

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

CORRELAÇÃO DO NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) E PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) COM COMPLICAÇÕES E SOBREVIDA PÓS-OPERATÓRIAS NA CIRURGIA PARA METÁSTASE ÓSSEA DO ESQUELETO APENDICULAR

Matheus Silva Teixeira , Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas , Claudio Luciano Franck , Fernando Issamu Tabushi , Ana Valeria Rigolino Teixeira , Glauco Jose Pauka Mello, Rhailyne Mari Paiva Eler , Luiz Martins Collaço

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.8890>

Submetido em: 2024-05-09

Postado em: 2024-05-09 (versão 1)
(AAAA-MM-DD)

A moderação deste preprint recebeu o endosso de:
Osvaldo Malafaia (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>)

CORRELAÇÃO DO NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) E PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) COM COMPLICAÇÕES E SOBREVIDA PÓS-OPERATÓRIAS NA CIRURGIA PARA METÁSTASE ÓSSEA DO ESQUELETO APENDICULAR

CORRELATION OF NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) WITH COMPLICATIONS AND POSTOPERATIVE SURVIVAL IN SURGERY FOR BONE METASTASIS OF THE APPENDICULAR SKELETON

Matheus Silva Teixeira^{1,2}, Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas², Claudio Luciano Franck² Fernando Issamu Tabushi², Ana Valeria Rigolino Teixeira², Glauco Jose Pauka Mello^{1,2}, Rhailyne Mari Paiva Eler², Luiz Martins Collaco²

Afiliação dos autores: ¹Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil; ²Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

ORCID

Matheus Silva Teixeira - <https://orcid.org/0000-0001-8547-4130>
Carmen A P M Ribas - <https://orcid.org/0000-0002-6195-046X>
Claudio Luciano Franck - <https://orcid.org/0000-0002-4326-8109>
Fernando Issamu Tabushi - <https://orcid.org/0000-0002-3150-2164>
Ana Valeria Rigolino Teixeira - <https://orcid.org/0000-0002-8492-4774>
Glauco Jose Pauka Mello - <https://orcid.org/0000-0002-5877-6472>
Rhailyne Mari Paiva Eler - <https://orcid.org/0000-0002-3099-3934>
Luiz Martins Collaco - <https://orcid.org/0000-0002-3215-1650>

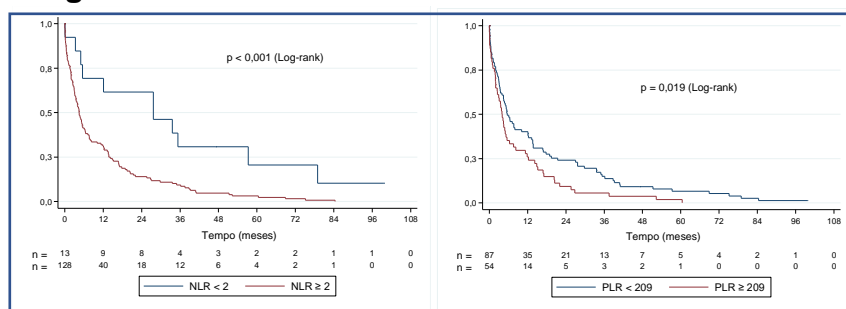
Correspondência

Matheus Silva Teixeira
Email: steixeira.matheus@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

Imagem



Correlação na sobrevida: NLR (A) e PLR (B)

Mensagem Central

Metástase óssea é a neoplasia maligna mais comum do esqueleto, e a tomada de decisão cirúrgica depende de múltiplos fatores, incluindo as complicações pós-operatórias e a expectativa de vida. A identificação de novos fatores prognósticos pode auxiliar na tomada de decisão. É o que este estudo procurou demonstrar.

Perspectiva

O NLR, definido como a contagem de neutrófilos dividida pela contagem de linfócitos, e o PLR, definido como a contagem de plaquetas dividida pela contagem de linfócitos, vem ganhando valor prognóstico em diversos tipos de câncer. Contudo, há necessidade de melhor entendimento sobre os mecanismos interativos entre câncer e os elementos inflamatórios circulantes e o que representam na evolução clínica. Este estudo procura posicionar esses marcadores neste contexto.

Contribuição dos autores

Conceituação: Matheus Silva Teixeira

Investigação: Matheus Silva Teixeira

Metodologia: Carmen A. P. M. Ribas, Fernando Issamu Tabushi

Administração do projeto: Luiz Martins Collaco

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

RESUMO - Introdução: Metástase óssea é a neoplasia maligna mais comum do esqueleto, e a tomada de decisão cirúrgica depende de múltiplos fatores, incluindo as complicações pós-operatórias e a expectativa de vida. A identificação de novos fatores prognósticos pode auxiliar na tomada de decisão.

