ou recebido no hospital (TTOPULM)**

( 1 ) nenhum ( 3 ) quimioterapia (QT) ( 5 ) inibidores de EFGR (erlotinibe) ( 7 ) outros procedimentos terapêuticos

( 2 ) cirurgia ( 4 ) radioterapia (RXT) ( 6 ) Bisfosfonatos ( 9 ) sem informação

**Data do início do tratamento do câncer de pulmão (DATAPULM)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Peso** \_\_\_\_

**Altura** \_\_\_\_

**Classificação nutricional (IMC)** ( 1 ) baixo peso ( $\leq 18,5$ ) ( 2 ) eutrófico (18,6 – 24,9) ( 3 ) pré-obeso (25,0 – 29,9) ( 4 ) obeso ( $\geq 30,0$ )

( 9 ) sem informação

**Progressão de doença (PD)** ( 1 ) sim ( 2 ) não ( 3 ) não se aplica ( 9 ) sem informação

( 1 ) local ( 2 ) a distância

**Data da confirmação do diagnóstico de recidiva (DATAPD)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Recidiva (RECID)** ( 1 ) sim ( 2 ) não ( 3 ) não se aplica ( 9 ) sem informação

**Data da confirmação do diagnóstico de recidiva (DATARECID)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Ocorrência de outro tumor primário (2TU)** ( 1 ) sim ( 2 ) não ( 3 ) duvidoso

**Data da confirmação do diagnóstico do outro tumor primário (DATA2TU)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Sítio de outro tumor primário (SIT2TU)** \_\_\_\_\_

**Ocorrência de Metástase (METAST)** ( 1 ) sim ( 2 ) não ( 3 ) não se aplica ( 9 ) sem informação

**Data da confirmação da Metástase (DATAMETA)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Sítio da Metástase (SITMETA)** \_\_\_\_\_

### METÁSTASE ÓSSEA

**sinal/sintoma inicial da da metástase óssea (SINTMO)**

( 1 ) dor óssea ( 2 ) sintoma relacionado a hipercalcemia ( 3 ) sinal/sintoma relacionado a fratura patológica

( 4 ) sinal/sintoma relacionado síndrome de compressão medular (SCM) ( 9 ) sem informação

**Data do sinal/sintoma inicial da metástase óssea (DATASIMO)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Data da confirmação da metástase óssea (DATAMO)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Sítio da metástase óssea (SITIOMO)** \_\_\_\_\_

**Performance status na confirmação da metástase óssea (PSMO)**

(1) Paciente sintomático, mas com capacidade para o comparecimento ambulatorial metade do dia (2) Paciente permanece no leito menos da metade do dia

(3) Paciente permanece no leito mais da metade do dia (4) Paciente acamado, necessitando de cuidados constantes

(5) Completamente ativo, capaz de realizar todas atividades tal como antes da doença (9) sem informação

**Tratamento para metástase óssea realizado pela instituição ou recebido no hospital (TTOMO)**

- ( 1 ) nenhum terapêuticos      ( 3 ) quimioterapia (QT)      ( 5 ) inibidores de EFGR (erlotinibe)      ( 7 ) outros procedimentos
- ( 2 ) cirurgia estabilização      ( 4 ) radioterapia (RXT)      ( 6 ) Bisfosfonatos      ( 8 ) adaptação de órtese para
- ( 9 ) sem informação

**Data do início do tratamento da metástase óssea (DATATRATMO)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**EVENTOS ESQUELÉTICOS**

**Hipercalcemia (HC)** ( 1 ) sim      ( 2 ) não      **data da confirmação da hipercalcemia (DATAHC)**  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Fratura patológica (FP)** ( 1 ) sim      ( 2 ) não      **data da confirmação da fratura patológica (DATAFP)**  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Sítio da fratura patológica (SINTFP)** \_\_\_\_\_

**Solicitação de cirurgia para corrigir fraturas ósseas ou deformidades (SOLICFO)** ( 1 ) sim      ( 2 ) não      **data da solicitação**  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Solicitação de radioterapia para dor óssea grave (SOLIRADDO)** ( 1 ) sim      ( 2 ) não      **data da solicitação**  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Sintoma inicial da hipercalcemia (SINTHC)** ( 1 ) declínio da capacidade cognitiva ( 2 ) estupor ( 3 ) coma ( 9 ) sem informação

**Data do sintoma inicial da hipercalcemia (DATASIH)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Sinal/Sintoma inicial da fratura patológica (SINFP)** ( 1 ) dor óssea ( 2 ) deformidades ósseas ( 9 ) sem informação

**Data do sinal/sintoma inicial da fratura patológica (DATASIFP)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Ocorrência de segundo evento esquelético (O2EE)** ( 1 ) sim ( 2 ) não      **Qual?** \_\_\_\_\_

**SCM**

**Sintoma inicial da SCM (SINTSCM)**

( 1 ) dor na região da coluna vertebral muscular      ( 2 ) dor irradiada para os membros      ( 3 ) fraqueza

( 4 ) alterações sensoriais      ( 5 ) disfunções esfinterianas      ( 9 ) sem informação

