

GUILHERME GRISI MOURARIA

**FATORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES COM
METÁSTASE DE CARCINOMA DE MAMA NO FÊMUR
TRATADOS CIRURGICAMENTE**

CAMPINAS

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

**FATORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES COM
METÁSTASE DE CARCINOMA DE MAMA NO FÊMUR
TRATADAS CIRURGICAMENTE**

Guilherme Grisi Mouraria

**Dissertação de mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
para a obtenção do título de mestre em Ciências sob orientação
Prof. Dr. Maurício Etchebehere.**

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M865f Mouraria, Guilherme Grisi, 1979 -
Fatores prognósticos de pacientes com metástase
de carcinoma de mama no fêmur tratadas cirurgicamente
/ Guilherme Grisi Mouraria. -- Campinas, SP : [s.n.],
2012.

Orientador : Maurício Etchebehere.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias mamárias. 2. Prognóstico. 3.
Cirurgia. 4. Metástase neoplásica. 5. Fêmur. I.
Etchebehere, Maurício. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Prognostic factors in patients with breast cancer metastasis in the
fêmur treated surgically.

Palavra-chave em inglês:

Breast neoplasms

Prognosis

Surgery

Neoplasm metastasis

Femur

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Maurício Etchebehere [Orientador]

Andre Mathias Baptista

João Batista de Miranda

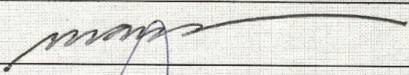
Data da defesa: 19-04-2012

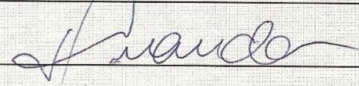
Programa de Pós-Graduação: Ciências

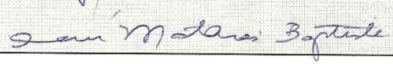
Banca Examinadora da Defesa de Mestrado
Guilherme Grisi Mouraria

Orientador: Prof. Dr. Maurício Etchebehere

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Maurício Etchebehere - 

2. Prof(a). Dr(a). João Batista de Miranda - 

4. Prof(a). Dr(a). André Mathias Baptista - 

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 19/04/2012

Agradecimentos

À minha esposa Mariana pela ajuda e paciência na jornada da elaboração desta tese.

Aos meus pais Edgard e Elvira que com carinho e amor sempre demonstraram a beleza e o poder do conhecimento.

À minha irmã Cláudia pelo exemplo de estudo e dedicação à pós-graduação.

Aos meus orientadores Prof. Dr Maurício Etchebehere e Prof. Dr. Alberto Cliquet Júnior que sempre incentivaram o estudo e o desenvolvimento deste projeto.

Ao Departamento de Ortopedia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP por me acolher como um de seus funcionários.

Agradeço à secretaria do Departamento de Ortopedia em especial à Eliana Sena pela ajuda no dia a dia de trabalho neste departamento.

Resumo

O carcinoma de mama é a neoplasia mais frequente no mundo desenvolvido e a segunda mais frequente no Brasil. O diagnóstico tardio da doença é associado frequentemente com a presença de metástases ósseas. No esqueleto apendicular, o fêmur é o local mais acometido. As lesões femorais muitas vezes levam a fratura. Fatores prognósticos na mortalidade de pacientes com metástase óssea oriundas de neoplasias em geral estão relatados na literatura. Entretanto, não há relato específico de fatores prognósticos nas pacientes com metástases de neoplasia de mama no fêmur submetidas a tratamento cirúrgico. A determinação dos fatores prognósticos em portadores de metástase óssea auxilia na decisão terapêutica para cada paciente. O objetivo do estudo foi determinar os fatores clínicos e ortopédicos relacionados à mortalidade nesta coorte de pacientes. O estudo retrospectivo incluiu quarenta e um pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da metástase femoral. Foram analisadas as seguintes variáveis: número e local das metástases ósseas e viscerais, presença de fratura patológica no fêmur, técnica cirúrgica empregada e exames laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, ureia e creatinina). Tais fatores foram correlacionados com a mortalidade utilizando-se o método de COX de regressão logística multivariada e também a construção de curvas de mortalidade de Kaplan Meier testada pelo método de log-rank. O tempo de seguimento médio foi de 37 meses. Houve alta prevalência de múltiplas metástases associadas a fraturas patológicas no momento do ato cirúrgico. A mortalidade foi elevada e precoce. A localização subtrocantérica e distal, a presença de fratura, presença de anemia e alteração na função renal associaram-se a maior mortalidade. O tipo de implante, o número de

metástase óssea e a presença de metástase em outros órgãos não influenciaram na mortalidade. Conclui-se que as lesões metastáticas no fêmur devem ser tratadas cirurgicamente o mais rapidamente possível, independentemente do implante utilizado, para evitar a fratura.

Abstract

Breast carcinoma is a common malignancy in the developed world and in Brazil. Late diagnosis of the disease is frequently associated with bone metastasis. In the appendicular skeleton, the femur is most commonly affected. The lesions often lead to femoral fractures. Prognostic factors of mortality in patients with bone metastases originating from cancers in general have been reported. However, there is no specific report of prognostic factors in relation to breast cancer metastasis in the femur surgically treated. The determination of prognostic factors in patients with bone metastasis can assist in therapeutic decisions for each patient. The aim of this study was to determine clinical and orthopedic factors related to mortality in patients with breast cancer and metastases to the femur underwent surgical treatment. This was a retrospective cohort study and included 41 patients undergoing surgical treatment of femoral metastases. We analyzed the following variables: number and location of bone metastases, visceral metastases, presence of pathological fracture, fixation method, and laboratory tests. These factors were correlated with mortality using Cox multivariate logistic regression and Kaplan–Meier curves. The average follow-up was 37 months. There was a high prevalence of multiple metastases associated with pathological fractures at the time of surgery. Mortality was high and early. Subtrochanteric location, the presence of fractures, anemia, and alterations in renal function were associated with higher mortality. The fixation method (synthesis or prosthesis / endoprosthesis), the number of bone metastases, and the presence of metastasis in other organs did not affect mortality. Breast cancer with metastasis to the femur is an advanced disease with early mortality. Clinical and orthopedic factors should be considered as soon as possible when lesions occur, regardless of the type of implant used.

Lista de Abreviaturas

Hb - Hemoglobina

Ht - Hematócrito

Ur - Uréia

Cr - Creatinina

Lista de Tabelas

Tabela 1. Topografia das metástases no fêmur.....	18
Tabela 2. Variáveis laboratoriais pré-operatórias.....	19
Tabela 3. Localização metástases viscerais e parenquimatosas.....	19
Tabela 4. Implantes utilizados no tratamento das metástases femorais.....	20
Tabela 5. Mortalidade estimada pelo método de COX.....	22

Lista de Figuras

Figura 1. Curva de mortalidade geral de Kaplan-Meier.....	21
Figura 2: Curvas de sobrevida de acordo com a topografia das lesões.....	23
Figura 3. Curva de sobrevida de acordo com a topografia da lesão.....	24
Figura 4. Curva de sobrevida de acordo com a topografia da lesão.....	25
Figura 5. Curva de sobrevida de acordo com a topografia da lesão.....	25
Figura 6. Curva de sobrevida de acordo com valor de creatinina.....	26
Figura.7. Curva de sobrevida de acordo com valores da uréia.....	27
Figura 8. Curva de sobrevida de acordo com valores da hemoglobina e hematócrito.....	28
Figura 9. Curva de sobrevida segundo a presença ou não de fratura.....	29
Figura 10. Curva de sobrevida de acordo com o numero de metástases ósseas e presença ou não de metástases em outros órgãos.....	30
Figura 11. Curvas de sobrevida de acordo com o tipo de procedimento	31

Sumário

1. Resumo.....	V
2. Abstract.....	VII
3. Introdução.....	10
4. Material e métodos.....	13
5. Resultados.....	15
6. Discussão.....	30
7. Conclusões.....	37
8. Referências bibliográficas.....	38

1. Introdução

O carcinoma de mama é a segunda neoplasia de maior incidência no Brasil entre as mulheres e também o que provoca maior mortalidade entre as neoplasias malignas[1].