Objetivo: Analisar em metástases de ossos longos, a incidência de complicações e sobrevida pós-operatórias até 1 ano correlacionando-as com NLR e PLR. **Método:** Revisão de 160 prontuários de operados por metástase óssea no esqueleto apendicular. Além de características epidemiológicas, foram determinados os valores de NLR e PLR correlacionando-os com sobrevida e complicações. **Resultado:** Mulheres representaram 64,5% com tumor primário na mama em 62,6%; o fêmur proximal foi o mais acometido; sobrevida média foi 13,2 meses e a de 1 ano 34,7%; ressecção tumoral com endoprótese foi mais comum. A taxa de complicação pós-cirúrgicas foi de 10% e o tempo médio para a ocorrência de complicações pós-operatórias foi de 27,9 dias (0-140). Foi encontrada associação da variável neutrófilos com a complicação pós-operatória ($p=0,04$). A cada 100 unidades a mais de neutrófilos houve aumento de 1% nas chances de complicações pós-cirúrgicas. Valores médios do NLR e PLR foram, respectivamente, 5,3 (0,2-30,7) e 199,7 (32,1-676,7). Os pacientes com $NLR \geq 2$ ($p<0,001$) apresentaram diminuição na sobrevida de 92,3% para 62,5% no 3º mês e de 61,5% para 31,3% em 1 ano. Aqueles com $PLR \geq 209$ ($p<0,001$) apresentaram diminuição na sobrevida de 69% para 59,3% no 3º mês, e de 40,2% para 25,9% em 1 ano. **Conclusão:** Não foi verificada associação positiva entre o NLR e o PLR com complicações pós-operatórias, mas com sobrevida fortemente sim, a partir do 3º mês de pós-operatório.

PALAVRAS-CHAVE - Extremidade inferior. Cirurgia. Metástase. Epidemiologia; Complicações pós-operatórias. Neutrófilos. Linfócitos. Plaquetas.

ABSTRACT - Introduction: Bone metastasis is the most common malignant neoplasm of the skeleton, and surgical decision-making depends on multiple factors, including postoperative complications and life expectancy. The identification of new prognostic factors can assist in decision making. **Objective:** In long bones metastases, to analyze the incidence of complications and postoperative survival up to 1 year, correlating them with NLR and PLR. **Method:** Review of 160 medical records of patients who underwent surgery for bone metastasis in the appendicular skeleton. In addition to epidemiological characteristics, NLR and PLR values were determined, correlating them with survival and complications. **Result:** Women represented 64.5% with a primary breast tumor in 62.6%; the proximal femur was the most affected; median survival was 13.2 months and in 1 year 34.7%. Tumor resection with endoprosthesis was more common. The post-surgical complication rate was 10% and the average time for post-operative complications to occur was 27.9 days (0-140). An association between the neutrophil variable and postoperative complications was found ($p=0.04$). For every 100 more units of neutrophils there was a 1% increase in the chances of post-surgical complications. Mean NLR and PLR values were, respectively, 5.3 (0.2-30.7) and 199.7 (32.1-676.7). Patients with $NLR \geq 2$ ($p<0,001$) showed a decrease in survival from 92,3% to 62,5% at the 3rd month, and from 61,5% to 31,3% at 1 year. Those with $PLR \geq 209$ ($p<0.001$) showed a decrease in survival from 69% to 59.3% at the 3rd month, and from 40.2% to 25.9% at 1 year. **Conclusion:** There was no positive association between NLR and PLR with postoperative complications, but strongly yes with survival from the 3rd month after surgery.

KEYWORDS - Lower extremity. Surgery. Metastasis. Epidemiology. Survival. Complications. Neutrophils. Lymphocytes. Blood Platelet.

INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública, com aproximadamente 626 mil novos casos registrados no Brasil em 2020. A doença óssea metastática é a neoplasia maligna mais comum do esqueleto, ocupando o terceiro lugar na disseminação dos adenocarcinomas, precedido apenas pelo pulmão e fígado¹ As metástases ósseas são mais frequentes no esqueleto axial (80%), pelve e fêmur, e acometem principalmente mulheres acima da 4^a década de vida.² Os tumores de mama e próstata são responsáveis por, aproximadamente, 70% das metástases ósseas (MO).³

A cirurgia para metástase óssea busca a estabilização de fraturas iminentes ou patológicas, resultando em ganho de qualidade de vida, redução da dor, melhora da função do membro, deambulação precoce e para evitar as complicações do decúbito prolongado.¹ A decisão cirúrgica é desafiadora e deve levar em consideração a localização e a extensão da metástase, a resposta a terapias adjuvantes, o quadro clínico e a expectativa de vida.⁴

As complicações cirúrgicas para a doença metastática são decorrentes de diversos fatores de risco associados ao câncer: idade avançada, comorbidades clínicas, imunodeficiência, desnutrição, internação prolongada e irradiação local.⁵ Em estudo nacional envolvendo 64 pacientes, 26,6% apresentaram

complicações precoces, com mortalidade de 35,2%.¹

O NLR, definido como a contagem de neutrófilos dividida pela contagem de linfócitos, e o PLR, definido como a contagem de plaquetas dividida pela contagem de linfócitos, vem ganhando valor prognóstico em diversos tipos de câncer.⁶ Contudo, há necessidade de melhor entendimento sobre os mecanismos interativos entre câncer e os elementos inflamatórios circulantes.⁷

Assim, o presente estudo teve o objetivo de conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com metástase óssea em ossos longos, saber a incidência de complicações, a taxa de sobrevida pós-operatória e estabelecer correlação entre o NLR e o PLR com as taxas de complicações e de sobrevida em até 1 ano de pós-operatório.

MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Liga Paranaense de Combate ao Câncer, sob parecer CAAE 47270621.4.0000.0098, estando de acordo com os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (CNS/MS). É observacional retrospectivo, longitudinal, analítico e descritivo. As avaliações dos casos foram realizadas através de revisão de prontuários eletrônicos dos pacientes submetidos a operações por metástases ósseas. Foi delineado o perfil epidemiológico, baseado na literatura, com as seguintes variáveis: idade na data da operação, gênero, sítio primário do tumor, localização da metástase óssea, procedimento cirúrgico realizado, presença de outras metástases, comorbidade e radioterapia prévia no sítio cirúrgico. Foram determinados os índices de NLR e PLR e correlacionados com a sobrevida e com a presença de complicações pós-operatórias.

População alvo

Foram incluídos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para metástase óssea no Serviço de Ortopedia Oncológica do Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil entre 1º janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019.

Os critérios de inclusão foram: 1) pacientes operados para tratamento de doença metastática óssea do esqueleto apendicular; e 2) confirmação do diagnóstico de neoplasia maligna óssea metastática através de exame histológico ou imunoistoquímico. Os de exclusão foram: 1) dados de prontuário incompletos; 2) procedimento percutâneo; 3) revisão de operação realizada em outra instituição; e 4) ausência de hemograma pré-operatório

Os pacientes foram selecionados através da revisão do livro de registros de cirurgia, disponível no Serviço de Oncologia Ortopédica do hospital. Os dados foram obtidos, respeitando-se a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), Lei nº13709/2018, através do prontuário eletrônico TASY. Os valores do NLR e PLR foram coletados do hemograma pré-operatório, todos realizados no laboratório do HEG, até 72 h antes do procedimento cirúrgico. Naqueles que passaram por mais de uma operação ortopédica por metástase óssea, foram considerados apenas os dados da primeira operação. Os outros procedimentos foram excluídos do estudo.

Análise estatística

Os dados foram organizados em planilha Excel® e analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA. Para a descrição de variáveis quantitativas foram apresentados média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo interquartil (IIQ). Variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e percentual. Para a análise de fatores associados à ocorrência de complicação pós-operatória foram ajustados modelos de regressão logística. O teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável e a medida de associação estimada foi a *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Os pontos de corte para NLR e PLR foram determinados usando o programa computacional *Cutoff Finder*,⁸ encontrando os valores de corte que levariam aos resultados dos testes de Log-rank mais significativos. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

RESULTADOS

Perfil epidemiológico

Foram avaliados 160 prontuários entre os anos de 2010 e 2019. Destes, 16 foram excluídos devido à falta de dados no prontuário ou perda de seguimento, 2 por ausência de confirmação de metástase no exame anatomopatológico, e 1 pela cirurgia ter sido realizada em outro serviço. Nesse período foram incluídos 154 procedimentos cirúrgicos. Doze apresentaram múltiplas metástases e foram submetidos a mais de uma cirurgia. Para fins de análise de sobrevida, para esses pacientes, foi considerada apenas a primeira cirurgia, totalizando assim, 141 procedimentos cirúrgicos no período.

A média de idade foi de 61,5 anos (25-89) e a sobrevida média de 13,2 meses. Os parâmetros laboratoriais médios ficaram dentro da normalidade, conforme os valores de referência para o hemograma normal.⁹ O NLR foi de 5,3 (0,2-30,7) e o PLR de 199,7 (32,1-676,7, Tabela 1).

TABELA 1 - Variáveis epidemiológicas quantitativas

Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Intervalo interquartil
Idade (anos)	141	61,5	12	62	25	89	54 - 69
Sobrevida (meses)	141	13,2	18,8	5	0	99,6	1,9 - 16,9
Neutrófilos	141	6451	3094	5762	137	19272	4276 - 8398
Linfócitos	141	1542	779	1315	301	4518	999 - 1958
Leucócitos	141	8657	3486	8100	980	21900	6340 - 10800
Plaquetas	141	252579	104642	241000	63000	596000	174000 - 308000
NLR (neutrófilos/linfócitos)	141	5,3	4,5	4,2	0,2	30,7	2,7 - 6,3
PLR (plaquetas/linfócitos)	141	199,7	118,8	171,6	32,1	676,7	114,9 - 248

Em relação ao gênero, 64,5% era de mulheres. O fêmur foi o osso mais acometido (n=112), seguido pelo úmero (n=21). Em relação à cirurgia, 67% dos pacientes foram submetidos à ressecção do tumor e substituição por endoprótese de quadril e 7,1% por endoprótese de ombro. A maioria, 80,1%, tinha múltiplas metástases ósseas, e 51,1% a presença de outras metástases viscerais. Cinco foram submetidos à radioterapia prévia e 22% eram diabéticos (Tabela 2).

