

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

O IMPACTO PROGNÓSTICO DA INVASÃO DA PLEURA VISCERAL POR  
METÁSTASES DE SARCOMA DE TECIDOS MOLES E OSTEOSARCOMAS NOS  
PACIENTES SUBMETIDOS À METASTASECTOMIA PULMONAR

BRUNO MAINERI PINTO

PORTO ALEGRE, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE POS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS  
SERVIÇO DE CIRURGIA TORÁCICA DO TORONTO GENERAL HOSPITAL –  
TORONTO, CANADÁ

O IMPACTO PROGNÓSTICO DA INVASÃO DA PLEURA VISCERAL POR  
METÁSTASES DE SARCOMA DE TECIDOS MOLES E OSTEOSARCOMAS NOS  
PACIENTES SUBMETIDOS À METASTASECTOMIA PULMONAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Guidi Saueressig.

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Cypel.

Porto Alegre, 2023

# FICHA CATALOGRÁFICA

## CIP - Catalogação na Publicação

Pinto, Bruno Maineri  
O IMPACTO PROGNÓSTICO DA INVASÃO DA PLEURA VISCERAL  
POR METÁSTASES DE SARCOMA DE TECIDOS MOLES E  
OSTEOSARCOMAS NOS PACIENTES SUBMETIDOS À  
METASTASECTOMIA PULMONAR / Bruno Maineri Pinto. --  
2023.

43 f.

Orientador: Mauricio Saueressig.

Coorientador: Marcelo Cypel.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2023.

1. Sarcoma. 2. metastases pulmonares. 3. pleura  
visceral. 4. recorrencia pleural. 5. invasao da pleura  
visceral. I. Saueressig, Mauricio, orient. II. Cypel,  
Marcelo, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## DEDICATÓRIA

À minha esposa, Ana Carolina, por toda ajuda e compreensão durante esta trajetória até aqui, sem ela isso não seria possível.

Aos meus filhos, Gabriel e Vitória, por me fazerem lembrar a cada dia que preciso dar meu melhor e ser o melhor exemplo para eles.

Aos meus pais, Darcy e Eliana, palavras não conseguem expressar toda a gratidão que tenho por vocês; obrigado pelo exemplo e incentivo que sempre deram e continuam dando.

Aos meus irmãos, Vítor e Livia, e suas famílias, por sempre estarem do meu lado em todos os momentos.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mauricio Saueressig, por ter sido meu mentor em parte da minha formação profissional e por ter me orientado na elaboração desta dissertação.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Marcelo Cypel, pela oportunidade e parceria de poder desenvolver este projeto em um dos maiores e mais respeitados centros de cirurgia torácica do mundo.

A todos da equipe do *Latner Thoracic Research Laboratories, Toronto – Canada*, por um dos anos mais incríveis da minha vida.

## RESUMO

**Objetivo:** avaliar o impacto da invasão da pleural visceral na sobrevida de pacientes com metástases pulmonares de sarcomas de tecidos moles e osteossarcomas submetidos à metastasectomia pulmonar. **Métodos:** revisamos retrospectivamente 133 casos de metastasectomia pulmonar, devido ao sarcoma de tecidos moles e osteossarcomas, no *Toronto General Hospital*, no Canadá, de janeiro de 2010 a dezembro de 2019. As informações foram coletadas usando como base a primeira metastasectomia pulmonar registrada no prontuário eletrônico do paciente no referido hospital. **Resultados:** ao todo, 133 pacientes foram submetidos à metastasectomia pulmonar por sarcoma de partes moles e osteossarcoma no *Toronto General Hospital*, em Toronto, Canadá. O acompanhamento médio foi de 65 meses. A mediana do intervalo livre de doença foi de 23,4 meses. Para toda a coorte, a sobrevida global em 5 anos foi de 48,9%. A invasão da pleura visceral foi observada em 61 pacientes (46%). A sobrevida para pacientes com invasão da pleura visceral, em 3 e 5 anos, foi de 49,2% e 41%, respectivamente. Ao todo, 32 (21%) pacientes tiveram recorrência de doença na pleura parietal, sendo que 18 (29%) apresentavam invasão da pleura visceral. A sobrevida em 5 anos para pacientes com recorrência de doença em pleura parietal foi de 22,6% ( $P < 0,001$ ). A invasão da pleura visceral foi associada a um pior prognóstico (OR=1,89; IC 95%, 1,07 - 3,35;  $P = 0,027$ ), bem como o intervalo livre de doença  $\geq 24$  meses foi relacionado a um melhor prognóstico (OR=0,175; IC 95%, 0,08 – 0,35;  $P < 0,0001$ ). **Conclusão:** a invasão pleural visceral foi considerada um fator preditor significativo de morte em 3 anos em pacientes com metástases pulmonares de sarcoma. A invasão da pleura visceral foi associada a uma pior sobrevida, porém, não foi relacionada à recorrência de doença na pleura parietal. Dada a heterogeneidade e complexidade desses tumores associados à doença em estágio avançado, novos estudos são necessários para melhor entender o real impacto desses achados.