O diagnóstico tardio da doença é frequentemente associado com a presença de metástases viscerais como pulmão, fígado, cérebro e também ósseas, sendo o osso um sítio comum [2]. Aproximadamente 75% das pacientes com câncer de mama metastático apresentam lesão óssea associada [3].

A presença de múltiplas metástases ósseas no momento do diagnóstico do carcinoma de mama é frequente, sendo a coluna o sítio mais comum [1]. Entretanto, no esqueleto apendicular, o fêmur é o local mais acometido [2,4]. Apesar das metástases para o esqueleto axial serem mais freqüentes, são as metástases nos membros inferiores que causam maior perda de função.

As metástases ósseas no membro inferior, mesmo na ausência de fratura, causam dor, limitação funcional e diminuem a qualidade de vida dos pacientes devido à restrição ao leito e suas complicações como trombose venosa profunda, pneumonias e escaras de decúbito [5]. A presença de fratura determina um aumento ainda maior na morbidade e mortalidade destes pacientes principalmente nas causadas por neoplasia de mama [6].

A abordagem das lesões metastáticas compreende um tratamento clínico e cirúrgico. O tratamento clínico envolve o tratamento com o uso de quimioterápicos, radioterapia e bifosfonados. Atualmente, o uso dos bifosfonados proporciona

uma melhora da qualidade de vida das pacientes ao diminuir a dor óssea e melhorar a mobilidade. Entretanto, o seu uso ainda não está indicado naquelas pacientes com câncer de mama e sem lesão óssea [7].

Praticamente não existe indicação de tratamento clínico isolado na fratura do fêmur. O oposto ocorre com as lesões metastáticas da coluna vertebral, que em sua maior parte são tratadas sem intervenções cirúrgicas com o uso de radioterapia e/ou quimioterapia. Por isso as metástases para o fêmur têm grande importância na cirurgia ortopédica [5].

A indicação de fixação profilática das metástases ósseas pode ser orientada por índices. O mais utilizado é o de Mirels [8]. A somatória de pontos maior do que oito indica fixação profilática da lesão para evitar a fratura [9]. O diagnóstico precoce destas metástases e o tratamento profilático com osteossíntese ou substituição protética antes da fratura diminui a mortalidade e melhora a qualidade de vida das pacientes [2,5].

Na presença de fratura, o tratamento também melhora a qualidade de vida, porém, possui menor impacto no prognóstico [5].

Fatores prognósticos na mortalidade de pacientes com câncer e metástase óssea estão relatados na literatura [10]. A presença de fratura, múltiplas metástases ósseas e ou viscerais, hemoglobina sérica baixa, idade avançada e tratamento protético são associados à maior mortalidade nesta população [11].

O método de tratamento cirúrgico da metástase também correlaciona-se com a mortalidade. Pacientes submetidos à osteossíntese de fratura com hastes ou placas possuem menor mortalidade e complicações imediatas ao pós-operatório do que os que receberam próteses [12]. Entretanto, o risco de falha após o tratamento cirúrgico é maior nos pacientes submetidos à osteossíntese. Pseudoartrose, quebra do material ou fraturas ao redor da síntese são mais frequentes nesses pacientes [13].

Pacientes com fraturas proximais como colo do fêmur são geralmente submetidos à substituição protética e apresentam maior mortalidade devido ao maior porte cirúrgico e suas complicações como sangramento e maior resposta inflamatória ao trauma [12].

Estudos mostram que a presença de apenas uma metástase óssea apresenta menor mortalidade quando comparada às múltiplas lesões [4]. Metástases ósseas isoladas apresentam também maior sobrevida quando comparadas àquelas que comprometeram também outros órgão [4].

A maioria dos estudos colocam as lesões metastáticas de várias origens agrupadas e não fazem diferenciação em relação à metástase femoral.

Não há relato específico dos fatores prognósticos relacionados às metástases de neoplasia de mama que ocorrem no fêmur e que foram submetidas ao tratamento cirúrgico. Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar quais foram os fatores clínicos e ortopédicos relacionados ao prognóstico nesta coorte de pacientes.

2. Material e Métodos

Foi realizado estudo de coorte retrospectivo nas pacientes com o diagnóstico de metástase de carcinoma de mama no fêmur e que foram submetidos a tratamento cirúrgico no período de 1994 a 2007 pelo grupo de cirurgia oncológica do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da UNICAMP.

A população estudada foi de quarenta e um pacientes. Foram levantados prontuários médicos e analisadas as seguintes variáveis ortopédicas: número de metástases ósseas, a presença de fratura patológica, a técnica cirúrgica utilizada no tratamento da metástase (síntese ou próteses) e a topografia da metástase no fêmur. A topografia da lesão no fêmur foi dividida em terço proximal (região transtrocanteriana e colo do fêmur), região subtrocantérica, diafisária e região distal, diagnosticada com o uso da radiografia simples.

O número e o local das metástases ósseas foram determinados por cintilografia óssea realizada no HC-UNICAMP.

As variáveis laboratoriais e oncológicas estudadas foram: o nível de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) séricos, os valores da uréia (Ur) e creatinina (Cr) séricas e a presença de metástases em órgãos viscerais ou parenquimatosos.

O estadiamento do tumor em relação às metástases parenquimatosas e/ou viscerais foi realizado com auxílio de tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética.

Todos os dados laboratoriais e radiológicos foram obtidos pré-operatoriamente. Concluído o estadiamento do tumor, os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico.

As lesões foram tratadas cirurgicamente com o uso de próteses, endopróteses, placas ou hastes intramedulares.

O seguimento clínico pós-operatório foi realizado no ambulatório de Oncologia ortopédica do Hospital das Clínicas da Unicamp. O óbito das pacientes foi constatado quando da internação das mesmas no HC-UNICAMP ou no CAISM. Algumas mortes ocorreram fora da UNICAMP mas foram notificadas e registradas nos prontuários médicos.

Do conjunto de dados, obtidos na análise retrospectiva dos prontuários, se determinou a média e o desvio padrão da amostra. Realizou-se a correlação da mortalidade com tais variáveis colhidas pré-operatoriamente pelo método de regressão logística multivariada. Para cumprir este objetivo, foi utilizado o modelo de regressão de Cox, e foram calculadas as estimativas das curvas de sobrevivência para dados censurados usando o método de Kaplan-Meier (estimador produto-limite). A comparação entre as curvas de sobrevivência foi feita pelo teste de log-rank.

3. Resultados

Foram analisadas quarenta e uma pacientes com neoplasia de mama metastática no fêmur que foram submetidas a tratamento cirúrgico da metástase femoral no período de 1994 a 2007. O seguimento variou de 8 a 63 meses com média de 37 meses. A média de idade foi 53,8 anos.

A distribuição topográfica de metástase óssea ou fratura no fêmur está relatada na tabela 1 e evidencia predomínio na região proximal. O número médio de metástases ósseas, incluindo o fêmur, nesta coorte foi de 10,8 com $\pm 7,8$ dp metástases.

A maioria dos pacientes (30 doentes) apresentava fratura patológica no momento do encaminhamento para o serviço de ortopedia. Apenas 11 não apresentavam fratura.