TABELA 2 - Variáveis epidemiológicas categóricas

Variável	Classificação	n	%
Gênero	Feminino	91	64,50%
	Masculino	50	35,50%
Anatomia	Fêmur diafisário	3	2,10%
	Fêmur distal	10	7,10%
	Fêmur proximal	99	70,20%
	Rádio	2	1,40%
	Tíbia diafisária	1	0,70%
	Tíbia proximal	5	3,50%
	Úmero diafisário	8	5,70%
	Úmero distal	2	1,40%
	Úmero proximal	11	7,80%
	Operação	Endoprótese de quadril	95
Endoprótese de joelho		15	10,60%
Endoprótese de ombro		10	7,10%
Fixação de fratura		6	4,30%
Ressecção artroplástica		4	2,80%
Endoprótese diafisária-fêmur		3	2,10%
Endoprótese de cotovelo		2	1,40%
Amputação		1	0,70%
Desarticulação		1	0,70%
Endo fêmur total		1	0,70%
Endoprótese diafisária - úmero		1	0,70%
Ressecção do rádio proximal		1	0,70%
Ressecção intralesional		1	0,70%
Presença de outras metástases viscerais		Não	72
	Sim	69	48,90%
Presença de outras metástases ósseas	Não	28	19,90%
	Sim	113	80,10%
Diabete	Não	110	78,00%
	Sim	31	22,00%
Radioterapia prévia	Não	136	96,50%
	Sim	5	3,50%

A distribuição e a categorização do tumor primário estão apresentadas na Tabela 3. No gênero feminino, o sítio primário mais comum foi mama com 62,6% (n=57), seguido por pulmão com 9,8% (n=9). No masculino, o tumor primário mais comum foi próstata com 38% (n=19), seguido por pulmão com 18% (n=9).

TABELA 3 - Gênero e diagnóstico primário

Diagnóstico primário	Gênero				Geral	
	Feminino		Masculino		n	%
	n	%	n	%		
Mama	57	62,60%			57	40,40%
Próstata			19	38,00%	19	13,50%
Pulmão e anexos	9	9,8	9	18,00%	18	12,70%
Rim	5	5,50%	9	18,00%	14	9,90%
Primário desconhecido	7	7,70%	1	2,00%	8	5,70%
Cólon	1	1,10%	2	4,00%	3	2,10%
Endométrio	3	3,30%			3	2,10%
Gástrico	2	2,20%	1	2,00%	3	2,10%
Bexiga	2	2,20%			2	1,40%
Esôfago			2	4,00%	2	1,40%
Pele			2	4,00%	2	1,40%
Faringe			1	2,00%	1	0,70%
Gastrointestinal	1	1,10%			1	0,70%
Hemangiopericitoma intracraniano	1	1,10%			1	0,70%
Hepático			1	2,00%	1	0,70%
Laringe			1	2,00%	1	0,70%
Melanoma	1	1,10%			1	0,70%
Orofaringe			1	2,00%	1	0,70%
Pâncreas	1	1,10%			1	0,70%
Tireoide			1	2,00%	1	0,70%
Útero e anexos	1	1,10%			1	0,70%
Total	91	100%	50	100%	141	100%

Complicações pós-operatórias

Conforme descrito na Tabela 4, o tempo médio para a ocorrência de complicações pós-operatórias foi de 27,9 dias (0-140). A taxa de complicações pós-cirúrgicas foi de 31,2% (n=44). A Tabela 5 mostra que as complicações pós-operatórias mais comuns foram a pneumonia (n=10) e a infecção de ferida operatória (n=5). Quatro pacientes apresentaram infecção profunda, sendo 2 associados à luxação da prótese. Todos foram submetidos à limpeza e desbridamento cirúrgico e 2 foram submetidos à uma nova operação para troca do implante.

TABELA 4 - Tempo até a ocorrência da complicação pós-operatória

Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Intervalo interquartil
Tempo até a complicação pós-operatória (dias)	44	27,9	31,7	15	0	140	3 - 42

TABELA 5 - Incidência de complicações pós-operatórias

Variável	Classificação	n	%
Complicações pós-operatórias	Não	97	68,8%
	Sim	44	31,2%
Quais complicações pós-operatórias (n=44)	Pneumonia	10	22,7%
	Infecção de ferida operatória	5	11,3%
	Hemorragia de TGI	4	9,1%
	Infecção de prótese	4	9,1%
	Luxação de prótese	4	9,1%
	Oclusão arterial aguda de mi	2	4,5%
	Sangramento de ferida operatória	2	4,5%
	TEP	2	4,5%
	Choque hemodinâmico	2	4,5%
	Recidiva local	2	4,5%
	Hipercalemia	2	4,5%
	Deiscência com exposição de material	1	2,3%
	ITU	1	2,3%
	SIRS	1	2,3%
TVP	1	2,3%	

TEP=tromboembolismo pulmonar; ITU=infecção do trato urinário; SIRS=síndrome da resposta inflamatória sistêmica; TVP=trombose venosa profunda

Avaliação da associação entre fatores e a ocorrência de complicações pós-operatórias

Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que não há associação entre a variável e a probabilidade de ocorrência de complicação pós-operatória, vs. a hipótese alternativa de que há associação. Na Tabela 6 são apresentadas estatísticas descritivas de acordo com a ocorrência complicação pós-operatória, os valores de p dos testes estatísticos e os valores estimados de *odds ratio* (OR) com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Para variáveis categóricas os percentuais foram calculados em relação aos totais nas linhas ("Total"), ou seja, a soma dos percentuais em cada linha é igual a 100%.