**Palavras-chave:** sarcoma de tecidos moles, osteossarcoma, metastasectomia pulmonar, metástases, recidiva pleural, invasão pleural visceral.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the overall survival prognostic impact of the visceral pleural invasion in patients with soft tissue sarcomas and osteosarcomas submitted for a sarcoma lung metastasectomy. **Methods:** we retrospectively reviewed 133 cases of sarcoma lung metastasectomy at Toronto General Hospital, Canada, from January 2010 to December 2019. All the variables information was collected using the first lung metastasectomy recorded in the electronic patient records. **Results:** from January 2010 to December 2019, 133 patients underwent lung metastasectomy due to soft tissue sarcoma and osteosarcoma in our institution (Toronto General Hospital, Toronto, Canada). The median follow-up was 65 months. The median disease-free interval was 23.4 months. For the entire cohort, the 5-years overall survival was 48.9%. The visceral pleural invasion was seen in 61 patients (46%). The survival for patients with visceral pleural invasion in 3-year and 5-year were 49.2% and 41% respectively. Parietal pleural recurrence was observed in 32 patients (21%). Of those who developed pleural recurrence, 18 (29%) had visceral pleural invasion. The 5-year survival for those with pleural recurrence was 22.6% ( $P < 0.001$ ). The visceral pleural invasion was related to a worse prognosis in both univariate and multivariable analyzes (OR = 1.89; 95% CI, 1.07 - 3.35;  $P = 0.027$ ) as well the disease-free interval  $\geq 24$  months was associated with a better prognosis (OR = 0.175; 95% CI, 0.08 – 0.35;  $P < 0.0001$ ). **Conclusion:** visceral pleural invasion was found to be a significant predictor of death in 3 years in patients with sarcoma lung metastases. Pleural recurrence was also associated with a worse prognostic factor in this population and no correlation was found between VPI and pleural recurrence. Given the heterogeneity and complexity of these tumours associated with advanced-stage disease, new studies are needed to understand better the real impact of these findings.

**Keywords:** Soft tissue sarcoma, osteosarcoma, pulmonary metastasectomy, metastases, pleural recurrence, visceral pleural invasion.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sobrevida em 3 anos para pacientes com invasão da pleura visceral .....	29
Figura 2 – Sobrevida em 5 anos para paciente com invasão da pleura visceral .....	29



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais .....	25
Tabela 2 – Terapias adicionais utilizadas durante o curso da doença. ....	27
Tabela 3 – Descrição das variáveis usando o modelo de análise generalizada .....	28
Tabela 4 – Análise de preditores de morte em 5 anos usando modelo de regressão de Cox ajustado .....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Alto grau
BG	Baixo grau
CA	Cirurgia aberta
CTVA	Cirurgia torácica vídeo-assistida
CPNPC	Câncer de pulmão não pequenas células
DP	Desvio padrão
IG	Intermediário grau
IIQ	Intervalo interquartil
ILD	Intervalo livre de doença
IPV	Invasão da pleura visceral
MP	Metastasectomia pulmonar
OTS	Osteosarcoma
SBRT	Radioterapia ablativa estereotáxica
SLD	Sobrevida livre de doença
STM	Sarcoma de tecidos moles
TA	Toracotomia aberta
TC	Tomografia computadorizada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>12</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	13
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>4 HIPÓTESE.....</b>	<b>14</b>
<b>5 REFERÊNCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>15</b>
<b>6 MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
6.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
<b>7 RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
7.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS .....	25
7.2 CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES E CIRURGIAS.....	26
7.3 INVASÃO DA PLEURA VISCERAL .....	28
7.4 PREDITORES DE MORTE E SOBREVIDA .....	30
7.5 MARGENS DE RESSECÇÃO, RECORRÊNCIA PLEURAL E RECORRÊNCIA DE DOENÇA SISTÊMICA.....	31
<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>9 CONCLUSÃO.....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Apesar da raridade dos tumores mesenquimais, os sarcomas de tecidos moles (STM) e osteosarcoma (OTS) apresentam alta predileção para desenvolver metástases pulmonares(1,2). Para pacientes que desenvolvem metástases pulmonares sem outros sítios de recorrência, a ressecção cirúrgica de todas as lesões é o tratamento padrão e está associado a uma melhor sobrevida global(3)(4).

Classicamente, os fatores prognósticos associados a bons resultados em metástases pulmonares são: intervalo livre de doença superior a um ano, metástases únicas e ressecção completa das metástases(5). No câncer primário de pulmão, a invasão da pleura visceral está associada a um aumento do estágio na classificação tumor (T), linfonodos (N) e metástases (M) (TNM), e, por consequência, associada a piores desfechos(6, 7). No entanto, esse tema é pouco explorado no contexto das metástases.

