

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA**

Associação entre a histologia do câncer de pulmão e o desenvolvimento de metástase óssea:
uma revisão sistemática e meta-análise

Association of lung cancer histology with developing bone metastasis: a systematic review
and meta-analysis

ANA CAROLINA CRUZ CLEMENTE CAETANO

RIO DE JANEIRO
2024

ASSOCIAÇÃO ENTRE A HISTOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO E O
DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASE ÓSSEA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

ANA CAROLINA CRUZ CLEMENTE CAETANO

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em
Ortopedia Traumatologia, da Universidade
Federal do Rio de Janeiro, como parte dos
requisitos necessários à obtenção do título de
especialista em Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Dr. Marcelo Bragança dos Reis Oliveira

RIO DE JANEIRO
2024

Sumário

Resumo.....	4
Abstract.....	5
1. Introdução	6
2. Materiais e Métodos.....	7
2.1. Estratégia de busca.....	7
2.2. Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos.....	7
2.3 Extração dos dados e avaliação da qualidade.....	8
2.4 Classificação histológica	9
2.5 Síntese de dados e análise estatística	9
3. Resultados.....	10
3.1 Seleção e características do estudo	10
3.2 Desfecho primário	13
3.2.1 Frequência de metástase óssea em pacientes com câncer de pulmão	13
3.3 Desfecho secundário.....	15
3.2.2 Risco agregado de metástase óssea de acordo com a histologia do câncer de pulmão.....	15
4. Discussão.....	15
5. Conclusão.....	19
6. Informações Financeiras	19
7. Referências Bibliográficas.....	20

Resumo

Objetivo: Comparar a frequência e o risco de desenvolvimento de metástase óssea entre os subtipos histológicos do carcinoma pulmonar.

Métodos: Foi realizada uma Revisão Sistemática e Meta-Análise com busca no PubMed/MEDLINE envolvendo pacientes com metástase óssea secundária ao câncer de pulmão. O desfecho primário foi a frequência de metástase óssea e o secundário a *odds ratio* (OR) agregada, com intervalo de confiança de 95% (IC95%), para determinar o risco de metástase óssea de acordo com a histologia do tumor primário, tendo como referência o carcinoma escamoso. A avaliação da qualidade e do risco de viés nos estudos foi realizada utilizando a Escala Newcastle-Ottawa (NOS).

Resultados: A partir dos 164 registros identificados na busca inicial, nove foram considerados elegíveis para a síntese quantitativa. A taxa global de metástase óssea no câncer de pulmão foi de 19%. A do carcinoma de pequenas células foi de 24%, sendo mais elevada que os demais subtipos histológicos. Quanto ao risco de metástase, o adenocarcinoma apresentou OR=1,97 e IC95%=1,75-2,22, o carcinoma de grandes células OR=1,66 e IC95%=1,51-1,83, o carcinoma não pequenas células não especificado OR=2,30 e IC95%=1,76-3,03 e o carcinoma de pequenas células OR=2,21 e IC95%=1,61-3,04, todos apresentando risco superior ao carcinoma escamoso, com significância estatística.

Conclusão: O carcinoma pulmonar de pequenas células apresentou taxa de metástase óssea mais elevada que os demais subtipos histológicos. O adenocarcinoma, o carcinoma de grandes células, o carcinoma não pequenas células não especificado e o carcinoma de pequenas células apresentaram maior risco de metástase óssea do que o carcinoma escamoso.

Palavras-chave: câncer de pulmão, metástase óssea, histologia.

Abstract

Objective: To compare the frequency and risk of developing bone metastasis among histological subtypes of lung carcinoma.

Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis were conducted with searches in PubMed/MEDLINE involving patients with bone metastasis secondary to lung cancer. The primary outcome was the frequency of bone metastasis, and the secondary was the pooled odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI95%), to determine the risk of bone metastasis, according to the histology of the primary tumor, referencing non-small cell lung carcinoma. The quality assessment and risk of bias in the studies were performed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Results: From 164 records identified in the initial search, nine were considered eligible for quantitative synthesis. The overall rate of bone metastasis among lung cancer patients was 24%, according to the histological subtypes. Regarding the risk of metastasis, adenocarcinoma presented OR = 1.97 and CI95% = 1.75–2.22, large-cell carcinoma OR = 1.66 and CI95% = 1.51–1.83, unspecified non-small cell carcinoma OR = 2.30 and CI95% = 1.76–3.03, and small-cell carcinoma OR = 2.21 and CI95% = 1.61–3.04, all showing a higher risk than squamous cell carcinoma with statistical significance.

Conclusion: Small-cell lung carcinoma showed a higher bone metastasis rate than other histological subtypes. Adenocarcinoma, large-cell carcinoma, unspecified non-small cell carcinoma, and small-cell carcinoma presented a higher risk of bone metastasis than squamous cell carcinoma.

Key words: lung cancer, tumoral metastasis, histology

1. Introdução

O câncer de pulmão é a mais frequente causa mundial de mortalidade por neoplasias e uma das três malignidades mais prevalentes, superada somente pela da próstata, no homem, e da mama, na mulher.¹ São estimados para o Brasil, em 2025, 32 mil novos casos de câncer de pulmão.² Estes números são determinados a partir de uma estimativa de risco de 19 casos novos a cada 100 mil homens e 10 para cada 100 mil mulheres.³

Apesar dos investimentos crescentes em pesquisa de novos tratamentos baseados em terapia-alvo molecular, a mortalidade decorrente desta neoplasia maligna ainda permanece elevada e o percentual de cura em torno dos 15%, não havendo consenso quanto a diretrizes para uma abordagem diagnóstica verdadeiramente precoce.⁴ Na história natural da doença, a evolução agressiva é frequente, assim como a disseminação à distância resultando em elevada letalidade.⁵ Neste contexto, o tecido ósseo é um dos sítios mais frequentes de metástase, impactando negativamente na qualidade de vida e no prognóstico destes pacientes.⁶⁻⁸

Aproximadamente 30% dos pacientes com câncer de pulmão desenvolvem metástase óssea, sendo bem estabelecido que o adenocarcinoma é o subtipo histológico mais frequente de câncer de pulmão.⁸⁻¹¹ No entanto, existem poucos estudos avaliando o efeito da histologia do carcinoma pulmonar na frequência e nas características das metástases ósseas. A maioria das publicações informam a frequência das metástases e dos subtipos histológicos usando diferentes abordagens para atingir outros objetivos.¹²⁻¹⁵ Apenas dois estudos apresentam diretamente o risco de desenvolvimento de metástase óssea de acordo com os subtipos histológicos do câncer de pulmão.^{8,11} Além disso, na presente pesquisa, não foi encontrada revisão sistemática publicada sobre a associação entre a histologia e as complicações esqueléticas decorrentes desta malignidade.