TABELA 6 - Fatores demográficos e clínicos vs. complicações pós-operatórias

Variável	Classificação	Total	Complicação pós-operatória		p*	OR (IC95%)
			Não	Sim		
Idade (anos)	[média ± DP]	141	60,7 ± 12,5	63,3 ± 10,9	0,238	1,02 (0,99 - 1,05)

Gênero	Masculino	50	39 (78,0%)	11 (22,0%)		
	Feminino	91	58 (63,7%)	33 (36,3%)	0,08 3	2,02 (0,91 - 4,46)
Presença de outras metástases viscerais	Não	72	46 (63,9%)	26 (36,1%)		
	Sim	69	51 (73,9%)	18 (26,1%)	0,20 1	1,60 (0,78 - 3,29)
Presença de outras metástases ósseas	Não	28	19 (67,9%)	9 (32,1%)		
	Sim	113	78 (69%)	35 (31,0%)	0,90 5	1,06 (0,44 - 2,57)
Diabete	Não	110	76 (69,1%)	34 (30,9%)		
	Sim	31	21 (67,7%)	10 (32,3%)	0,88 6	0,94 (0,40 - 2,21)
Radioterapia prévia	Não	136	94 (69,1%)	42 (30,9%)		
	Sim	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0,66 8	0,67 (0,11 - 4,16)
Neutrófilos (a cada 100)	Mediana (IIQ)	141	5550 (3760 - 7900)	6941 (4933 - 8689)	0,04 0	1,01 (1,001 - 1,02)
Linfócitos (a cada 100)	Mediana (IIQ)	141	1280 (974 - 1940)	1361 (1058 - 2005)	0,92 5	1,00 (0,96 - 1,05)
Leucócitos (a cada 100)	[média ± dp]	141	8280 ± 3246	9487 ± 3876	0,06 2	1,01 (1,00 - 1,02)
Plaquetas (a cada 10.000)	Mediana (IIQ)	141	237000 (181000 - 304000)	243500 (154000 - 310000)	0,79 7	1,00 (0,96 - 1,03)
HB	[média ± dp]	141	11,9 ± 2,0	11,3 ± 1,8	0,14 5	0,87 (0,72 - 1,05)
NLR (neutrófilos/linfócitos)	Mediana (IIQ)	141	4,1 (2,5 - 5,8)	4,5 (3,2 - 6,9)	0,53 4	1,03 (0,95 - 1,11)
PLR (plaquetas/linfócitos)	Mediana (IIQ)	141	167 (116 - 269)	177 (105 - 242)	0,53 4	0,999 (0,996 - 1,002)

DP=desvio-padrão; IIQ=intervalo interquartil; HB=hemoglobina; *=modelo de regressão logística e teste de Wald, p<0,05. Nota: resultados descritos por média ± desvio-padrão ou por mediana (intervalo interquartil, variáveis quantitativas); frequência (percentual, variáveis categóricas);

O gênero e a idade não foram considerados como fator de risco para complicações pós-operatórias. Não foi encontrada correlação entre os valores de hemoglobina, diabete e radioterapia prévia com as complicações. A presença de outras metástases - visceral ou óssea - não tiveram correlação com a ocorrência de complicações. Para neutrófilos isoladamente, foi encontrada a associação significativa desta variável com a probabilidade de ter complicação pós-operatória (p=0,040). A cada 100 unidades a mais de neutrófilos há aumento de 1% na chance de ter complicação pós-operatória. O NLR e PLR não foram fator de risco para complicação pós-operatória.

Óbito

Análise descritiva do tempo de sobrevida

Na Figura1 é apresentada a curva de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevida dos pacientes, a mediana do tempo de sobrevida e intervalo de confiança de 95% para a mediana (IC95%). A mediana de sobrevida foi de 5 meses e a sobrevida em 1 ano de 34,7% (n=49).

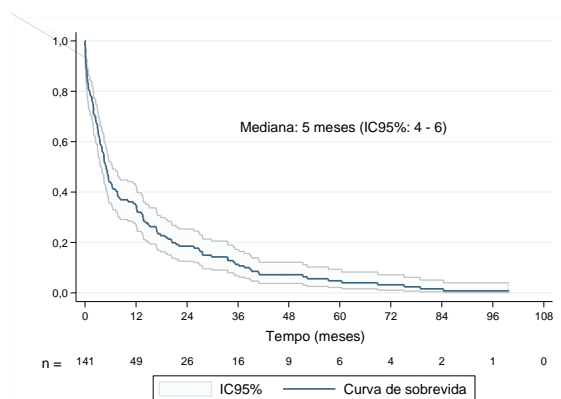


FIGURA 1 - Curva de Kaplan-Meier com o tempo de sobrevida dos pacientes (IC 95%)

Definição de pontos de corte para NLR e PLR associados ao tempo de sobrevida

Os pontos de corte para NLR e PLR foram determinados usando o programa computacional *Cutoff Finder*, encontrando os valores de corte que levariam aos resultados dos testes de Log-rank mais significativos. Para NLR foi indicado igual a 2, e para PLR igual a 209.

Na Tabela 7 e Figura 2 são apresentadas as taxas de sobrevida e as curvas de Kaplan-Meier considerando-se o ponto de corte igual a 2 para NLR. Para NLR testou-se a hipótese nula de que as curvas de sobrevida são iguais para casos com NLR <2 e casos com NLR ≥2, vs. a hipótese alternativa de que as curvas são diferentes. Comparativamente, a partir do 3º mês de pós-operatório, a sobrevida dos pacientes com NLR ≥2 (p<0.001) diminui de 92,3% para 62,5%, e com 12 meses cai de 61,5% para 31,3% (Tabela 8).