Além disso, pacientes com invasão da pleural visceral parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de metástases pleurais, mas essa correlação com metástases pulmonares não está bem definida(8, 9). Diante disso, este trabalho tem como objetivo determinar o impacto prognóstico da invasão da pleura visceral causada por metástases pulmonares de sarcoma e a possível associação com futuras metástases na pleura parietal.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Este estudo busca explorar uma possível associação entre invasão da pleura visceral por metástases pulmonares e o prognóstico de pacientes com sarcoma de tecidos moles e osteosarcomas.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto prognóstico das metástases pulmonares oriundas de sarcoma de tecidos moles ou osteosarcomas com invasão da pleura visceral em relação a sobrevida global.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A fim de atingir o objetivo geral, parte-se dos seguintes objetivos específicos:

- a) avaliar a relação da invasão da pleura visceral pelas metástases e a ocorrência de futuros implantes tumorais na pleura parietal;
- b) avaliar a associação do tipo de cirurgia adotada e o tipo de ressecção empregada com a disseminação de implantes na pleura parietal;
- c) avaliar a associação do tamanho das margens de ressecção com envolvimento da pleura visceral, recorrência tumoral e sobrevida;
- d) analisar a relação do intervalo livre de doença entre pacientes com e sem invasão da pleura visceral;
- e) estudar a relação do tipo histológico e a relação com a invasão da pleura visceral e margens de ressecção;
- f) analisar a sobrevida dos pacientes com implantes na pleura parietal; e
- g) analisar a associação do número de nódulos ressecados, intervalo livre de doença, lateralidade, sexo, idade e localização do tumor primário com risco de morte em 5 anos.

#### **4 HIPÓTESE**

A invasão da pleura visceral por metástases pulmonares por sarcoma de tecidos moles e osteosarcomas está associada a uma pior sobrevida e maior risco de disseminação de implantes tumorais na pleura parietal.

## 5 REFERÊNCIAL TEÓRICO

A ressecção cirúrgica de metástases pulmonares é uma modalidade amplamente aceita e difundida para o tratamento de tumores em estágio avançado, os quais tenham um adequado controle do tumor primário (5). Aproximadamente 20% dos pacientes com diagnóstico recente de osteosarcoma (OTS) de alto grau poderão apresentar metástases, sendo que, desses, mais de 80% poderão ter acometimento pulmonar (10,11). Para aqueles com acometimento pulmonar, 62% dos pacientes terão apenas metástases no pulmão (10). Nos pacientes com tumor primário do tipo sarcoma de tecidos moles (STM), 20-38% irão desenvolver doença sistêmica a qual apresenta uma alta predileção para acometimento pulmonar (12-14). Após o tratamento para o tumor primário, o qual tipicamente inclui ampla ressecção cirúrgica mais radioterapia ou quimioterapia neoadjuvante e, com isso, sendo constatado um adequado controle da doença sistêmica, as metástases pulmonares podem ser tratadas por diferentes métodos, os quais incluem ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência, radioterapia estereotáxica, quimioterapia, imunoterapia e ressecção associada à perfusão pulmonar *in vivo* (IVLP) (15-18).

Todavia, para aqueles pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica ou mesmo radioterapia, o uso de terapia sistêmica, tal qual a quimioterapia, está associada a uma considerável toxicidade e a resultados não animadores (19). O tratamento dos pacientes com OTS que apresentam doença sistêmica limitada ao pulmão é tipicamente baseado no uso de quimioterapia neoadjuvante, seguido de ressecção cirúrgica de todas as lesões (15).

O primeiro relato de uma ressecção cirúrgica de metástases pulmonares, mesmo que de forma não intencional, data do ano de 1882, quando o cirurgião pediátrico de Veneza (Itália), Josef Weinlechner, removeu dois nódulos pulmonares de um paciente durante a ressecção de um sarcoma de parede torácica (20). Desde então, as indicações para metastasectomia pulmonar (MP) ganharam critérios mais claros, dentre os quais: a) pacientes com adequado risco cirúrgico para o procedimento proposto; b) tumor primário controlado ou passível de controle; c) ausência de doença extra torácica ou, se presente, que possa ser tratada adequadamente; d) possibilidade de ressecção de todas as lesões com



margens adequadas; e) manutenção de uma função pulmonar adequada pós-operatória; f) não existência de modalidade de tratamento alternativa com menor morbidade (12, 21, 22).

A associação entre metastasectomia pulmonar e recorrência de doença na pleura parietal não é bem estabelecida. Em resumo, a disseminação de células tumorais para cavidade pleural pode ocorrer por diferentes mecanismos, a saber: a) invasão da pleura visceral pelo tumor; b) invasão direta da pleura parietal pelo tumor; c) disseminação de células tumorais por meio de uma complexa rede venosa sistêmica localizada na coluna dorsal, chamada plexo venoso de Batson; d) disseminação hematogênica (23-26).

De acordo com a literatura, a ocorrência apenas de metástase pleural em pacientes com metástases pulmonares por sarcoma é rara e existem poucos relatos de casos publicados. Segundo o banco de dados anual de autopsias do Japão, entre 1983 a 2002, de um total de 643 pacientes, os quais faleceram devido a metástases por OTS, 78 (12,1%) possuíam metástases pleurais (27). Já em um relato de caso de Mori *et al.*, os autores mostraram 2 casos nos quais houve o surgimento tardio de metástases pleurais na mesma região na qual o tumor estava em contato com a pleura parietal; no entanto, após a ressecção completa das lesões, não houve recorrência (26).