Assim, os objetivos deste estudo foram determinar sistematicamente a frequência e comparar o risco de desenvolvimento de metástase óssea entre os subtipos histológicos do carcinoma pulmonar. Como um único estudo pode não ter poder suficiente para fornecer uma conclusão confiável, foi realizada uma revisão sistemática para avaliar o risco de desenvolvimento de metástases ósseas em pacientes com câncer de pulmão com a intenção de aumentar o nível de evidência dos resultados. Essas informações podem ser úteis para corroborar a adoção de protocolos de vigilância precoce baseada em exames de imagem para detecção de eventos esqueléticos e indicar intervenções terapêuticas em grupos de mais alto risco, trazendo como benefício a melhoria da qualidade de vida e o aumento da sobrevida destes pacientes.

2. Materiais e Métodos

O protocolo metodológico empregado nesta revisão sistemática foi registrado e publicado na *International Platform of Registered Systematic Review and Meta-analysis Protocols* (INPLASY) em 02/09/2024, sob o número 202490007 e DOI: 10.37766/inplasy2024.9.0007.^{16,17} O presente estudo foi realizado de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), e a abordagem metodológica seguiu as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Versão 6.1, 2020.

2.1. Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática no PubMed/Medline para identificar artigos potenciais a partir das publicações que analisaram a frequência das metástases ósseas em pacientes com câncer de pulmão, desde o início da base de dados até 03 de setembro de 2024. Os termos de busca incluíram uma combinação de termos MeSH e palavras-chave relacionadas a “câncer de pulmão”, “metástase óssea”, “prevalência” e seus sinônimos, garantindo uma cobertura abrangente dos estudos relevantes. Não foram aplicados filtros para excluir inicialmente qualquer tipo específico de estudo. A estratégia completa de busca é apresentada no Apêndice 1 e os registros resultantes no Apêndice 2. Os artigos resultantes da busca foram selecionados quanto à relevância com base no título e no resumo, com revisão completa dos textos, quando necessário.

2.2. Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos

O processo de revisão foi conduzido por dois autores independentes, de acordo com os critérios de elegibilidade aplicados. Títulos, resumos e textos completos foram avaliados para seleção dos estudos elegíveis à extração de dados e inclusão na meta-análise. Discordância na seleção dos estudos ou no processo de extração de dados seria resolvida por discussão e consenso, consultando os artigos originais ou, se necessário, por um terceiro revisor.

Foram selecionados inicialmente os estudos envolvendo pacientes com metástase óssea secundária ao câncer de pulmão, focando em incidência, fatores de risco e sobrevida que atendiam aos seguintes critérios: pacientes com carcinoma de pulmão e metástase óssea,

avaliação do subtipo histológico segundo a classificação da OMS, desenho de estudo de qualquer tipo, amostra formada por seres humanos e disponibilidade do texto completo.

Foram empregados os seguintes critérios de exclusão: artigos de revisão, meta-análises, publicações com dados incompletos e relatos de casos.

A etapa final da determinação da elegibilidade, segundo este protocolo, foi o estudo informar a frequência do subtipo histológico do carcinoma pulmonar nos grupos de pacientes que desenvolveram e nos que não desenvolveram metástase óssea. Esse critério foi aplicado para assegurar a inclusão de estudos contendo os dados brutos necessários para a comparação do risco de disseminação óssea entre os subtipos histológicos a partir do cálculo da *odds ratio* agregada.

Como a revisão sistemática foi conduzida exclusivamente usando o PubMed/Medline, não era esperado que artigos duplicados fossem identificados, mas estudos contendo duplicação de dados foram excluídos após a extração, impedindo que seus resultados impactassem duplamente no resultado da meta-análise.

2.3 Extração dos dados e avaliação da qualidade

Dois autores individualmente e de forma independente realizaram a extração dos dados utilizando uma planilha projetada para esta finalidade e testada previamente. As informações extraídas dos estudos elegíveis foram codificadas e agrupadas em quatro categorias: (1) descritores gerais dos estudos (sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, periódico, país e tipo de estudo); (2) descrição da população geral de pacientes com câncer de pulmão (idade, gênero, tamanho da amostra, histologia, estadiamento¹⁸, *performance status*¹⁹, frequência de metástases ósseas, sobrevida); (3) descrição do grupo de pacientes que desenvolveu metástase óssea (idade, gênero, tamanho da amostra, histologia, estadiamento, *performance status* e sobrevida); 4) descrição do grupo de pacientes que não desenvolveu metástase óssea (idade, gênero, tamanho da amostra, histologia, estadiamento, *performance status* e sobrevida);

A avaliação da qualidade e do risco de viés nos estudos incluídos foi realizada utilizando a Escala Newcastle-Ottawa (NOS).²⁰ Cada estudo recebeu uma pontuação com base nesse critério, permitindo determinar o risco geral de viés dos estudos individuais.

2.4 Classificação histológica

A neoplasia maligna pulmonar incluída neste estudo foi o carcinoma pulmonar classificado, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, nos subtipos histológicos adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de grandes células, carcinoma não pequenas células não especificado e carcinoma de pequenas células.²¹