Tabela 1. Topografia das metástases no fêmur

Local metástase	Número de pacientes	Porcentagem (%)
Colo fêmur / região transtrocanteriana	20	49
Subtrocantérica	06	15
Diáfisária	13	31
Distal	2	5
Total	41	100

As variáveis clínicas avaliadas foram: a função renal pelos valores da Ur e da Cr séricas que se apresentaram dentro dos padrões de normalidade. Os valores da Hb e Ht também foram quantificados na avaliação pré-operatória e estão descritos na tabela 2. Observou-se que, em média, as pacientes apresentavam anemia.

Tabela 2. Variáveis laboratoriais pré-operatórias

Variável	Média $\pm$ Dp	Valor normal
Ureia	28,7 $\pm$ 17,2 mg/dl	35 - 45 mg/dl
Creatinina	0,62 $\pm$ 0,5 mg/dl	0,5 – 1,3 mg/dl
Hemoglobina	10,3 $\pm$ 1,8 mg/dl	12 – 16 mg/dl
Hematócrito	32,46 $\pm$ 5,5	38 – 49

A presença de pelo menos uma metástase visceral ou parenquimatosa associada à óssea foi detectada em 24 pacientes (58%) sendo os locais mais frequentes relatados na tabela 3, com predomínio da metástase pulmonar.

Tabela 3. Localização metástases viscerais e parenquimatosas

Local metástase	Número pacientes
Fígado	6
Cérebro	5
Pulmão	13

Na abordagem ortopédica empregada para o tratamento das metástases ósseas femorais utilizou-se próteses, endopróteses, hastes intramedulares (HIM) e placas. A frequência do material de síntese utilizado está descrito na tabela 4.

Tabela 4. Implantes utilizados no tratamento das metástases femorais.

Material de síntese	Número pacientes
Próteses/endopróteses	23
Haste intramedular	12
Placa	6
Total	41

O tempo de seguimento médio total foi de 27 meses. Um paciente perdeu seguimento. A mortalidade foi de 70% (29 pacientes) ocorrendo principalmente no primeiro ano de pós-operatório com média de $8,1 \pm 6,6$ meses. Figura1.

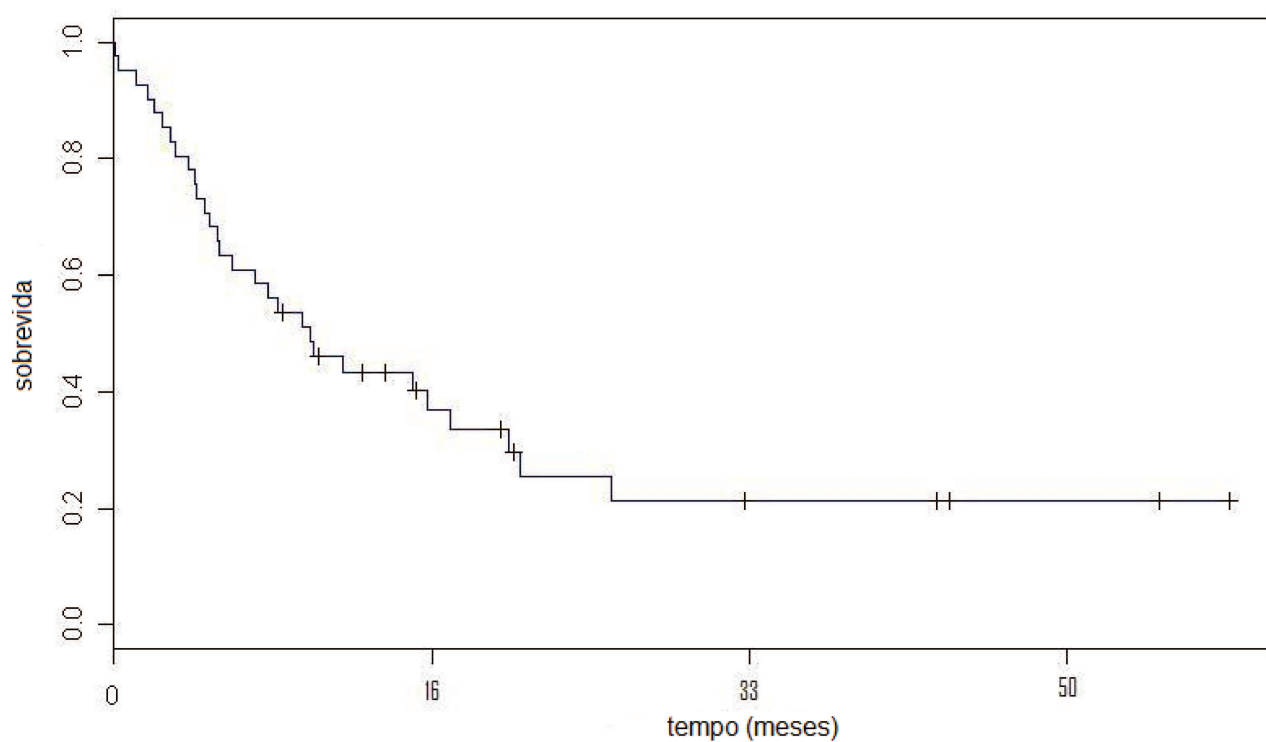


Figura1. Curva de mortalidade geral de Kaplan-Meier

Considerando-se todos os pacientes, as variáveis topografia da lesão, valores de creatinina e de hemoglobina séricas e presença de fratura interferiram na mortalidade. Entretanto, o método de tratamento, a presença de metástases em órgãos viscerais e o número de metástases ósseas não interferiram. Tabela 5.

Tabela 5. Mortalidade estimada pelo método de COX

Variáveis		coeficiente regressão	risco relativo(RR)	intervalo de confiança (95%)		valor p
				máximo	minimo	
topografia lesão	proximal ⁽¹⁾	-1,088	2,969 ⁽²⁾	1,010	4,929	0,050
	diáfise	-1,201	3,322 ⁽²⁾	1,362	5,820	0,05
	distal	-0,443	1,557 ⁽²⁾	-0,46	3,517	0,610
Hemoglobina		-0,233	1,263 ⁽³⁾	0,697	3,223	0,002
Ureia		0,026	1,026	0,934	1,968	0,090
Creatinina		1,295	3,650 ⁽⁴⁾	1,690	5,610	0,002
Presença de fratura		1,14	3,130	1,170	5,060	0,016
Prótese/osteossíntese		-0,251	0,900	-1,006	2,806	0,996
Metástase outros órgãos		0,419	0,400	-1,560	2,306	1,520
Número de metástase óssea		0,030	0,910	-1,010	2,900	0,987

(1) colo e região trocantérica; (2) RR com região subtrocantérica com referência; (3) RR com a queda de 1mg/dl de hemoglobina; (4) RR com aumento de 1mg/dl de creatinina.

Para fins estatísticos a região subtrocantérica foi utilizada como referência e a presença de metástase nesta região determinou uma mortalidade 3 vezes, 3,3 vezes e 1,5 vezes maior do que as regiões proximais, diáfise e distal respectivamente. O risco de morte nos pacientes com lesão na região distal foi 2 vezes maior do que na diáfise e região proximal (tabela 5). As figuras 2,3,4 e 5 mostram a distribuição da mortalidade de acordo com a localização da lesão femoral.