Já em 1993, Kondo *et al.*, em um estudo comparando o uso da citologia no lavado pleural (CLP) antes e depois da ressecção pulmonar para câncer primário de pulmão, mostraram que pacientes com invasão da pleura visceral pelo tumor foram mais propensos a terem resultados positivos na CLP e a desenvolverem futuras metástases pleurais, demonstrando que mesmo as lesões que não estavam na superfície pleural poderiam disseminar células neoplásicas se o tumor estivesse invadindo os linfáticos subpleurais. Isso pode ser explicado pela existência de estomas pleurais que conectam os linfáticos subpleurais com o espaço pleural (28).

Desde a introdução da cirurgia torácica vídeo assistida (CTVA) para tratamento oncológico de tumores primários de pulmão, um amplo debate permanece em relação ao papel da CTVA na ressecção de metástases pulmonares. De um lado, alguns cirurgiões argumentam que o uso da toracotomia aberta (TA) ao invés da CTVA poderia ser usado considerando a possibilidade da palpação bimanual de todo o pulmão e, assim, havendo a possibilidade de encontrar novas metástases não vistas nos exames de imagem prévios à cirurgia. De outro lado, a CTVA apresenta menos trauma cirúrgico, uma melhor qualidade

de vida no primeiro mês do pós-operatório, reduzido número de dias de internação hospitalar, além de menos custos e melhor tolerância à quimioterapia pós-operatória (29, 30) Além disso, alguns pacientes poderão se beneficiar de novas abordagens cirúrgicas, e o uso da CTVA seria útil na preservação da função pulmonar (31).

Em outro estudo, Cerfolio *et al.* (2011) comparou TA com CTVA para ressecção de metastases pulmonares e revelou que 1 em cada 3 pacientes submetidos à TA tiveram nódulos pulmonares ipsilaterais ressecados não vistos na tomografia computadorizada (TC) de tórax prévia a cirurgia (32). Nesse mesmo estudo, pacientes com metástases devido ao sarcoma apresentaram a maior incidência de nódulos malignos encontrada (27%); além disso, lesões localizadas em lobos inferiores, pequenas e toracotomia prévia tiveram uma tendência a ter mais nódulos pulmonares não vistos nos exames de imagem.

Gossot *et al.* mostraram que, em pacientes com até duas metástases pulmonares por causa do sarcoma, o uso da CTVA mostrou-se confiável, não havendo diferença significativa na sobrevida quando comparado com a TA (33). Outros estudos mostraram resultados similares (34, 35). Com a intenção de comparar a incidência de recorrência pleural e sobrevida a longo prazo em pacientes submetidos à lobectomia pulmonar para câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) que apresentavam invasão da pleura visceral, Kim *et al.* mostraram não haver aumento do risco de recorrência pleural quando comparado CTVA e TA (36).

A distância das margens da ressecção nas MP parece ser um fator importante para que não haja recidiva local nessa população. Em um estudo publicado por Chung *et al.*, foi analisada a influência da distância das margens de ressecção em pacientes submetidos à MP em decorrência do câncer colorretal. Dois grupos foram divididos de acordo com a distância da margem de ressecção e a metástase pulmonar (1cm vs. 0,4 cm;  $P < 0,001$ ); os autores concluíram não haver diferença em recorrência pleural em 3 anos entre os grupos (37).

Em outra pesquisa, realizada por um grupo alemão envolvendo 17 pacientes com metástases por câncer colorretal, revelou-se que células tumorais satélites se encontravam a uma distância aproximada de 7,4 mm da metástase pulmonar, o que poderia implicar em um aumento do risco de recorrência local (38). Já no estudo japonês realizado por Shiono *et al.*, também com pacientes com metástases pulmonares oriundas de câncer colorretal, os

resultados mostraram que margens de ressecção  $\geq 1$  cm e uma razão tumor/margem de ressecção  $< 1,7$  cm deveriam ser usadas para diminuir o risco de recorrência local em pacientes submetidos à ressecção em cunha (39).

A invasão da pleura visceral pelo câncer primário de pulmão representa um aumento no estágio TNM e, por conseguinte, um pior prognóstico para os pacientes, a depender do grau de acometimento da pleura e do tamanho da lesão (40). Todavia, essa relação com metástases pulmonares é pouco explorada na literatura.

Com o propósito de avaliar o impacto prognóstico dos padrões de crescimento das metástases intrapulmonares de sarcomas, Welter *et al.* mostraram que os pacientes que tinham envolvimento da pleura visceral ( $P=0,007$ ) e metástases  $> 5$  mm apresentaram um maior risco de recorrência local. Nesse mesmo estudo, pacientes com metástases  $> 35$  mm tiveram uma maior mortalidade ( $P=0,023$ ) em comparação a lesões menores (41). Em outro estudo, publicado por Kawai *et al.*, o qual envolveu 159 pacientes submetidos à MP, no qual foi realizada a CLP previamente à ressecção das lesões, mostrou uma incidência de 4,8% para positividade de células malignas. Um fato interessante foi que entre os pacientes com CLP positiva nesse estudo, 78% apresentaram invasão microscópica da pleura visceral; desses, 56% possuíam recorrência pleural (42).