2.5 Síntese de dados e análise estatística

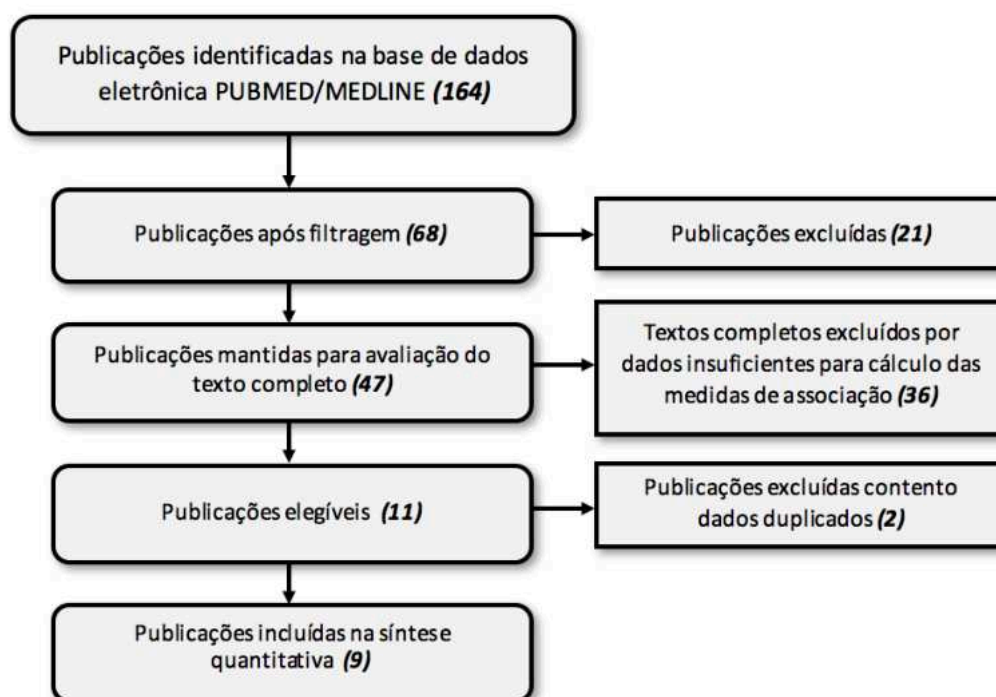
Nesta revisão sistemática, foi conduzida uma síntese abrangente das evidências disponíveis sobre a influência da histologia na frequência da metástase óssea secundária ao carcinoma pulmonar, incluindo a análise descritiva e a meta-análise quantitativa. A síntese dos dados envolveu uma abordagem narrativa, descrevendo sistematicamente as características dos estudos, metodologias e achados dos estudos incluídos. Para a investigação da frequência do evento de interesse, foi calculada a taxa global de metástase óssea e para os diferentes subtipos histológicos com ICs de 95%. O cálculo da *odds ratio* agregada (*pooled ORs*) foi utilizado para comparar o risco de desenvolvimento de metástase óssea nos diferentes subtipos histológicos do carcinoma pulmonar, tomando o carcinoma escamoso como referência ($OR = 1$). Foram utilizados modelos de efeitos aleatórios para calcular as ORs agregadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), para incorporar a variabilidade entre os estudos e considerar a heterogeneidade entre as estimativas dos efeitos. Os dados utilizados para o cálculo foram extraídos dos estudos que apresentavam a frequência de metástase óssea de acordo com o subtipo histológico nos grupos de pacientes com carcinoma pulmonar que desenvolveram e não desenvolveram metástase óssea. Além disso, apresentavam as proporções dos subtipos histológicos nos dois grupos. As meta-análises e os forest plot foram realizados no software R versão 4.0.1 (R Project for Statistical Computing, RRID), utilizando o pacote metafor para os desfechos de interesse que apresentaram pelo menos dois estudos e/ou combinações de grupos. O teste Q de Cochran (teste qui-quadrado; χ^2) e a métrica I² foram usados para testar a heterogeneidade dos resultados combinados. I² menor do que 25% indicava ausência de heterogeneidade; I² entre 25% e 50%, heterogeneidade moderada; I² entre 50% e 75%, heterogeneidade média; e I² maior do que 75%, heterogeneidade extrema. Foi usado um modelo de efeitos fixos (método de Mantel–Haenszel) para estudos com I² < 50% e $p < 0.05$ nesta meta-análise. Para estudos com I² > 50%, foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. Os resultados com p -valor < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

3. Resultados

3.1 Seleção e características do estudo

Foram obtidos 164 registros de estudos únicos na base de dados eletrônica PubMed/Medline, permanecendo 68 após a filtragem. Após a triagem de títulos e resumos, 47 citações contendo casuística de pacientes portadores de metástase óssea de carcinoma pulmonar foram mantidas para avaliação do texto completo. Em seguida, 11 estudos foram considerados elegíveis para a meta-análise, por fornecerem a frequência dos subtipos histológicos nos grupos de pacientes que desenvolveram e que não desenvolveram metástases ósseas.^{8,10,11,22-29} Antecedendo a análise quantitativa, foram identificados três artigos abordando diferentes aspectos das metástases ósseas no carcinoma pulmonar, que por terem utilizado a mesma casuística compartilham os mesmos dados referentes à histologia.^{8,10,11} Desta forma, os dois estudos mais recentes foram excluídos^{10,11}, permanecendo a primeira publicação.⁸ Os resultados da busca e o processo de seleção dos estudos estão resumidos na Figura 1.

Figura 1 Resultado da busca e processo de seleção.



Todos os estudos que permaneceram na síntese quantitativa foram retrospectivos e receberam sete ou oito estrelas na NOS. A prevalência de metástase óssea nestes estudos variou de 11,8% a 28,2%, sendo suas características apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 Características dos estudos incluídos.

Autor	Ano	País	Periódico	Número total de pacientes	Média de idade	Gênero		Metástase óssea (%)	NOS
						Homens	Mulheres		
Hu ²³	2022	China	EPMA J	203.942	-	105.169	98.773	18,4	7
Liu ²⁴	2021	China	J Int Med Res	18.187	-	8.943	9.244	22,1	7
Oliveira ⁸	2016	Brasil	Lung cancer	407	63,4	250	157	28,2	8
Sathiakumar ²⁵	2013	USA	Lung India	126.123	75,0	67.129	58.904	19,0	8
Silva ²⁶	2019	Brasil	Asian Pac J Cancer Prev	1.025	63,4	636	389	13,3	8
Song ²⁷	2019	China	J Cancer Res Clin Oncol	63.505	68,1	33.508	29.997	11,8	7
Wang ²²	2019	China	J Bone Oncology	34.585	-	18.416	16.169	25,8	7
Zhang ²⁸	2019	China	BMC Cancer	125.662	-	67.216	58.436	20,4	8
Zheng ²⁹	2019	China	Transl Lung Cancer Res	96.107	-	48.975	47.132	14,1	8

Adeno= Adenocarcinoma, Esc= Carcinoma Escamoso, Peq cel= Carcinoma de pequenas células, CNPC/NE= Carcinoma não pequenas células não especificado, Gde cel= Carcinoma de grandes células

A histologia do carcinoma pulmonar extraída dos artigos incluídos na síntese quantitativa é apresentada na tabela 2 e a comparação entre a frequência dos tipos histológicos nos grupos de pacientes que apresentaram e que não apresentaram metástases óssea é apresentada na tabela 3.

Tabela 2 Frequência do subtipo do carcinoma pulmonar nos estudos incluídos.