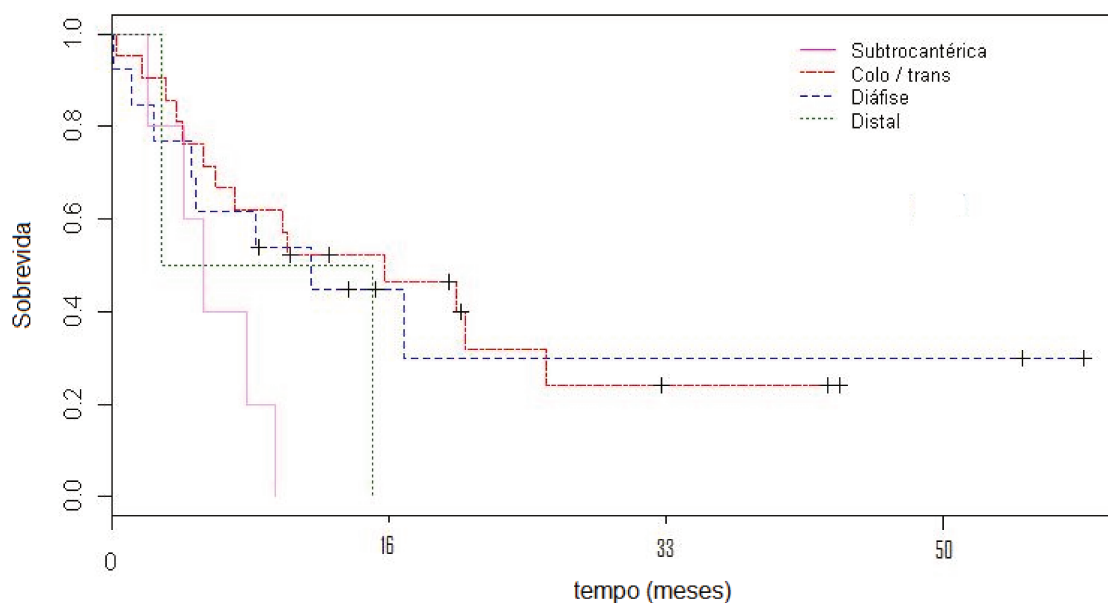


Figura 2: Curvas de sobrevida de acordo com a topografia das lesões

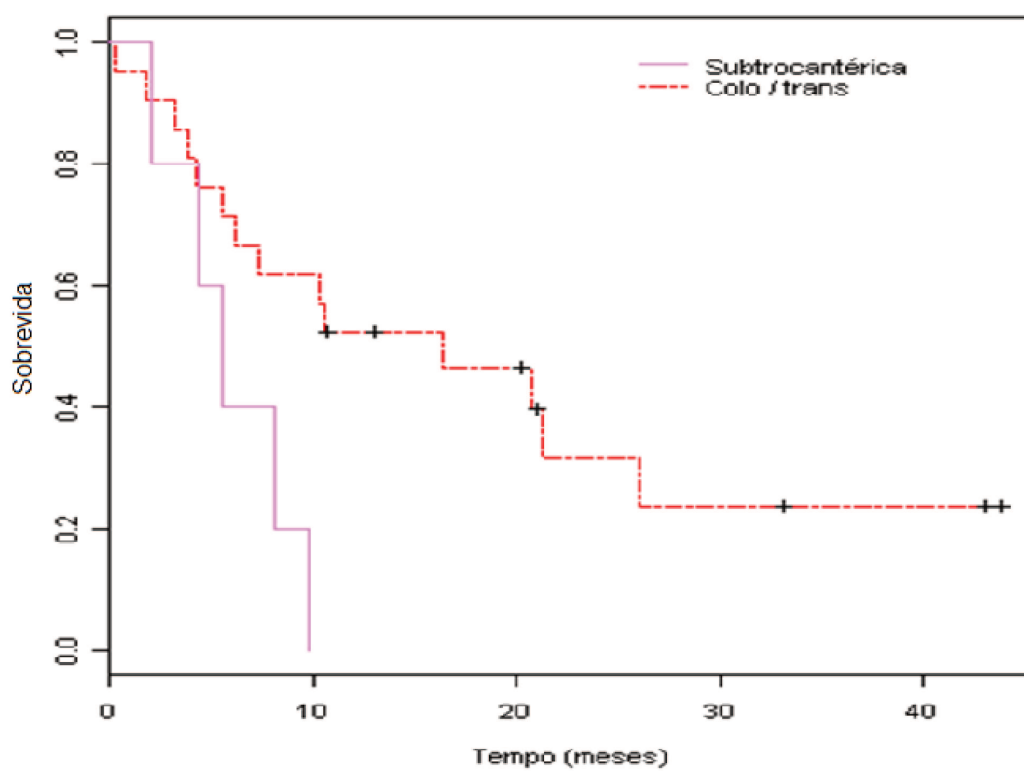


Figura 3. Curva de sobrevida de acordo com a topografia da lesão.
Log-Rank $p=0,02$

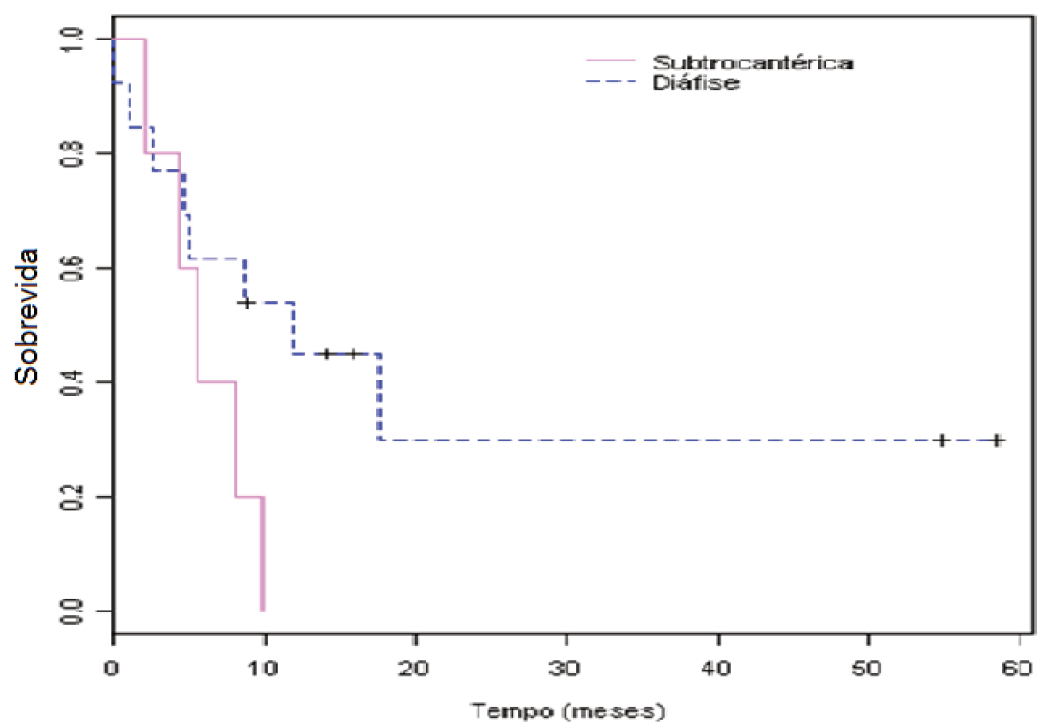


Figura 4. Curva de sobrevida de acordo com a topografia da lesão.
Log-Rank $p = 0,02$