Um dos mais notáveis estudos sobre metastasectomia publicados até hoje – o Registro Internacional de Metástases Pulmonares – mostrou que se considerarmos todos os tipos de tumor, os pacientes com metástases pulmonares únicas podem alcançar uma sobrevida de 43% em 5 anos, após ressecção cirúrgica, sendo esse um procedimento com baixa mortalidade (1%), seguro e com finalidade de cura (5).

Consoante isso, Kim *et al.* reportaram um impacto estatisticamente significativo na sobrevida geral dos pacientes que apresentaram nódulo único na primeira ressecção cirúrgica quando comparados com dois ou mais nódulos (34). Em outro estudo envolvendo pacientes com metástases pulmonares por osteosarcomas, pacientes que apresentavam de uma a três lesões no momento da primeira MP tiveram um melhor prognóstico comparado aos com mais de três lesões (43). Seguindo com outras pesquisas, usando tecnologia de ressecção cirúrgica por *laser*, um estudo alemão mostrou que pacientes com 5 ou mais metástases apresentaram uma sobrevida mediana pior quando comparada com pacientes com menos lesões (23,7 vs. 77,6 meses,  $P=0,0035$ ) (44).

Relevando o fato de não haver nenhum estudo randomizado comparando pacientes com metástases pulmonares submetidos à ressecção cirúrgica vs. não cirúrgica, uma variedade de estudos demonstra que, se factível, a ressecção cirúrgica de todas as lesões metastáticas pulmonares por STM e OTS está associada a uma melhor sobrevida em 5 anos (11, 45, 46)

Sob esse viés, Aljubran *et al.*, em seus estudos, demonstram uma sobrevida global em 3 anos de 30% em pacientes com metástases devido ao OTS submetidos à MP (43). De maneira similar, outros autores relataram uma sobrevida global em 3 anos de 30-42% naqueles pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar e que tinham com metástases oriundas de STM (13, 14).

Já em uma pesquisa publicada por brasileiros, Sardenberg *et al.* alegam uma sobrevida global estimada em 5 anos de 34,7% para aqueles pacientes submetidos à ressecção cirúrgica e uma maior sobrevida mediana para aqueles submetidos a mais de três ressecções (47). No referido estudo, todas as ressecções foram feitas por toracotomias abertas. Já na publicação do grupo do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York* – nos Estados Unidos, o qual envolveu 803 pacientes, os dados demonstram uma sobrevida global de 33,2 meses para os pacientes que fizeram a MP com intenção terapêutica causadas por STM (48).

Classicamente, intervalo livre de doença (ILD) maior que um ano entre o diagnóstico do tumor primário e o aparecimento da lesão pulmonar está associado a um melhor prognóstico, e alguns estudos suportam essa teoria (49,50). Em um estudo retrospectivo publicado por Weiser *et al.*, o qual incluiu 86 pacientes com STM sujeitos a repetidas MPs, os autores identificaram aqueles com pior prognóstico como tendo mais que 3 nódulos, diâmetro das metástases > 2 cm e tumores de alto grau (51). Consoante isso, outros estudos mostram que a ressecção incompleta, idade e histologia outra do que OTS como sendo preditores negativos (52). Já Pastorino *et al.*, em um estudo envolvendo mais de cinco mil metastasectomias pulmonares, evidenciaram, entre pacientes elegíveis, a ressecção cirúrgica, o ILD < 36 meses e múltiplas metástases como fatores de risco independentes (5).

Em relação ao tipo de ressecção a ser utilizada, a ressecção em cunha parece ser a mais comumente usada na maioria das séries publicadas nos pacientes com lesões pequenas

e/ou periféricas. Isso é corroborado com estudos, como a publicação do *MD Anderson Cancer Center*, no Texas, Estados Unidos, de autoria de Blackmon *et al.* Os dados apresentados pelos autores mostram que entre os 234 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar, 85,4% foram ressecção em cunha (53). No entanto, o uso de ressecções anatômicas, embora seja cada vez mais difundido para o tratamento do câncer primário de pulmão, tem pouca aplicação para o tratamento de metástases pulmonares (54).

Chudgar *et al.* demonstraram que, entre os pacientes que fizeram cirurgia para metástases pulmonares por STM, 78% delas foram realizadas através de ressecção em cunha, além do mais, também mostraram que as ressecções sublobares foram associadas a uma melhor sobrevida quando comparadas à lobectomia ou à pneumonectomia (55). Para as lesões em que se pode haver uma maior dificuldade em obter uma margem adequada (R0), ou em lesões localizadas mais profundamente no parênquima pulmonar, ressecções maiores poderão ser necessárias (segmentectomia, lobectomia, pneumonectomia), no entanto, sempre que possível, a preservação do parênquima pulmonar está indicada, haja vista que alguns pacientes beneficiar-se-ão de novas ressecções em decorrência do surgimento de novas metástases no decorrer do curso da doença (56).