Autor	Grupo de pacientes com câncer de pulmão										
	N	Histologia									
		Adeno.		Esc.		Gde. Cel.		CNPC/NE		Peq. Cel.	
(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Hu ²³	203.942	99.2 28	48,6	48.68 1	23,9	-	-	11.15 6	5,4	24.85 7	12,1
Liu ²⁴	18.187	-	-	-	-	-	-	-	-	18.18 7	100
Oliveira ⁸	407	190	46,7	102	25,1	11	2,7	56	13,7	48	11,8
Sathiakumar ²⁵	126.123	-	-	-	-	-	-	-	-	13.85 7	11,0
Silva ²⁶	1.025	526	51,4	472	46,0	27	2,6	-	-	-	-
Song ²⁷	63.505	38.4 93	60,6	23.14 8	36,5	-	-	-	-	-	-
Wang ²²	34.585	14.3 79	41,6	4.152	12,0	590	1,7	-	-	6.988	20,2
Zhang ²⁸	125.662	54.9 57	43,7	27.43 5	21,8	2.308	1,8	22.15 7	17,6	18.79 5	15,0
Zheng ²⁹	96.107	38.7 30	40,3	28.08 4	29,2	-	-	4.773	4,9	5.319	5,5

Adeno= Adenocarcinoma, Esc= Carcinoma Escamoso, Peq cel= Carcinoma de pequenas células, CNPC/NE= Carcinoma não pequenas células não especificado, Gde cel= Carcinoma de grandes células

Tabela 3 Frequência do subtipo do carcinoma pulmonar nos grupos de pacientes que apresentaram e não apresentaram metástases ósseas nos estudos incluídos.

Autor	Grupo de pacientes com câncer de pulmão sem metástase óssea										Grupo de pacientes com câncer de pulmão com metástase óssea											
	N	Histologia										N	Histologia									
		Adeno.		Esc.		Gde. Cel.		CNPC/NE		Peq. Cel.			Adeno.		Esc.		Gde. Cel.		CNPC/NE		Peq. Cel.	
(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	
Hu ²³	166.217	78.784	47,3	43.450	26,1	-	-	8.479	5,1	18.914	11,3	37.725	20.444	54,1	5.231	13,8	-	-	2.677	7,0	5.943	15,7
Liu ²⁴	14.173	-	-	-	-	-	-	-	-	14.173	100	4.014	-	-	-	-	-	-	-	-	4.014	100
Oliveira ⁸	292	123	42,1	87	29,8	9	3,1	40	13,7	33	11,3	115	67	58,3	15	13,0	2	1,8	16	13,9	15	13,0
Sathiakumar ²⁵	101.303	-	-	-	-	-	-	-	-	10.625	10,5	24.820	-	-	-	-	-	-	-	-	3.232	13,0
Silva ²⁶	889	441	49,6	-	-	-	-	-	-	-	-	136	85	62,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Song ²⁷	56.019	33.262	59,4	21.274	38,0	-	-	-	-	-	-	7.486	5.231	69,9	1.874	25,0	-	-	-	-	-	-
Wang ²²	25.631	10.235	39,9	3.319	12,9	424	1,6	-	-	5.520	21,5	8.954	4.144	46,2	833	9,3	166	1,8	-	-	1.768	19,7
Zhang ²⁸	97.246	40.639	41,7	23.571	24,2	1.812	1,8	17.444	17,9	13.780	14,1	25.645	13.110	51,1	3.377	13,1	440	1,7	4.197	16,3	4.521	17,6
Zheng ²⁹	82.566	32.051	38,8	25.386	30,7	-	-	3.687	4,4	4.064	4,9	13.541	6.679	49,3	2.698	19,9	-	-	1.086	8,0	1.255	9,2

Adeno= Adenocarcinoma, Esc= Carcinoma Escamoso, Peq cel= Carcinoma de pequenas células, CNPC/NE= Carcinoma não pequenas células não especificado, Gde cel= Carcinoma de grandes células