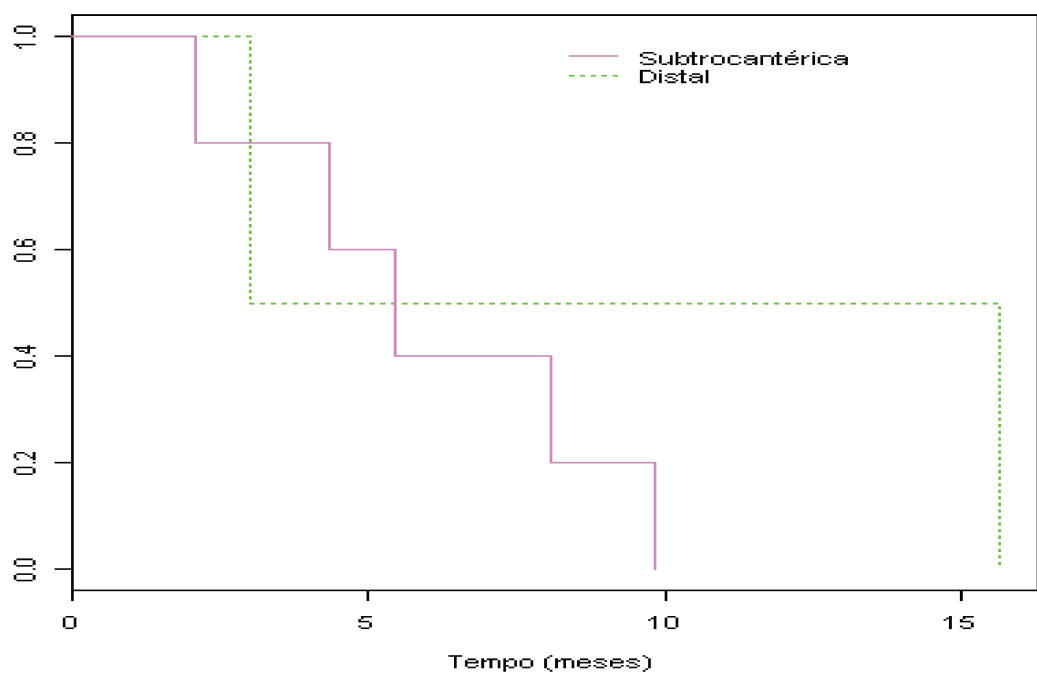


Figura 5. Curva de sobrevida de acordo com a topografia da lesão.
Log-Rank $p = 0,08$

Os dados laboratoriais mostram que o aumento de 1mg/dl de creatinina o risco de morte aumenta aproximadamente 3,6 vezes (tabela 5). A creatinina com valor acima de 1,2 mg/dl determinou uma maior mortalidade. Figura 6. O valor da uréia não influenciou a mortalidade. Tabela 5 e figura 7.

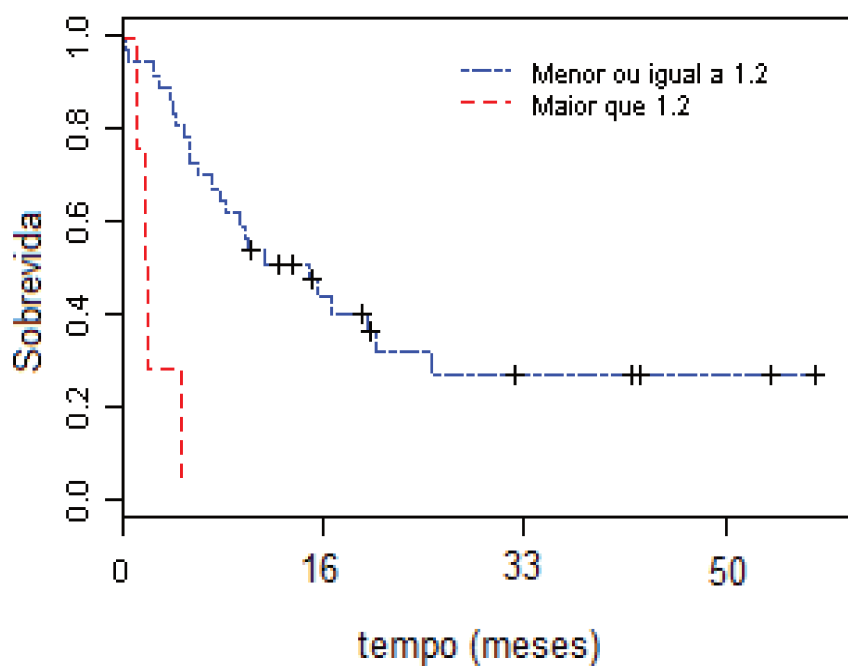


Figura 6. Curva de sobrevida de acordo com valor de creatinina log-rank
p=0,05

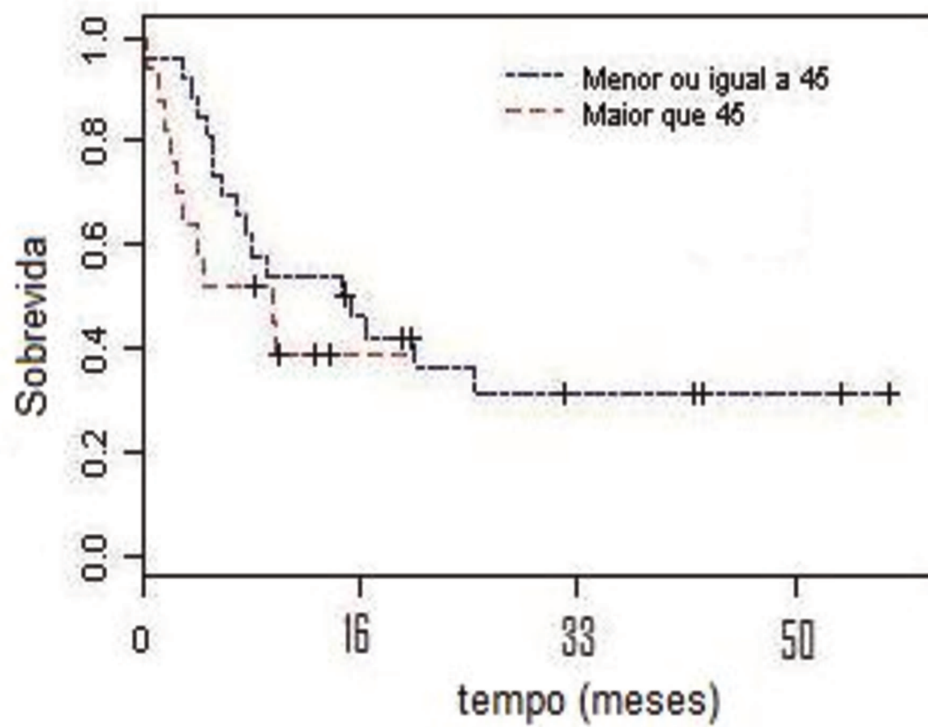


Figura.7. Curva de sobrevida de acordo com valores da uréia. Log-rank $p=0,08$

A queda de 1mg/dl de hemoglobina aumenta o risco de morte em aproximadamente 1,2 vezes. Tabela 5. Pacientes com Hb menor do que 11 mg/dl e Ht menor que 33 a mortalidade foi significativamente maior. Figura 8.