Seguindo com os estudos, em relato publicado por Reza *et al.*, o qual envolveu 118 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar por causa do sarcoma com completa ressecção, apenas 22% dos procedimentos realizados foram ressecções anatômicas (57). A incidência de ressecções anatômicas mostrada no Registro Internacional de Metástases Pulmonares foi de 33% no total, sendo que 9% foram segmentectomias, 21% foram lobectomias e apenas 3% dos pacientes foram submetidos à pneumonectomia (5).

Quanto aos tratamentos não cirúrgicos para esta população, historicamente, estão reservados àqueles com poucas condições clínicas para serem submetidos a um procedimento invasivo ou frente a recusa do paciente ao procedimento cirúrgico, ou os com necessidade de palição de sintomas podem se beneficiar desse tipo de tratamento (58, 59).

O uso da radioterapia ablativa estereotáxica (SBRT) em pacientes com metástases pulmonares mostra-se eficaz em obter um adequado controle local de doença, assim como uma sobrevida global comparável à ressecção cirúrgica, a depender do tipo histológico, tamanho e número das lesões (60).

A título de exemplo, em um estudo retrospectivo envolvendo 82 pacientes, Kanzaki *et al.* compararam pacientes submetidos à MP ou à SBRT para tratamento de metástases pulmonares oriundas de tumores epiteliais. Eximindo o fato de haver uma diferença no número e características dos pacientes em cada modalidade (aqueles que fizeram tratamento com SBRT eram mais velhos (60,6 vs. 67,4 anos,  $P=0,03$ ) e em menor número (59 no grupo da MP vs. 21 para SBRT), a sobrevida global, em 3 anos, foi menor para o grupo submetido à SBRT. No entanto, sem significância estatística (77% e 52%, respectivamente;  $P=0,10$ ). Curiosamente, 4 pacientes do grupo cirúrgico apresentaram disseminação pleural contra nenhum paciente do grupo submetido à SBRT (61).

## 6 MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma análise retrospectiva na qual foram avaliados 133 pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares por sarcoma de tecidos moles e osteosarcomas entre o período de 1º de janeiro de 2010 até 31 de dezembro de 2019, no *Toronto General Hospital* – localizado em Toronto, no Canadá.

Para o estudo, foram considerados pacientes com metástases pulmonares oriundas de sarcomas de tecidos moles ou osteosarcomas, durante o período acima referido; os que realizaram a primeira ressecção para metástase pulmonar em outra instituição foram excluídos. Os dados foram extraídos por meio de prontuário eletrônico dos pacientes.

Para totalidade das variáveis extraídas, no caso de mais de uma metastasectomia pulmonar realizada, as informações referentes à primeira cirurgia foram usadas. Intervalo livre de doença (ILD) foi definido como o período entre o diagnóstico do tumor primário e a data da primeira metastasectomia pulmonar. Sobrevida livre de doença (SLD) foi definido como o período entre a data da primeira metastasectomia pulmonar e a data em que houve recorrência de doença, seja pulmonar, seja outro sítio. O tamanho das metástases pulmonares foi calculado usando os relatórios da patologia e o diâmetro máximo da lesão. Em caso de 2 ou mais lesões, a maior foi utilizada para análise.

Em relação às margens cirúrgicas, a menor distância da margem foi usada para análise e, em caso de mais de uma lesão, utilizou-se a menor margem aferida. A invasão da pleura visceral foi definida com base no relatório da patologia pós-operatório e termos como: *invasão da pleura visceral, lesão que encosta na superfície pleural, lesão surgindo da pleura visceral e nódulo presente na superfície pleural* foram usados como parâmetro para definir o acometimento da pleura visceral.

Ademais, no que concerne à análise dos pacientes participantes deste estudo, a presença de recorrência da pleura parietal foi determinada de acordo com os relatórios da tomografia computadorizada (TC) realizadas durante o seguimento dos pacientes (62). O tipo de ressecção utilizado foi definido como: ressecção em cunha, segmentectomia anatômica, lobectomia e pneumonectomia. Para os pacientes submetidos a mais de uma ressecção no mesmo procedimento cirúrgico, a maior ressecção foi considerada para análise. O tipo de cirurgia foi categorizado como cirurgia minimamente invasiva (cirurgia

torácica vídeo assistida e cirurgia robótica) e cirurgia aberta (toracotomia, esternotomia, *clamshell*).

Nos casos em que houve a necessidade de conversão da cirurgia minimamente invasiva (CMI) para cirurgia aberta (CA), a última foi considerada. O número de lesões pulmonares corresponde ao total de nódulos ressecados na primeira metastasectomia pulmonar à qual o paciente foi submetido através do relatório da patologia.

O número de cirurgias realizadas refere-se à quantidade de ressecções pulmonares as quais os pacientes foram submetidos durante o seguimento nesta na instituição pesquisada. Em relação à localização das metástases, estas foram divididas em relação ao lobo pulmonar acometido (lobo superior direito, lobo médio, lobo inferior direito, lobo superior esquerdo, lobo inferior esquerdo) e de acordo com a distância da pleura parietal ou hilo pulmonar.