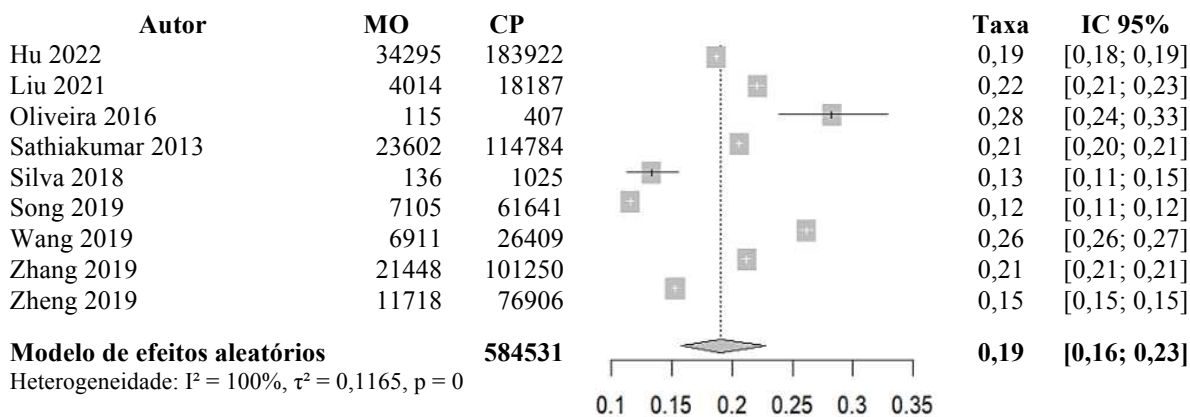
3.2 Desfecho primário

3.2.1 Frequência de metástase óssea em pacientes com câncer de pulmão

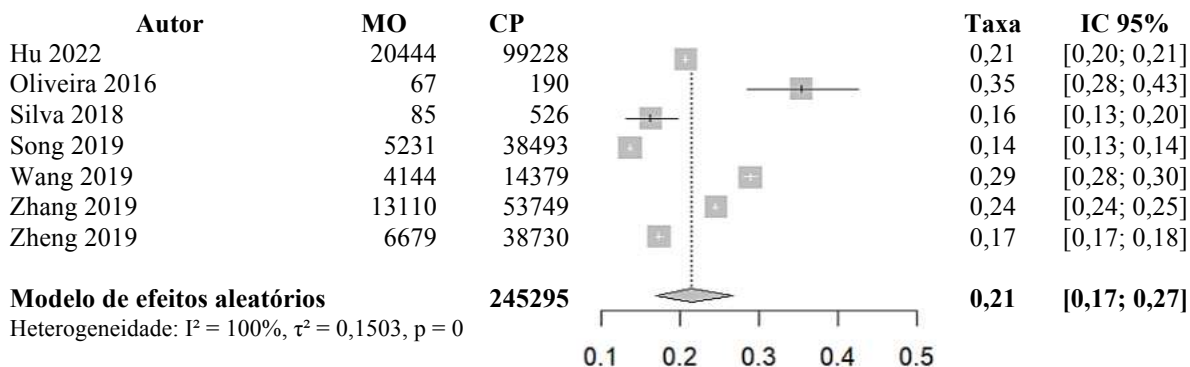
A taxa global de metástase óssea em pacientes com câncer de pulmão foi de 0,19 (19%; IC95%: 0,16-0,23 $I^2=100\%$) (figura 2A). A taxa de metástase óssea de acordo com o subtipo histológico é apresentada nos *forest plot* da figura 2B a 2F e detalhada a seguir: adenocarcinoma 0,21 (21%; IC95%: 0,17-0,27; $I^2=100\%$, $p=0$), carcinoma escamoso 0,12 (12%; IC95%: 0,09-0,15; $I^2=99\%$, $p<0,01$), carcinoma de grandes células 0,23 (23%; IC95%: 0,18-0,29; $I^2=90\%$, $p<0,01$), carcinoma não pequenas células não especificado 0,22 (22%; IC95%: 0,20-0,24; $I^2=97\%$, $p<0,01$), carcinoma de pequenas células 0,24 (24%; IC95%: 0,23-0,24; $I^2=85\%$, $p<0,01$).

Figura 2 Taxa de metástase óssea global (A) e de acordo com os subtipos histológicos do carcinoma pulmonar. Adenocarcinoma (B), carcinoma escamoso (C), carcinoma de grandes células (D), carcinoma não pequenas células não especificado (E), carcinoma de pequenas células (F).

A.



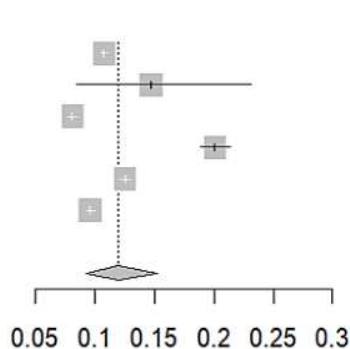
B.



C.

Autor	MO	CP
Hu 2022	5231	48681
Oliveira 2016	15	102
Song 2019	1874	23148
Wang 2019	833	4152
Zhang 2019	3377	26948
Zheng 2019	2698	28084

Modelo de efeitos aleatórios 131115
 Heterogeneidade: $I^2 = 99\%$, $\tau^2 = 0,1165$, $p < 0,01$

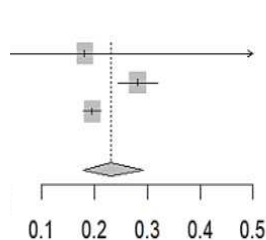


Taxa	IC 95%
0,11	[0,10; 0,11]
0,15	[0,08; 0,23]
0,08	[0,08; 0,08]
0,20	[0,19; 0,21]
0,13	[0,12; 0,13]
0,10	[0,09; 0,10]
0,12	[0,09; 0,15]

D.

Autor	MO	CP
Oliveira 2016	2	11
Wang 2019	166	590
Zhang 2019	440	2252

Modelo de efeitos aleatórios 2853
 Heterogeneidade: $I^2 = 90\%$, $\tau^2 = 0,0487$, $p < 0,01$

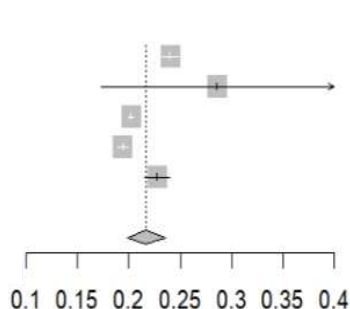


Taxa	IC 95%
0,18	[0,02; 0,52]
0,28	[0,25; 0,32]
0,20	[0,18; 0,21]
0,23	[0,18; 0,29]

E.

Autor	MO	CP
Hu 2022	2677	11156
Oliveira 2016	16	56
Sathiakumar 2013	20370	100927
Zhang 2019	4197	21641
Zheng 2019	1086	4773

Modelo de efeitos aleatórios 138553
 Heterogeneidade: $I^2 = 97\%$, $\tau^2 = 0,0121$, $p < 0,01$

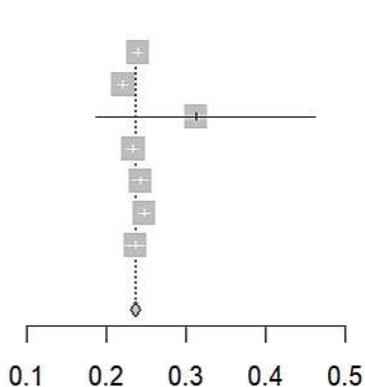


Taxa	IC 95%
0,24	[0,23; 0,25]
0,29	[0,17; 0,42]
0,20	[0,20; 0,20]
0,19	[0,19; 0,20]
0,23	[0,22; 0,24]
0,22	[0,20; 0,24]

F.

Autor	MO	CP
Hu 2022	5943	24857
Liu 2021	4014	18187
Oliveira 2016	15	48
Sathiakumar 2013	3232	13857
Wang 2019	1768	7288
Zhang 2019	4521	18301
Zheng 2019	1255	5319

Modelo de efeitos aleatórios 87857
 Heterogeneidade: $I^2 = 85\%$, $\tau^2 = 0,002$, $p < 0,01$



Taxa	IC 95%
0,24	[0,23; 0,24]
0,22	[0,21; 0,23]
0,31	[0,19; 0,46]
0,23	[0,23; 0,24]
0,24	[0,23; 0,25]
0,25	[0,24; 0,25]
0,24	[0,22; 0,25]
0,24	[0,23; 0,24]

MO= Metástase óssea, CP= Carcinoma pulmonar, IC=Intervalo de confiança

3.3 Desfecho secundário

3.2.2 Risco agregado de metástase óssea de acordo com a histologia do câncer de pulmão

Foi utilizado o cálculo do risco agregado com intervalo de confiança de 95%, a partir da síntese quantitativa dos estudos elegíveis, para avaliar a associação entre o subtipo histológico e a ocorrência de metástase óssea, considerando o carcinoma escamoso como referência (Tabela 4). A *odds ratio* foi de 1,97 (IC95% =1,75-2,22) para o adenocarcinoma, 1,66 (IC95% =1,51-1,83) para o carcinoma de grandes células, 2,30 (IC95% =1,76-3,03) para o carcinoma não pequenas células não especificado e 2,21 (IC95% =1,61-3,04) para o carcinoma de pequenas células, quando comparados com a referência empregada nesta meta-análise.