**Data do sintoma inicial da SCM (DATSISCM)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Data da confirmação da SCM** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Exame de confirmação diagnóstica (EXAMSCM)** \_\_\_\_\_

**Sítio da lesão (SITIOSCM)** \_\_\_\_\_

**Performance status na confirmação da SCM (PSSCM)**

(1) Paciente sintomático, mas com capacidade para o comparecimento ambulatorial metade do dia      (2) Paciente permanece no leito menos da

(3) Paciente permanece no leito mais da metade do dia      (4) Paciente acamado, necessitando de cuidados constantes

(5) Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades tal como antes da doença      (9) sem informação

**Função motora na confirmação da SCM (MOTSCM)**

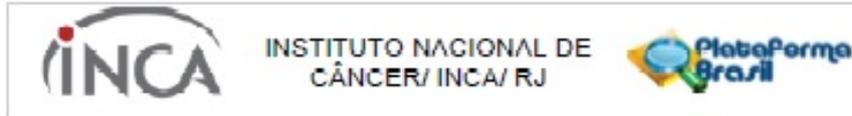
(1) Sem déficit motor      (2) Déficit motor moderado, habilidade de marcha preservada

(3) Paraparesia, incapaz de realizar marcha      (4) Paraplégico      (9) sem informação

**Função esfinteriana na confirmação da SCM (ESFSCM)**



## ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INCA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INCIDÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E SOBREVIVÊNCIA DA SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR POR METÁSTASE ÓSSEA APÓS CÂNCER DE PULMÃO

**Pesquisador:** GUSTAVO TELLES DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 11356513.2.0000.5274

**Instituição Proponente:** Hospital do Câncer I

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 233.245

**Data da Realização:** 11/03/2013

#### Aprovação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva que visa avaliar a incidência da síndrome de compressão medular e os demais eventos esqueléticos após metástase óssea por câncer de pulmão, assim como avaliar o prognóstico desta complicação.

O câncer de pulmão é a causa mais importante de morte por câncer no mundo. Nesse tipo de câncer, as metástases ocorrem em mais da metade dos pacientes. A ocorrência de metástases na coluna vertebral pode gerar uma das complicações mais comuns e incapacitantes, a Síndrome de Compressão Medular (SCM). Aproximadamente 50% dos pacientes com metástases ósseas devido a câncer de pulmão ou outros tumores sólidos terão algum evento esquelético no curso de sua doença, normalmente dentro de 2 meses após o diagnóstico de metástase óssea. Após os pacientes experimentarem algum evento esquelético a média de sobrevivência é de apenas 4,1 meses. Cerca de 15% dos pacientes com câncer de pulmão desenvolvem SCM. Os principais sintomas são dor localizada (~90% dos pacientes) e perda da capacidade de locomoção efetiva (48 a 77% dos pacientes). No Brasil não foram encontradas informações sobre a incidência e os fatores associados à SCM após câncer primário de pulmão, assim como dados a respeito da sobrevivência média desses pacientes. Dessa forma, o conhecimento de dados científicos de pesquisa realizada no Brasil poderá fornecer subsídios para melhor compreensão da evolução da SCM após câncer primário de pulmão e ainda poderá ser útil no estabelecimento de condutas preventivas, na criação de novos recursos de avaliação, monitoramento e na redefinição de métodos de tratamento.

Endereço: RUA DO REGENDE, 198 - SALA 209  
 Bairro: CENTRO CEP: 20.934-909  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4550 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER/ INCA/ RJ



Para este projeto, será estudada a população total dos casos de câncer de pulmão pequenas células e não pequenas células diagnosticados e tratados no HCI entre 2005 e 2012 aproximadamente 2000 pacientes). As variáveis clínico-patológicas, sócio-demográficas e de seguimento serão coletadas de informações disponíveis no DIPAT, no prontuário eletrônico ou no prontuário físico hospitalar.  
Definição das variáveis de prognóstico (Desfechos) VER NO PARECER ORIGINAL

**Objetivo da Pesquisa:**

Geral:

-Avaliar o prognóstico da síndrome de compressão medular por metástase óssea após câncer de pulmão.

Específicos:

-Analisar a incidência da síndrome de compressão medular e os demais eventos esqueléticos após metástase óssea por câncer de pulmão,

-Analisar os fatores associados à síndrome de compressão medular após metástase óssea por câncer de pulmão,

-Avaliar a sobrevida global da síndrome de compressão medular após metástase óssea por câncer de pulmão,

-Avaliar incidência, fatores associados e sobrevida dos demais sítios de metástases por câncer de pulmão.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos e benefícios devidamente avaliados. Não haverá riscos e/ou benefícios para os pacientes por se tratar de um projeto de levantamento de dados demográficos e clínicos de forma retrospectiva.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto bem desenhado, com estrutura e ferramenta metodológicas adequadas aos objetivos propostos. Projeto relevante do ponto de vista institucional e da saúde pública, uma vez que permitirá descrever as características e fatores associados da uma complicação do câncer de pulmão associada com alta morbimortalidade.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- 1) Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Preenchida apropriadamente
- 2) Projeto de Pesquisa: Apropriado.
- 3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Apresentados.
- 4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Solicita dispensa.