TABELA 7 - Taxa de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 2 para o NLR

Variável	Classificação	Total	Óbito				p*
			Não		Sim		
			n	%	n	%	
NLR	<2	13	2	15,4%	11	84,6%	<0,001
	≥2	128	0	0%	128	100%	

*T=teste de Log-rank, p<0,05

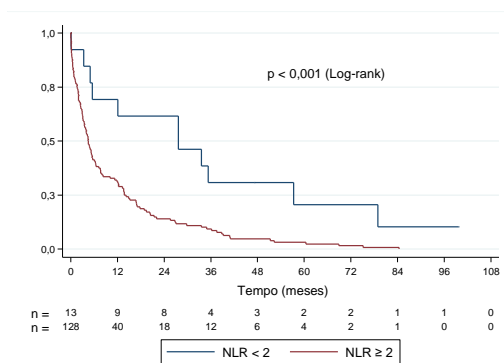


FIGURA 2 - Curva de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 2 para o NLR

TABELA 8 - Percentuais de sobrevida estimados por Kaplan-Meier para NLR <2 e NLR ≥2

Tempo	% de sobrevida	
	NLR <2	NLR ≥2
0 = operação	100%	100%
1 mês	92,3%	92,2%
3 meses	92,3%	62,5%
6 meses	69,2%	41,4%
12 meses	61,5%	31,3%

Para PLR testou-se a hipótese nula de que as curvas de sobrevida são iguais para casos com NLR <209 e casos com PLR ≥209, vs. a hipótese alternativa de que as curvas são diferentes. Semelhante ao encontrado no NLR, os pacientes com PLR ≥209 ($p < 0.001$) apresentam sobrevida menor, com a diminuição na taxa variando de 69% para 59,3% no 3º mês e de 40,2% para 25,9% com 1 ano de pós-operatório. Na Tabela 19 e Figura 3 são apresentados os resultados e as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier considerando-se o ponto de corte igual a 209 para o PLR.

TABELA 9 - Taxa de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 209 para o PLR

Variável	Classificação	Total	Óbito				p*
			Não		Sim		
			n	%	n	%	
PLR	<209	87	2	2,3%	85	97,7%	0,019
	≥209	54	0	0%	54	100%	

*=Teste de Log-rank, $p < 0,05$

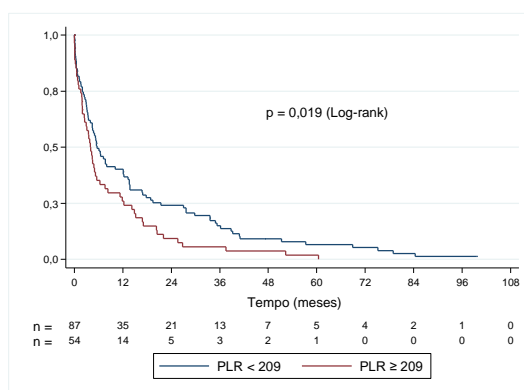


FIGURA 3 - Curva de sobrevida considerando o ponto de corte 209 para o PLR

TABELA 10 - Percentuais de sobrevida estimados por Kaplan-Meier para PLR <209 e PLR ≥209

Tempo	% de sobrevida	
	PLR <209	PLR ≥209
0 =operação	100%	100%
1 mês	81,6%	79,6%
3 meses	69,0%	59,3%
6 meses	49,4%	35,2%
12 meses	40,2%	25,9%

DISCUSSÃO

Globalmente, mais de 18 milhões de casos de câncer são registrados a cada ano¹⁰ e, com a evolução da tecnologia e do tratamento oncológico, há aumento global na sobrevivência dos pacientes. Paralelamente, o aumento no número de pacientes com MO é tendência preocupante. Estima-se que, em 2008, nos Estados Unidos, a prevalência de MO chegou a 280.000 pacientes acometidos e as neoplasias de mama, próstata e pulmão foram responsáveis por 68% desses casos.¹¹

O presente estudo é composto por 141 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para MO. A média de idade foi de 61,5 anos (25-89), com predominância de mulheres, 64,5% (n=91). Estudo nacional, mostrou o acometimento preponderante em mulheres acima da 4ª década de vida.² Em outra publicação, foram analisadas 2 amostras populacionais e ambas apresentaram maior prevalência de mulheres.¹¹

Hernández¹² realizou estudo epidemiológico que avaliou 382.733 pacientes com tumores sólidos primários. A incidência de MO foi de 6,9% (n=26.250). A média de idade foi de 64 anos e os tumores mais prevalentes foram de mama, próstata e pulmão. Os pacientes com câncer de próstata eram os mais suscetíveis para a ocorrência de MO, seguidos pelos com câncer de pulmão e mama.¹² Em outro estudo, 85.296 pacientes com MO foram avaliados e a prevalência foi de 64,2% nos tumores de mama, 59,89% no câncer de próstata, 52,85% no carcinoma nasofaríngeo, 35,82% no câncer de pulmão e 35,10% no câncer renal.¹³ Semelhante a literatura, esta pesquisa indicou que as MOs originadas dos tumores de mama, próstata e pulmão eram as mais comuns e representavam 66% das doenças metastáticas nos ossos.