Tabela 4 Risco agregado (*pooled* ORs) de desenvolvimento de metástase, de acordo com a histologia do carcinoma pulmonar (efeitos aleatórios, utilizando o carcinoma escamoso como referência, OR=1)

Subtipos histológicos*	OR	IC 95%	p-valor
Adenocarcinoma	1.97	1.75 – 2.22	<0.001
Gde. Cel.	1.66	1.51 – 1.83	<0.001
CNPC/NE	2.30	1.76 – 3.03	<0.001
Peq. cel.	2.21	1.61 – 3.04	<0.001

*Comparação de subtipos usando carcinoma escamoso como referência (OR = 1,0)

Adeno= Adenocarcinoma, Esc= Carcinoma Escamoso, Peq cel= Carcinoma de pequenas células, CNPC/NE= Carcinoma não pequenas células não especificado, Gde cel= Carcinoma de grandes células

4. Discussão

A presença de metástase óssea determina redução da qualidade de vida e impacto negativo significativo no prognóstico dos pacientes com câncer de pulmão.⁵ Além disso, aumenta o risco de ocorrência de eventos esqueléticos, como fratura patológica, que por sua vez também determina piora da qualidade de vida e redução adicional da sobrevida destes pacientes.¹⁰ Evidências científicas baseadas em poucos estudos retrospectivos de coorte sugerem que a histologia do carcinoma pulmonar esteja relacionada ao risco de desenvolvimento de metástase óssea.^{8,10,26} Adicionalmente, a indicação rotineira de

rastreamento por imagem na detecção das metástases ósseas não é bem estabelecida neste grupo de pacientes. Assim, esta meta-análise foi realizada para determinar com maior precisão a frequência e o risco de metástase óssea.

O osso é um dos mais frequentes sítios de metástase dos carcinomas em geral e o carcinoma metastático é a malignidade óssea mais comumente tratada pelos cirurgiões ortopédicos.⁸ A disseminação óssea neoplásica tem sido considerada frequente no carcinoma pulmonar (20-40%), comparável com a hepática (25-30%) e para o pulmão contralateral (40-50%).^{30,31} Porém, a taxa global de metástase óssea calculada neste estudo foi de 19%, inferior à apresentada por outros estudos previamente publicados. A taxa de metástase óssea calculada nesta meta-análise foi inferior à observada nos estudos que apontam o esqueleto como um dos sítios mais frequentes de metástase secundária ao câncer de pulmão, com frequência ao redor de 30%.^{8,10,11} Todos os estudos elegíveis para esta meta-análise foram classificados quanto ao risco de viés e receberam 7 e 8 estrelas, de acordo com a escala NOS, o que indica qualidade metodológica geralmente boa com baixo a moderado risco de viés. É possível que a baixa frequência de metástases ósseas encontrada neste estudo tenha sido influenciada principalmente pelo critério de elegibilidade adotado para a inclusão dos artigos devido à necessidade metodológica do cálculo das medidas de associação. Há carência na literatura de estudos com metodologia consistente, que apresentem a frequência da histologia nos dois grupos de pacientes com câncer de pulmão, permitindo o tratamento estatístico apropriado e consonante com o objetivo mencionado. Desta forma, tanto o critério empregado e a carência de estudos na literatura limitaram o número de artigos elegíveis para a meta-análise a nove^{8,22,23-29}. Isto pode subestimar a frequência da metástase óssea, mas é metodologicamente necessário, uma vez que o cálculo da *odds ratio* agregada para determinação do risco foi o objetivo principal da pesquisa.

Entre os nove estudos que permaneceram elegíveis para a meta-análise, sete (Hu *et al*²³, Liu *et al*⁷, Sathiakumar *et al*²⁵, Song *et al*²⁷, Wang *et al*²², Zhang *et al*²⁸, Zheng *et al*²⁹) empregaram dados secundários provenientes de uma grande base de dados populacional americana (SEER) amplamente representativa, mas que é passível de subnotificação. Estes estudos populacionais apresentam menor risco de viés de seleção da amostra, apresentando grupo controle e grande casuística. Entretanto, como a frequência do evento de interesse é dependente da qualidade dos dados registrados, é possível ocorrer imprecisão dos dados administrativos usados para identificar a metástase óssea nesta casuística. Estes mesmos

estudos, que são a maioria, abrangem amostras muito maiores que os outros dois^{8,26} de base não populacional, sendo por isso os que mais impactaram proporcionalmente o efeito da análise quantitativa. Um dos artigos de base não populacional publicado por Oliveira *et al*⁸, que avaliou uma coorte retrospectiva de 407 pacientes com câncer de pulmão, foi o que apresentou a maior taxa de metástase óssea (28%) entre os artigos elegíveis, incluindo pacientes com metástase óssea tanto no momento do diagnóstico do câncer de pulmão quanto durante a evolução da doença. Outro fator relacionado à menor frequência de metástase óssea obtida nesta meta-análise é o fato de no estudo de da Silva *et al*²⁶ terem sido excluídos pacientes (n=87) que apresentavam metástase óssea no momento do diagnóstico do tumor primário. No câncer de pulmão, metástase óssea diagnosticada sincronicamente é muito frequente e certamente excluí-las subestima a frequência global. O terceiro fator que pode exercer influência sobre este aspecto é que o método de detecção da metástase óssea influencia a estimativa de sua frequência. Estudos realizados na década de 1990, utilizando cintilografia óssea, reportam incidências inferiores a 20%^{32,33}, enquanto que outros mais recentes, utilizando tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética, mostram frequência entre 20 e 40%.^{8,10,11} No estudo de Sugiura *et al.*, baseado na detecção da metástase óssea por meio de cintilografia óssea e radiografias simples, a prevalência foi menor (10,4%) do que a observada na presente meta-análise.³⁴ Por outro lado, Tsuya *et al.* identificaram 70 pacientes com metástases ósseas detectadas por cintilografia óssea, radiografia e ressonância magnética, correspondendo a 30,4% dos pacientes com câncer de pulmão.³¹

Estes são exemplos de estudos relevantes sobre metástase óssea no câncer de pulmão que têm como amostra de interesse apenas pacientes que apresentaram disseminação óssea e por isso não fornecem a frequência do subtipo histológico nos grupos de pacientes com e sem metástase óssea, critério necessário à inclusão na análise quantitativa deste estudo para cálculo da OR agregada, que não foi contemplado por estas publicações.