Para aqueles pacientes com 2 ou mais nódulos, o maior nódulo ressecado foi considerado e, dessa maneira, obteve-se a distância do nódulo em relação à pleural parietal e ao hilo pulmonar através da TC de tórax. Para tal medida, o pulmão foi dividido em três compartimentos e as lesões, como sendo: a) periférica: nódulo ou massa localizada até 2,5 cm da pleura parietal; b) hilar: nódulo ou massa em contato com estruturas do hilo pulmonar (brônquios principais direito e esquerdo, artérias pulmonares principais e veias pulmonares inferiores e superiores); c) medulares: nódulo ou massa distantes mais de 2,5 cm da pleura parietal e sem contato com estruturas hilares.

Já o tópico “terapias adicionais” refere-se a outros tratamentos não cirúrgicos utilizados durante o curso da doença, tais como: quimioterapia, radioterapia e radioterapia ablativa estereotáxica.

No que diz respeito ao uso de quimioterapia, foi avaliada durante o curso da doença, tanto antes como depois do aparecimento das metástases pulmonares. Ademais, para participar do estudo, foram considerados os pacientes que receberam tratamento com radioterapia ou radioterapia ablativa estereotáxica (SBRT) para lesões pulmonares após a primeira ressecção cirúrgica.



## 6.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram submetidos à análise de normalidade através de teste de Shapiro-Wilk e histogramas e apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil conforme distribuição. Os dados categóricos foram apresentados como contagem absoluta e frequência relativa. Diferença entre grupos para variáveis quantitativas foi testada através de teste T de *Student* e teste de Mann-Whitney, conforme normalidade dos dados.

Já o teste chi-quadrado com análise ajustada de resíduos foi aplicado para diferenças entre grupos para dados categóricos. Para a análise de sobrevida, foram considerados o tempo de seguimento entre a primeira metastasectomia e o desfecho de interesse. A regressão de Cox não ajustada para covariáveis foi utilizado para identificar preditores clínicos relacionadas à mortalidade. Após, conduziu-se a análise multivariada por regressão de Cox, incluindo variáveis clinicamente relevantes e aquelas com valor  $P < 0,1$  em análise univariada para detectar preditores independentes de mortalidade.

Quanto à curva de sobrevida, foi construída com método de Kaplan-Meier e diferença entre grupos analisada por teste de Log-Rank. Para todos os testes, foram assumidos valor de  $P < 0,05$  para significância estatística. Todas as análises foram conduzidas por meio do *software* SPSS, versão 25.0 (SPSS Inc., NY, USA).

## 7 RESULTADOS

### 7.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

De janeiro de 2010 a dezembro de 2019, 133 pacientes foram submetidos à MP devido à STM e ao OTS, no Toronto General Hospital, em Toronto, no Canadá. Quanto às características gerais, tem-se: a idade mediana dos pacientes foi de 52 anos (variação de 17 a 92 anos), sendo 77 pacientes eram do sexo masculino (58%).

O acompanhamento médio de toda a população foi de 65 meses. A sobrevida global de 1 ano, 3 anos e 5 anos para toda a coorte foi de 84,4%, 58,5% e 48,9%, respectivamente. A mediana do intervalo livre de doença foi de 23,4 meses. No total, 101 (75,9%) pacientes tiveram recorrência de doença, tanto local como à distância, e a mediana da sobrevida livre de recorrência (SLR) após a primeira ressecção foi de 9,4 meses.

De acordo com o tipo histológico, 98 pacientes apresentaram STM (73,7%) e 35 OTS (26,3%). Os subtipos histológicos para cada grupo estão resumidos na Tabela 1. A localização do tumor primário foi semelhante entre os tumores de extremidade (n=63) e de tronco (n=63), entretanto, tumores de cabeça e pescoço foram pouco representativos (n=7).

Tabela 1 – Características gerais

Variáveis	n (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	77 (58)
Feminino	56 (42)
<b>Idade</b>	
17-29	21 (16)
31-49	40 (30)
50-69	47 (35)
>=70	25 (19)
<b>Tipo histológico</b>	
Sarcoma de tecidos moles	98 (74)
Osteosarcomas	35 (26)
<b>Nº de metástases por paciente</b>	
1	68 (51)
2	25 (19)
3	17 (13)
4	10 (7)
>5	13 (10)
<b>Tipo de ressecção</b>	
Cunha	97 (73)
Lobectomia	22 (16,5)
Segmentectomia	12 (9)

Pneumectomia	2 (1,5)
<b>Tipo de cirurgia</b>	
Minimamente invasiva	97 (73)
Aberta	36 (27)
<b>Lateralidade das metástases</b>	
Unilateral	97 (73)
Bilateral	36 (27)
<b>Invasão da pleura visceral</b>	
Sim	61 (46)
Não	71 (53)
Não disponível	1 (1)
<b>Recorrência pleural</b>	
Sim	32 (24)
Não	101 (76)
<b>Localização do tumor primário</b>	
Extremidade	63 (47)
Tronco	63 (47)
Cabeça e pescoço	7 (6)
<b>Tamanho das metástases</b>	
<30mm	94 (70)
≥30mm	38 (29)
Não disponível	1 (1)
<b>Margem de ressecção</b>	
<5mm	35 (26)
≥5mm	93 (70)
Não disponível	5 (4)
<b>Nº metastasectomia pulmonares realizadas</b>	
1	68 (51)
2	25 (19)
3	17 (13)
≥4	23 (17)
<b>Localização das metástases por lobo pulmonar</b>	
Lobo superior direito	42 (21)
Lobo médio	27 (14)
Lobo inferior direito	47 (24)
Lobo superior esquerdo	40 (20)
Lobo inferior esquerdo	41 (21)
<b>Localização das metástases pela TC</b>	
Periféricos	94 (70)
Hilares	14 (11)
Medulares	16 (12)
Sem informação	9 (7)