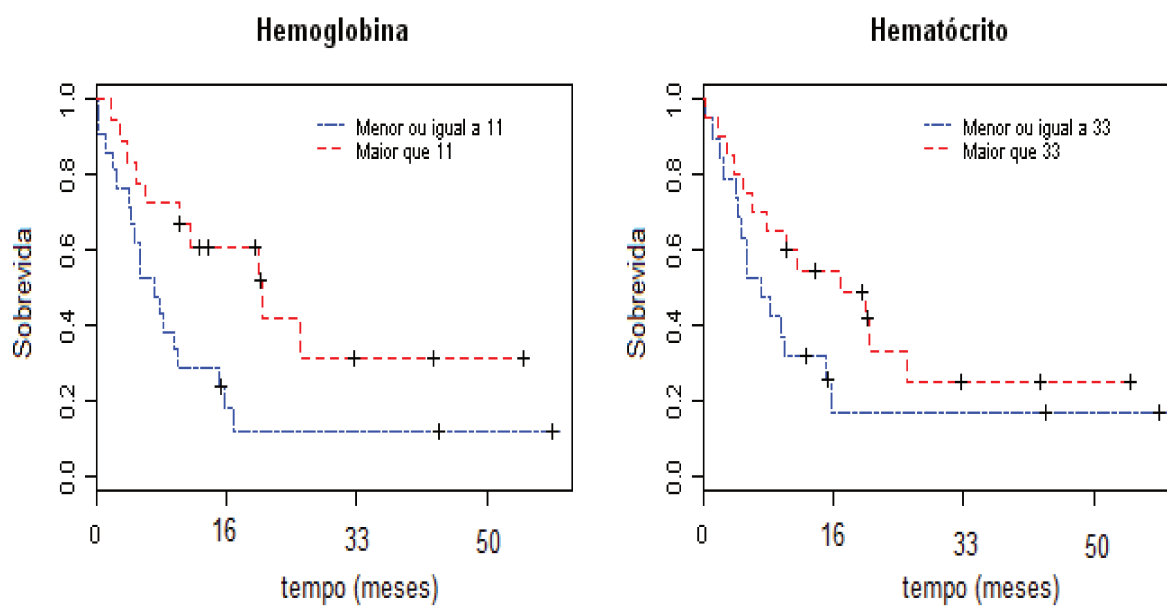


Figura 8. Curva de sobrevida de acordo com valores da hemoglobina (log-rank $p=0,05$) e hematócrito (log-rank $p=0,05$)

A presença de fratura associou-se a maior mortalidade principalmente no pós operatório até os 12 meses iniciais. Figura 9. Entretanto, após 27 meses, a mortalidade não apresenta diferença quanto a presença de fratura patológica.

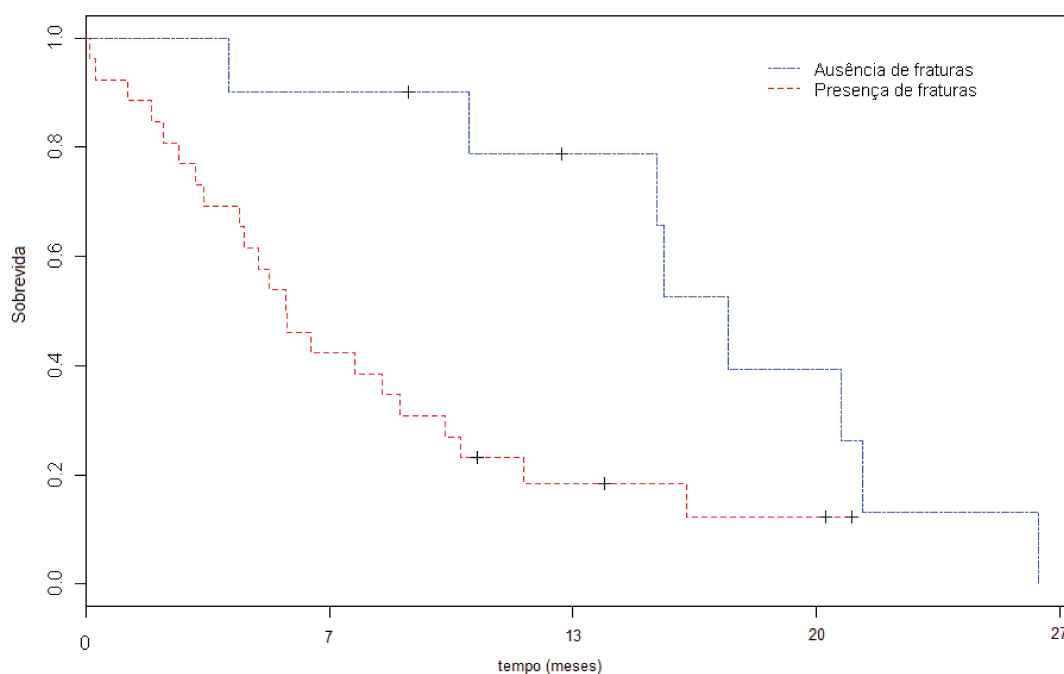


Figura 9. Curva de sobrevivência segundo a presença ou não de fratura (log-rank=0,02)

A mortalidade dos pacientes não foi influenciada pelo número de metástases ósseas, ou seja, pela presença de múltiplas lesões. Além disso, a presença de metástase visceral ou outros órgãos também não se associou a maior mortalidade. Figura 10 e tabela 5.

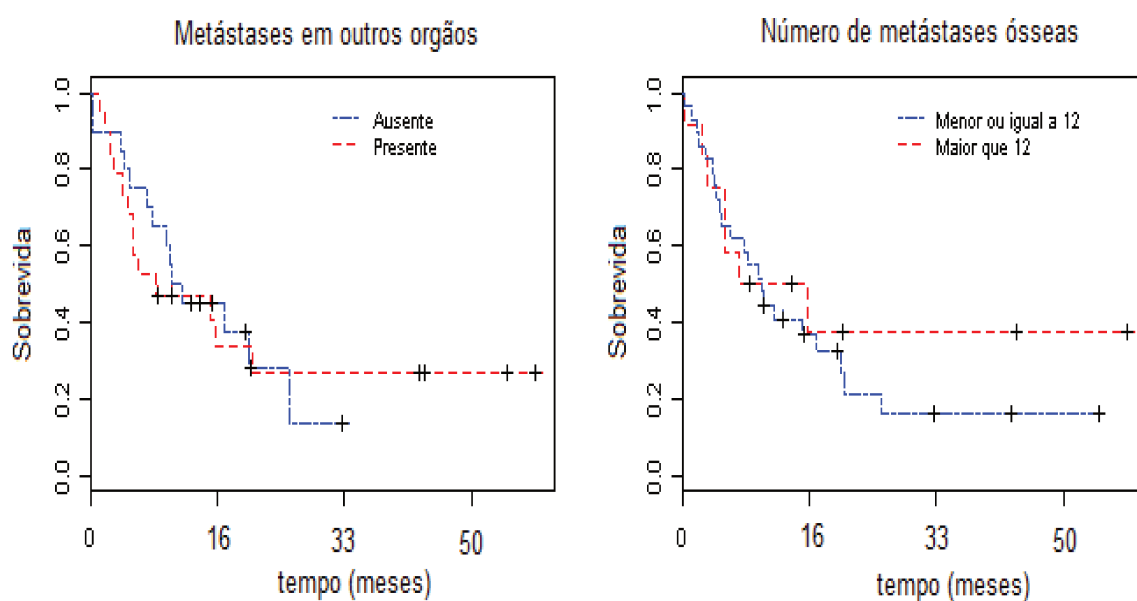


Figura 10. Curva de sobrevivência de acordo com o número de metástases ósseas (log-rank=0,07) e presença ou não de metástases em outros órgãos (log-rank=0,08).

O tipo de procedimento realizado, ou seja, osteossíntese ou artroplastia não alterou a mortalidade da amostra. Figura 11 e tabela 5.