Park et al.¹⁴, avaliaram 171 pacientes com MO; destes, 58 apresentaram lesões no esqueleto apendicular; 42 lesões no fêmur; 73,8% no fêmur proximal; 12 no úmero; 58,3% na região proximal, e 4 com lesão na tíbia proximal.¹⁴ Nesta análise, a localização das MOs seguiu o padrão da literatura. O osso mais acometido foi o fêmur com 112 casos, 88% (n=99) na região proximal, seguido pelo úmero com 21 casos, 52% (n=11) na região proximal. Apenas 3 casos de metástases de extremidades, 2 no rádio e 1 na diáfise da tíbia. Esse padrão de disseminação metastática para os ossos reflete a distribuição anatômica da medula óssea vermelha, tecido altamente vascularizado, contendo células-tronco hematopoiéticas e microambiente ativo que facilita a implantação de células tumorais e promove o crescimento celular.¹⁰

Em trabalho nacional, Teixeira et al.¹ avaliaram retrospectivamente 64 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de metástases ósseas e foram analisadas as complicações ocorridas no perioperatório e no pós-operatório precoce. Dos 64 pacientes, 17 (26,6%) apresentavam alguma complicação precoce no tratamento. Foram observadas 10 (15,6%) dos pacientes complicações clínicas, e 4 (6,3%) e 3 casos apresentaram tanto complicações clínicas quanto cirúrgicas.¹ Park et al.¹⁴, tiveram 8,6% de infecções superficiais de pele em 58 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico com endopróteses e 12,6% de luxações em 31 pacientes à endoprótese de fêmur proximal (quadril). Não houve falhas de implante.¹⁴

Devido ao prognóstico e à condição clínica frágil da maioria dos pacientes

com doença óssea metastática, as complicações pós-operatórias e o longo período de reabilitação devem ser minimizados e considerados durante a tomada de decisão cirúrgica. Cerca de 60% dos pacientes submetidos à cirurgia para MO apresentam outras comorbidades clínicas, especialmente distúrbios cardiovasculares, respiratórios e metabólicos.⁵ Bindels¹⁵ encontraram que os seguintes fatores estavam associados às complicações pós-operatórias precoces: tumores de crescimento rápido,¹⁰ presença de múltiplas metástases ósseas, fratura patológica, operação nos membros inferiores, hipoalbuminemia, hiponatremia e leucocitose.¹⁵ Nesta pesquisa, foi avaliada a presença de diabetes e radioterapia prévia como fatores de risco para complicações cirúrgicas; no entanto, não houve associação positiva com as complicações pós-operatórias.

A anemia tem influência adversa na sobrevida de pacientes com câncer, independentemente do tipo de tumor primário.¹⁶ Apesar disso, neste estudo não houve associação positiva entre os níveis de hemoglobina e as complicações pós-operatórias. Em relação à contagem de leucócitos, a leucocitose é associada com infecções ou processos inflamatórios. Não foi correlacionado o número absoluto de leucócitos com as complicações. Entretanto, identificou-se associação positiva entre o aumento dos neutrófilos e o risco de complicação pós-operatória. A cada 100 unidades a mais de neutrófilos há aumento de 1% na chance de ter complicação pós-operatória.

Em alguns tipos de tumor, as condições inflamatórias existem antes da malignização, enquanto em outros, o desenvolvimento tumoral induz a resposta inflamatória, que por sua vez acarreta mais crescimento e proliferação tumoral. O papel dos neutrófilos permanece assunto controverso. Por um lado, eles desempenham papel crucial na resposta imune - ao reconhecer e matar microrganismos invasores através de mecanismos citotóxicos - e por outro, acredita-se que eles inibem a resposta imune ao suprimir células imunológicas citolíticas, como os linfócitos, e promovem o crescimento tumoral ao liberar fatores promotores de crescimento. Outra característica do microambiente tumoral é a presença de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Nesse contexto, as plaquetas parecem contribuir com o processo de malignização com a produção de citocinas inflamatórias, quimiocinas e promovendo a angiogênese tumoral.^{6,17}

A taxa de sobrevida global em 1 ano foi de 34,7% (n=49) e a mediana da sobrevida de 5 meses. Nos pacientes com NLR ≥ 2 ($p < 0.001$), a sobrevida diminuiu de 92,3% para 62,5% em 3 meses, de 69,2% para 41,4% em 6 e de 61,5% para 31,3% em 12 meses. Embora os mecanismos complexos entre o câncer e os fatores inflamatórios circulantes ainda precisem ser desvendados, numerosos estudos têm mostrado que o NLR elevado está associado à sobrevida adversa em vários tipos de câncer, como gástrico, colorretal, pulmonar, mamário, endometrial e mieloma múltiplo.⁶ Metanálise de 40.559 pacientes com tumores sólidos malignos descobriu que NLR elevado, acima de 4, estava associado com pior sobrevida global.¹⁷

Zhou et al.¹⁸ selecionaram aleatoriamente 497 pacientes diagnosticados com MOs de diferentes tipos de carcinoma, dos quais 225 foram tratados cirurgicamente, e determinaram as implicações prognósticas do NLR em pacientes com MO. Eles dicotomizaram o NLR em grupos de $\leq 3,0$ e $> 3,0$. Os autores descobriram que NLR alto estava associado a prognóstico ruim, especialmente nos pacientes cirúrgicos.¹⁹

No presente estudo, os pacientes com PLR ≥ 209 apresentaram sobrevida

menor a partir do 3º mês de pós-operatório. A diminuição da taxa de sobrevida foi de 69% para 59,3% no 3º mês, de 49,4% para 35,2% no 6º mês e de 40,2% para 25,9% com 1 ano. Em outro trabalho, foi identificado que o PLR é fator prognóstico independente em pacientes com MO. O valor de corte para ele foi de 408, superando os valores descritos em outros estudos.^{20,21}