A frequência de metástase óssea calculada neste estudo variou de acordo com o subtipo histológico do câncer de pulmão, tendo sido mais frequente no carcinoma de pequenas células (24%) e menos frequente no carcinoma escamoso (12%), ao contrário das publicações que apontam que as metástases ósseas do câncer de pulmão são mais frequentes no adenocarcinoma.^{8,10,11} A histologia do câncer de pulmão tem sido amplamente investigada, porém há poucos estudos que correlacionem diretamente o subtipo histológico com a

frequência da metástase óssea. Os estudos que fazem este tipo de análise apontam o adenocarcinoma como o subtipo histológico de mais alto risco, baseando-se na análise retrospectiva de coortes de pacientes com câncer de pulmão em centros oncológicos de referência.^{8,11,26} Oliveira *et al* foram os primeiros a publicar o maior e menor risco de disseminação óssea no adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas, respectivamente.⁸

Os resultados do presente estudo, apesar de divergentes em relação ao tipo histológico em que a metástase óssea tem sido apresentada como mais frequente (adenocarcinoma), sugerem que o risco de disseminação óssea possa diferir de acordo com a histologia do carcinoma pulmonar. Assim, utilizando a frequência dos subtipos histológicos nos grupos de pacientes que desenvolveram e que não desenvolveram metástase óssea, foi comparado o risco de ocorrência de metástase entre os subtipos histológicos do carcinoma pulmonar utilizando o carcinoma escamoso como referência (OR=1). O cálculo da medida de associação foi realizado utilizando dados primários de frequência obtidos nos artigos, uma vez que apenas o artigo publicado por Oliveira *et al.* fornecia diretamente a medida de associação desejada. Entretanto, como o critério de elegibilidade foi determinado para permitir extração dos dados necessários ao cálculo, o recurso metodológico apropriado implementado na elaboração da pesquisa foi suficiente para permitir esta análise. A ocorrência de metástase óssea foi positivamente associada com significância estatística ao diagnóstico de adenocarcinoma (OR=1,97; 95% IC=1,75-2,22), carcinoma de grandes células (OR=1,66; 95% IC=1,51-1,83), carcinomas não pequenas células não especificado (OR=2,30; 95% IC=1,76-3,03) e para o carcinoma de pequenas células (OR=2,21; 95% IC=1,61-3,04), quando comparados com o carcinoma escamoso. Este último foi escolhido como referência para comparação devido a já ter sido apresentado como o subtipo histológico de menor risco para a ocorrência do evento de interesse.⁸

Estes resultados apontam que em uma escala de risco de desenvolvimento de metástase óssea no câncer de pulmão, o carcinoma escamoso se diferencia dos demais subtipos histológicos que estão sujeitos a risco aumentado e abre a perspectiva de que não apenas o diagnóstico do adenocarcinoma pulmonar determina maior risco de metástase óssea. Dessa forma, maior vigilância também deve ser adotada nos subtipos não escamoso, devendo ser direcionado o desenvolvimento de investigações futuras neste sentido.

Mais um aspecto relevante em relação à histologia do câncer de pulmão é que a maioria

das publicações sobre o comprometimento ósseo não inclui o carcinoma de pequenas células, que foi o subtipo com maior frequência de metástase óssea neste estudo. Assim, este estudo traz como vantagem a inclusão deste subtipo. A frequência elevada de metástase óssea neste subtipo observada nesta meta-análise é compatível com o seu comportamento mais agressivo.³⁵ Estes resultados indicam necessidade de estudos adicionais e maior atenção à frequência de metástase óssea no carcinoma de pequenas células.

Este estudo também apresentou como vantagens a metodologia consistente e um nível de evidência científica elevado. Por outro lado, a principal limitação foi a ausência de estudos prospectivos publicados que avaliassem o risco de desenvolvimento de metástases ósseas, de acordo com a histologia do carcinoma pulmonar, que pudessem ser incluídos na análise quantitativa para fornecer ainda maior nível de evidência científica aos resultados. Apesar de todos os artigos presentes na análise quantitativa terem sido retrospectivos, foram bem classificados na pontuação da escala NOS para avaliação do risco de viés, reduzindo este efeito.

5. Conclusão

O carcinoma pulmonar de pequenas células apresentou uma taxa de metástase óssea mais elevada que os demais subtipos histológicos. O adenocarcinoma, o carcinoma de grandes células, o carcinoma não pequenas células não especificado e o carcinoma de pequenas células apresentaram maior risco de ocorrência de metástase óssea do que o carcinoma escamoso.

6. Informações Financeiras

Este estudo não recebeu qualquer tipo de financiamento ou subsídio de agências públicas, instituições comerciais ou organizações sem fins lucrativos. Todas as atividades relacionadas à concepção, execução, análise e publicação desta revisão sistemática foram conduzidas de forma independente pelos autores, sem apoio financeiro externo.

7. Referências Bibliográficas

- 1) Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
- 2) Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev. Bras. Cancerol.* [Internet]. 6º de fevereiro de 2023 [citado 17º de setembro de 2023];69(1):e-213700.
- 3) Ryan C, Stoltzfus KC, Horn S, Chen H, Louie AV, Lehrer EJ, Trifiletti DM, Fox EJ, Abraham JA, Zaorsky NG. Epidemiology of bone metastases. *Bone*. 2022 May;158:115783. doi: 10.1016/j.bone.2020.115783. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33276151.
- 4) Jiang W, Rixiati Y, Zhao B, Li Y, Tang C, Liu J. Incidence, prevalence, and outcomes of systemic malignancy with bone metastases. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(2):2309499020915989. doi: 10.1177/2309499020915989. PMID: 32634071.
- 5) Gu Y, Zhang J, Zhou Z, et al. Metastasis patterns and prognosis of octogenarians with NSCLC: a population- based study. *Aging Dis* 2020;11:82-92.
- 6) Yang L, Fang F, Chan J, Chen B, Luo W, Zhu Q, Liu D, Li W. Metastatic patterns and prognosis of young lung cancer patients: a population-based study by age. *Ann Transl Med*. 2021 Jul;9(14):1159. doi: 10.21037/atm-21-2849. PMID: 34430600; PMCID: PMC8350622.
- 7) Liu W, Wu J. Lung cancer with bone metastases in the United States: an analysis from the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database. *Clin Exp Metastasis* 2018;35:753-61.
- 8) Oliveira MB, Mello FC, Paschoal ME. The relationship between lung cancer histology and the clinicopathological characteristics of bone metastases. *Lung Cancer*. 2016 Jun;96:19-24. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.03.014. Epub 2016 Mar 26. PMID: 27133744.

9) Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623-1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013. PMID: 31378236.