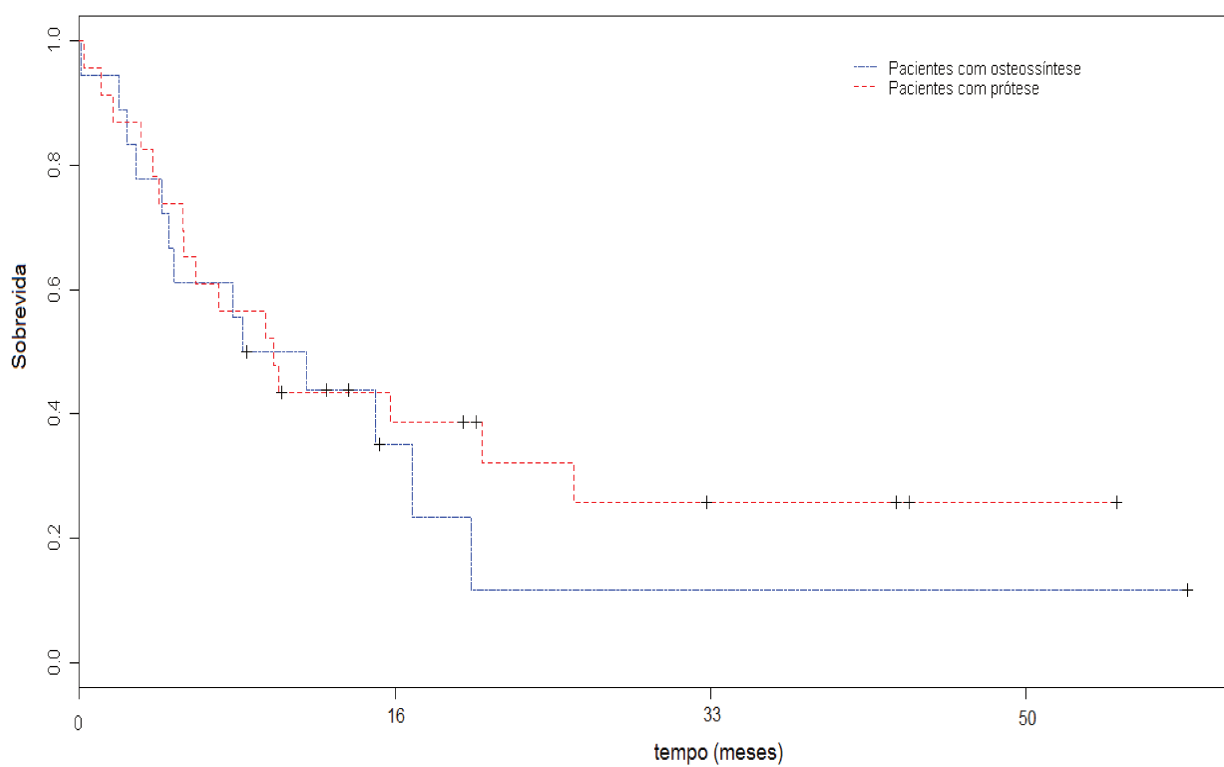


Figura 11. Curvas de sobrevivência de acordo com o tipo de procedimento (log-rank=0,09)

4. Discussão

Decidiu-se estudar as metástases de mama no fêmur, pois além do câncer de mama ser a segunda neoplasia mais prevalente na população feminina, as lesões metastáticas neste local são as que mais exigem intervenções cirúrgicas já que tratamentos clínicos e radioterápicos são menos eficazes para evitar fraturas patológicas.

A média de idade encontrada de 56 anos foi menor do que a relatada na literatura [1].

A população estudada apresentou doença avançada, já que a presença de metástase óssea indica que a doença está disseminada e no estadiamento IV. Além disso, a maioria apresentava múltiplas metástases ósseas e em outros órgãos.

O número médio de 10,8 metástases ósseas no momento do tratamento da lesão femoral, evidencia o estágio avançado da doença e também a tendência de se encontrar múltiplas metástases ósseas associadas às femorais o que está em conformidade com os dados da literatura [10].

Nesta casuística, a presença de metástase femoral esteve associada a lesões em outros órgãos viscerais e/ou parenquimatosos em 58% dos casos, indicando novamente uma doença avançada. Portanto, na avaliação destas pacientes, o estadiamento da doença é fundamental já que há grande chance de se encontrar outras lesões ósseas ou em outros órgãos no momento do diagnóstico da lesão femoral. Estes fatores são fundamentais no planejamento pré-operatório e tratamento global da doença.

Na distribuição topográfica da lesão femoral, houve predomínio na região proximal o que está em conformidade com a literatura [14]. A localização proximal leva a uma maior possibilidade de fratura, pois a atuação de forças mecânicas no quadril é elevada o que favorece fraturas patológicas.

A escala de Mirels leva este fator em consideração ao pontuar com maior valor a metástase no fêmur proximal e indicar fixação profilática da lesão [4,8]. Além disso, a lesão proximal necessita mais frequentemente de substituição protética, o que representa um aumento no porte do ato operatório e suas complicações causando maior mortalidade precoce [15].

Neste estudo, entretanto, a região subtrocantérica e distal do fêmur possuíram pior prognóstico do que a região proximal diferindo dos dados da literatura [9]. Esta diferença em relação à região subtrocantérica pode ter ocorrido se a literatura considerar esta região como sendo também na topografia do fêmur proximal já que nem sempre a diferenciação entre a fratura subtrocantérica e as de localização proximal é tão clara.

Portanto, a diferenciação entre lesões subtrocantéricas e região proximal (região do colo e intertrocantérica) é fundamental, pois determinou mortalidades diferentes. Assim, lesões subtrocantéricas e distais devem ser investigadas ativamente e quando diagnosticadas devem ser tratadas cirurgicamente de forma a evitar possíveis fraturas e uma piora clínica das pacientes. O tratamento cirúrgico precoce dessas lesões utilizando-se uma técnica minimamente invasiva buscando fundamentalmente melhorar a qualidade de vida

do paciente diminuindo a dor e minimizando riscos de complicações cirúrgicas deve ser cogitado.

O material utilizado no tratamento cirúrgico das lesões metastáticas ósseas são as hastes intramedulares, as próteses ou endopróteses, as placas e a curetagem com cimentação.

Para alguns autores, a realização de próteses deve restringir-se aos casos em que não há possibilidade de realização de hastes, como, por exemplo, fraturas do colo ou cabeça femoral [12].

No presente estudo, o material utilizado na osteossíntese das lesões metastáticas ósseas com maior frequência foram as próteses e endopróteses. As hastes intramedulares foram utilizadas em apenas doze pacientes. A porcentagem baixa de uso de hastes se deve ao fato deste implante ser utilizado, neste serviço, para o tratamento profilático de lesões localizadas na região transtrocanteriana ou de lesões/ fraturas diafisárias mas houve menor prevalência destas metástases (31%).

Em nossa casuística, o tipo de tratamento cirúrgico efetuado, ou seja, o uso de próteses/endopróteses, não determinou maior mortalidade do que a realização de osteossíntese. Esta divergência em relação à literatura (que mostra maior mortalidade nos pacientes submetidos às artroplastias) pode ter ocorrido devido a familiaridade da equipe cirúrgica com as artroplastias e a menor frequência de realização de osteossíntese, o que dificultou a comparação estatística entre os grupos.

O uso de hastes intramedulares como as céfalo-diafisárias podem ser boa opção nas lesões proximais transtrocanterianas. A técnica percutânea apresenta menor sangramento e menor tempo de recuperação pós-operatório do que as próteses ou endopróteses [16,17].

O uso de hastes longas apresentam bons resultados com menor chance de fratura ao redor do material de síntese [17].

Na literatura, a realização de osteossíntese de lesões foi associada maior chance de falha de implante e revisão cirúrgicas e, portanto, deveriam ser indicadas para pacientes com expectativa de vida reduzida.

Ao contrário, substituições protéticas estariam reservadas para pacientes com melhor prognóstico devido a menor possibilidade de falha do implante [13]. Além disso, a artroplastia parece devolver mais rapidamente a mobilidade ao paciente quando comparada à osteossíntese [18]. Associada a ressecção completa da lesão, a artroplastia mostrou-se superior no controle local do tumor [18].