É importante reconhecer que este estudo possui diversas limitações. Foi utilizada abordagem estatística para definir o valor de corte ideal para o NLR e para o PLR. Este é método fundamentado em dados, não em hipóteses. Devido à natureza retrospectiva, não foram estabelecidos critérios uniformes para a determinação do tratamento ou da operação realizada. Pacientes que não receberam intervenção cirúrgica, os portadores de MO no esqueleto axial e aqueles com mieloma múltiplo foram excluídos. Portanto, estas conclusões podem ser aplicáveis somente aos pacientes que apresentam MO em ossos longos e que são candidatos a procedimento cirúrgico.

CONCLUSÃO

Neste estudo, não foi verificada associação positiva entre o NLR e o PLR com as taxas de complicações pós-operatórias. Contudo, em relação à sobrevida, houve forte correlação entre o aumento do NLR e do PLR e a diminuição na expectativa de vida dos pacientes, a partir do 3º mês de pós-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira LEM, Miranda RH, Ghedini DF, Aguilar RB, Novais ENN, Silva GM de A, et al. Complicações precoces no tratamento ortopédico das metástases ósseas. *Rev Bras Ortop.* 2009;44(6):519-23. Doi: 10.1590/S0102-36162009000600011
2. Meohas W, Probstner D, Vasconcellos RAT, Lopes AC de S, Rezende JFN, Fiod NJ. Metástase óssea: Revisão da Literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2005;51(1):43-7. Doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2005v51n1.1996
3. Macedo F, Ladeira K, Pinho K, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone Metastases: An Overview. *2017;11(1):321.* Doi: 10.4081/oncol.2017.321
4. Tseng TE, Lee CC, Yen HK, Groot OQ, Hou CH, Lin SY, et al. International Validation of the SORG Machine-learning Algorithm for Predicting the Survival of Patients with Extremity Metastases Undergoing Surgical Treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2022;480(2):367-78. Doi: 10.1097/CORR.0000000000001969
5. Bibbo C, Patel DV, Benevenia J. Perioperative considerations in patients with metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am.* 2000;31(4):577-95. Doi: 10.1016/s0030-5898(05)70177-2
6. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ open.* 2015;5(4):e006404. Doi: 10.1136/bmjopen-2014-006404
7. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(7):1204-12. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
8. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Györfy b, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PLoS One.* 2012;7(12):e51862. Doi: 10.1371/journal.pone.0051862
9. de Sá ACMGN, Bacal NS, Gomes CS, da Silva TMR, Gonçalves RPF, Malta DC. Blood count reference intervals for the Brazilian adult population: National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2023;26(Supl 1):4-11. Doi: 10.1590/1980-549720230004.supl.1
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. Doi: 10.3322/caac.21492
11. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, Blaes AH, Cetin K, Chia VM, et al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clínica Epidemiol.* 2012;4:87-93. Doi: 10.2147/CLEP.S28339
12. Hernández RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *Câncer BMC.*

- 2018;18:1-11. Doi: 10.1186/s12885-017-3922-0
13. Zhang J, Cai D, Hong S. Prevalence and prognosis of bone metastases in common solid cancers at initial diagnosis: a population-based study. *BMJ open*. 2023;13(10):e060737. Doi: 0.1136/bmjopen-2022-069908
 14. Park DH, Jaiswal PK, Al-Hakim W, Aston WJS, Pollock RC, Skinner Já, et al. The use of massive endoprostheses for the treatment of bone metastases. *Sarcoma*. 2007;2007:62151. Doi: 10.1155/2007/62151
 15. Bindels BJJ, Thio QCBS, Raskin KA, Ferrone ML, Calderón SAL, Schwab JH, et al. Thirty-day Postoperative Complications After Surgery For Metastatic Long Bone Disease Are Associated With Higher Mortality at 1 Year. *Clin Orthop Relat Res*. 2020;478(2):306-18. Doi: 10.1097/CORR.0000000000001036
 16. Watine J, Bouarioua N. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with câncer. *Câncer*. 2002;94(10):2793-6. Doi: 10.1002/cncr.10523
 17. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. Doi: 10.1093/jnci/dju124
 18. Zhou X, Sun X, Zhao W, Fang X, Wang X. Prognostic significance of peripheral blood absolute lymphocyte count and derived neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4243-54. Doi: 10.2147/CMAR.S193397
 19. Whang S, Zhang Z, Fang F, Gao X, Sun W, Liu H. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis. *Oncol Lett*. 2011;2(4):735-40. Doi: 10.3892/ol.2011.304
 20. Thio QCBS, Goudriaan WA, Janssen SJ, Pereira NRP, Sciubba DM, Rosovksy RP, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with bone metastases. *Br J Câncer*. 2018;119(6):737-43. Doi: 10.1038/s41416-018-0231-6
 21. Teixeira MS, Ribas CAPM, Franck CL, Tabushi FI, Teixeira AVR, Mello GJP, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) be prognostic indicators for operative complications and survival in bone metastases? *SciELO Preprints*. 2024. Doi: 10.1590/SciELOPreprints.8885

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.