10) Oliveira MB dos R, Marques B de C, Matos RA, Fontenelle CR da C, Mello FC de Q, Paschoal MEM. PATHOLOGICAL FRACTURES DUE TO BONE METASTASES FROM LUNG CANCER: RISK FACTORS AND SURVIVAL. *Acta ortop bras* [Internet]. 2018Nov;26(6):388–93. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-785220182606201669>

11) Oliveira MBDR, Souza LC, Sampayo EJJ, Carvalho GS, Mello FCQ, Paschoal MEM. The Impact of Lung Carcinoma Histology on the Frequency of Bone Metastases. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2019 Sep;54(5):524-530. doi: 10.1016/j.rbo.2018.02.002. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31736521; PMCID: PMC6855920.

12) Ullah A, Ahmed A, Yasinzai AQK, Lee KT, Khan I, Asif B, Khan I, Tareen B, Kakar K, Andam G, Heneidi S, Khan J, Khan H, Karki NR, Del Rivero J, Karim NA. Demographics and Clinicopathologic Profile of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma with Survival Analysis and Genomic Landscape. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 26;15(9):2469. doi: 10.3390/cancers15092469. PMID: 37173936; PMCID: PMC10177027.

13) Ruiz-Alva SK, Cortes-Cerda R, Mora-Ríos FG, Benítez-Romero A, Isunza-Ramírez A, Mejía-Rohenes LC. Tumores que producen metástasis óseas [Tumors that cause bone metastases]. *Acta Ortop Mex.* 2021 Mar-Apr;35(2):201-205. Spanish. PMID: 34731924.

14) Huang JF, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, Derosa L, Zheng X, Belli A, Zhang XL, Li YM, Wu A. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med.* 2020 Apr;8(7):482. doi: 10.21037/atm.2020.03.55. PMID: 32395526; PMCID: PMC7210217.

15) Li J, Zhu H, Sun L, Xu W, Wang X. Prognostic value of site-specific metastases in lung cancer: A population based study. *J Cancer.* 2019 Jun 2;10(14):3079-3086. doi: 10.7150/jca.30463. PMID: 31289577; PMCID: PMC6603375.

16) Canellas JV, Ritto FG, Rodolico A, et al. The international platform of registered systematic review and meta-analysis protocols (INPLASY) at 3 years: an analysis of 4,658 registered protocols on inplasy.com, platform features, and website statistics. *Front Res Metr Anal* 2023;8:1-6.

17) Oliveira, MBdR; Ramundo, FB; Silva, PDCS; Queiroz, BS; Caetano, ACCC; Fontenelle, CRdC; Umpierre, D; Mello, FCdQ. Association of Lung Cancer Histology with Developing Bone Metastasis: A Systematic Review Protocol. INPLASY protocol 202490007. doi:10.37766/inplasy2024.9.0007

18) American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. AJCC Cancer Staging Manual. 7th. ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 2009.

19) Oken, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, v. 5, n. 6, p. 649-55, 1982.

20) Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25(9):603–5. Epub 2010/07/24. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z> PMID: 20652370.

21) Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243-1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630. PMID: 26291008.

22) Wang B, Chen L, Huang C, Lin J, Pan X, Shao Z, Hu S, Zhang X, Wang X. The homogeneous and heterogeneous risk factors for occurrence and prognosis in lung cancer patients with bone metastasis. *J Bone Oncol*. 2019 Jul 9;17:100251. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100251. PMID: 31372332; PMCID: PMC6661364.

23) Hu X, Huang W, Sun Z, Ye H, Man K, Wang Q, Sun Y, Yan W. Predictive factors, preventive implications, and personalized surgical strategies for bone metastasis from lung cancer: population-based approach with a comprehensive cancer center-based study. *EPMA J.* 2022 Jan 10;13(1):57-75. doi: 10.1007/s13167-022-00270-9. PMID: 35273659; PMCID: PMC8897531.

24) Liu C, Yi J, Jia J. Diagnostic and prognostic nomograms for bone metastasis in small cell lung cancer. *J Int Med Res.* 2021 Oct;49(10):3000605211050735. doi: 10.1177/03000605211050735. PMID: 34693779; PMCID: PMC8551427.

25) Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, Blackburn 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.* 2013 Jan;30(1):20-6. doi: 10.4103/0970-2113.106127. PMID: 23661912; PMCID: PMC3644828.

26) da Silva GT, Bergmann A, Thuler LCS. Incidence and Risk Factors for Bone Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Jan 25;20(1):45-51. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.45. PMID: 30678379; PMCID: PMC6485556.

27) Song Q, Shang J, Zhang C, Zhang L, Wu X. Impact of the homogeneous and heterogeneous risk factors on the incidence and survival outcome of bone metastasis in NSCLC patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Mar;145(3):737-746. doi: 10.1007/s00432-018-02826-7. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30603904.

28) Zhang C, Mao M, Guo X, Cui P, Zhang L, Xu Y, Li L, Han X, Peltzer K, Xiong S, Baklaushev VP, Wang X, Wang G. Nomogram based on homogeneous and heterogeneous associated factors for predicting bone metastases in patients with different histological types of lung cancer. *BMC Cancer.* 2019 Mar 15;19(1):238. doi: 10.1186/s12885-019-5445-3. PMID: 30876473; PMCID: PMC6420732.

29) Zheng XQ, Huang JF, Lin JL, Chen L, Zhou TT, Chen D, Lin DD, Shen JF, Wu AM. Incidence, prognostic factors, and a nomogram of lung cancer with bone metastasis at

initial diagnosis: a population-based study. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 Aug;8(4):367-379. doi: 10.21037/tlcr.2019.08.16. PMID: 31555512; PMCID: PMC6749127.

30) Kuchuk M, Addison CL, Clemons M, Kuchuk I, Wheatley-Price P. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *Journal of Bone Oncology*, v. 2, n. 1, p. 22-9, 2013.

31) Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer*, v. 57, n. 2, p. 229-32, 2007.

32) Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, Iannettoni MD, Whyte RI, Orringer MB. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, v. 62, n. 1, p. 246-50, 1996.

33) Michel F, Soler M, Imhof E, Perruchoud AP. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax*, v.46,n.7,p.469-73,1991.

34) Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; v. 466, n. 3, p. 729-36.

35) Heidemann F, Schmid A, Schimd K, Bruns OT, Riecken K, Jung C, Ittrich H, Wicklein D, Reimer R, Fehse B, Heeren J, Luers G, Schumacher U, Heine M. Selectins mediate small cell lung cancer systemic metastasis. *PLoS One*, v. 9, n. 4, p. e 92327, 2014.