Alguns estudos demonstram bons resultados com a artroplastia parcial, pois esta modalidade cirúrgica apresenta menor tempo cirúrgico com bons resultados funcionais para pacientes com expectativa de vida limitada [19].

As fraturas prevaleceram no momento do atendimento ortopédico, o que denota uma doença mais avançada, maior demora no diagnóstico da enfermidade e/ou um maior tempo entre diagnóstico da metástase óssea e a realização da intervenção ortopédica.

Houve maior mortalidade nas pacientes com fratura nos primeiros 16 meses de pós-operatório. A fratura leva a uma maior mortalidade nesta população devido a restrição ao leito e suas complicações como trombose venosa profunda, pneumonias e escara de decúbito [6].

A fratura patológica secundária à metástase óssea de mama apresenta maior mortalidade quando comparada às outras neoplasias como neoplasia de pulmão ou rim [10,17].

O tratamento profilático de lesões ósseas apresenta menor tempo de internação e perda sanguínea no ato operatório em comparação ao tratamento da fratura, causando menor mortalidade [6]. A mortalidade menor nas pacientes operadas profilaticamente também ocorreu neste trabalho.

O perfil laboratorial demonstrou função renal, hemoglobina e hematócrito séricos, em média, normais. Fatores clínicos como insuficiência renal, anemia são determinantes na recuperação pós-operatória adequada e mortalidade [2,20]. A anemia determina maior tempo na cicatrização das feridas e também maior possibilidade de infecção. A presença de valores abaixo de 11 mg/dl da hemoglobina sérica é relatada como um fator de pior prognóstico de mortalidade [20].

Neste estudo a mortalidade dos pacientes com valor de hemoglobina menor que 11 mg/dl , creatinina maior que 1,2 apresentaram independentemente entre si e de outros fatores maior mortalidade. Esse aspecto está em conformidade com os dados da literatura [20]. Assim, há a necessidade do cirurgião ortopédico conhecer também a condição clínica pré-operatória das

pacientes pois aquelas clinicamente debilitadas poderiam ser tratadas de forma paliativa.

A metástase visceral ocorreu em cinquenta e oito por cento dos pacientes demonstrando também uma doença avançada e uma correlação grande entre a presença de metástase femoral e em outros órgãos associadas.

A presença de metástases em outros é relevante, pois leva a insuficiência dos órgãos e internações frequentes. Portanto, a metástase visceral determina pior prognóstico e mortalidade [2,15].

Entretanto, nesta coorte, não houve relação estatística entre a presença de metástase visceral e maior mortalidade. Pode haver um viés nesse resultado, pois somente pacientes operadas foram incluídos nesta casuística. Isso exclui aquelas com metástases viscerais, metástase femoral e sem condição clínica de tratamento cirúrgico.

O resultado deste estudo sugere que presença de metástases viscerais não deva ser considerada isoladamente como indicador de mal prognóstico e indicativo de mudança na conduta ortopédica das pacientes com neoplasia de mama metastática para o fêmur. Para tanto é necessário que outros fatores de mau prognóstico estejam associados.

A mortalidade geral foi de vinte e nove pacientes (70%) após no mínimo 8 meses de acompanhamento. O tempo médio entre o ato cirúrgico e o óbito foi 8,1 meses. A mortalidade nesta população foi, portanto, elevada e precoce mostrando o comportamento típico de uma doença agressiva e avançada.

Diante deste comportamento da doença, o trabalho sugere que o cirurgião ortopédico deva avaliar de forma global estas pacientes antes do procedimento operatório, pois em sua maioria um tratamento cirúrgico menos agressivo e preciso possa ser cogitado e planejado.

O tratamento cirúrgico das metástases de mama no fêmur deve permitir que a reabilitação dos doentes seja rápida para que a paciente desfrute os últimos meses de sobrevida com melhor qualidade de vida possível.

5. Conclusões

Nas pacientes com câncer de mama e metástase para o fêmur, a presença de fratura, alterações clínicas com hemoglobina baixa e função renal alterada, lesões nas regiões subtrocantérica e distal do fêmur associaram-se à uma maior mortalidade principalmente nos primeiros doze meses pós-operatórios.

O método de tratamento cirúrgico não influenciou a mortalidade.

6. Referências bibliográficas

- 1) Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informações sobre mortalidade. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>
- 2) Narazaki DK; Alvergo Neto CC; Baptista AM Caiero MT; de Camargo OP. Prognostic factors in pathologic fractures secondary to metastatic tumors. Clinics. 2006; 61: 313-20.
- 3) Harvey HA; Cream LR. Biology of bone metastases: causes and consequences. Clin Breast Cancer. 2007; jun suppl 1: S7-S13.
- 4) Keene JS; Sellinger DS; Mcbeath AA; Engber WD. Metastatic breast cancer in femur. A search for the lesion at risk of fracture. Clin Orthop Relat Res. 1986; 203: 282-8.
- 5) Dutka J, Sosin. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastasis. Ortop Traumatol Rehabil. 2003 Jun 30;5(3):276-83.
- 6) Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. Cancer. 2007. Oct 15;110(8):1860-7.
- 7) Biphosphonades and other bone agents for breast cancer. Cochrane database Syst Rev. 2012; Feb 15:2: CD003474.

- 8) Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res. 1989; 249: 256-64.
- 9) Jacofsky DJ, Haidukewych GJ Management of pathologic fractures of the proximal femur: state of the art. J Orthop Trauma. 2004 Aug;18(7):459-69.
- 10) Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugioka H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. J Bone Joint Surg (Br). 2005; 87-B: 698-703.
- 11) Laitinen M; Hansen HB; Bergh P; et al. Long term survival in patients operated for pathological fractures in the pelvis and extremities. 14^o International Symposium of Limb Salvage. Hamburg, 2007. Proceedings.
- 12) Ward W G, Holsenbeck S, Dorey FJ, Spang J, Howe D. Metastatic disease of the femur: surgical treatment. Clin Orthop Relat Res. 2003 Oct;(415 Suppl):S230-44.
- 13) Wedin R, Bauer H C F. Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur. J Bone Joint Surg (Br). 2005; 87-B:1653-7.
- 14) Mrozek T, Spindel J, Miszczyk L, Koczy B, Chrobok A, Pilecki B, Horzela Jarosz A. The own experience in femoral bone metastases treatment. Ortop Traumatol Rehabil. 2003 Jun 30;5(3):335-8.
- 15) Bielecki T, Gazdzik T S, Jurkiewicz A. Possibilities of surgical treatment of bone metastasis to the proximal epiphysis of the femur: a review of the

literature and own experience. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2006 Jul 42;6(4):245-8.

- 16) Moholkar K, Mohan R, Grigoris P. The long Gamma Nail stabilization of existing and impending pathological fractures of the femur: an analysis of 48 cases. *Acta Orthop Belg.* 2004 Oct; 70 (50):429-34.
- 17) Weber k L, O`conor M I. Operative of long bone metástase: focus on the femur. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Oct;(415 Suppl):S276-8.
- 18) Chan D L, Carter S R, Grimer R J, Sneath R S. Endoprosthetic replacement for bone metastases. *Ann R Coll Surg. Engl.* 1992; 74:
- 19) Chorobok A, Spindel J, Mrozek T. Partial long stem resection Austin-Moore Hip endoprosthesis in the treatment of metastasis to the proximal femur. *Ortop Tramadol Rehabil.* 2005; 7(6): 600-3.
- 20) Hortobagay G N, Smith T L, Legha S S, Swenerton K D, Gehan E A, Blumenschein G R. Multivariate Analysis of prognostic factors in metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 1983; 12:169-79.