## 7.2 CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES E CIRURGIAS

No que concerne aos tumores, o tamanho médio das lesões foi de 26 mm (variação de 3 mm a 105 mm); para um caso não havia informação disponível. No geral, o diâmetro mediano do tumor foi de 20 mm. Comparando o tamanho das lesões usando o ponto de

corte de 30 mm, a maioria dos pacientes apresentou lesões <30 mm (n=94) em comparação com  $\geq$ 30 mm (n=38).

A medida média da margem de ressecção foi de 9,4 mm (DP=8,13); e a mediana do tamanho da margem de ressecção para toda coorte foi de 7 mm. Ao todo, 57 pacientes apresentaram margens menores que 7 mm (42,9%). O número médio de nódulos ressecados foi de 1 (DP=1,9). A maioria apresentou nódulos unilaterais comparados aos bilaterais (n=97 (73%) vs. n=36 (27%), respectivamente).

Quanto ao tipo de cirurgia, 97 (73%) pacientes foram submetidos à CMI e 36 (27%) foram submetidos à CA. A ressecção em cunha (n=97) foi o tipo de ressecção mais comum, seguida de lobectomia (n=22), segmentectomia (n=12) e pneumonectomia (n=2). Dezesete pacientes foram submetidos a procedimentos bilaterais (esternotomia (n=5), CTVA bilateral (n=5), CTVA + toracotomia (n=3), clamshell (n=2), toracotomia bilateral (n=2)).

Ao todo, 91 pacientes (71%) apresentaram lesões periféricas, 14 (11%) lesões hilares e 16 lesões medulares (12%). Para 9 pacientes não foi possível coletar esse dado por causa da não disponibilidade da TC de tórax no prontuário eletrônico. Já oitenta e três pacientes foram submetidos a apenas uma cirurgia e 50 pacientes receberam duas ou mais cirurgias, sendo o número médio de cirurgias durante o acompanhamento de 1,7 por paciente (DP=1,40).

No que concerne a terapias adicionais utilizadas durante o curso da doença, foram resumidas na Tabela 2. A distribuição das lesões em relação aos lobos pulmonares foi equivalente e estão representadas na Tabela 1.

Tabela 2 – Terapias adicionais utilizadas durante o curso da doença. (SBRT = radioterapia ablativa estereotáxica)

<b>Terapias adicionais</b>	<b>n (%)</b>
Quimioterapia	70 (53)
Radioterapia/SBRT	13 (9)
Quimioterapia + Radioterapia/SBRT	12 (9)
Nenhuma terapia adicional	38 (29)

Fonte: elaboração nossa (2023).

### 7.3 INVASÃO DA PLEURA VISCERAL

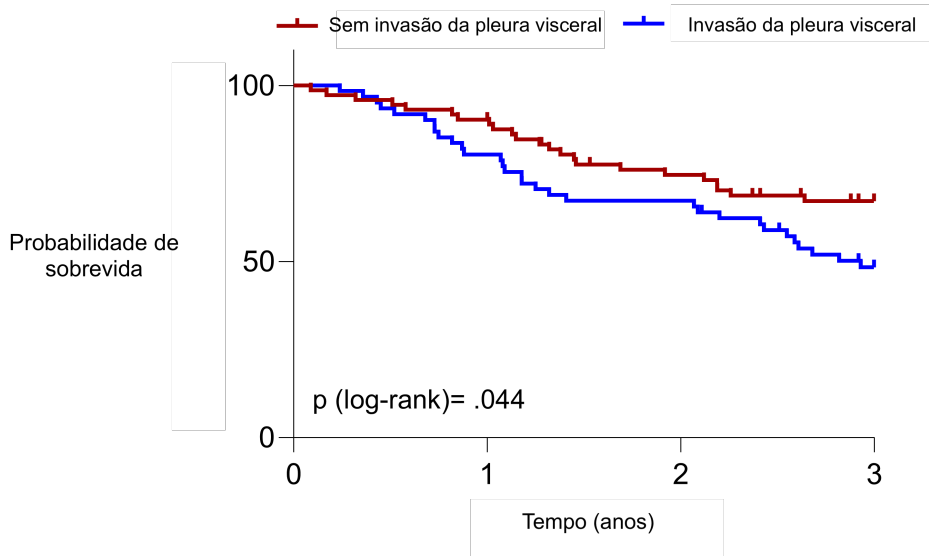
A invasão da pleura visceral foi diagnosticada em 61 pacientes (46%), sendo o tamanho médio das lesões de 25 mm em comparação a 18 mm naqueles sem IPV (P=0,01). A mediana de nódulos ressecados foi de 2 para pacientes com IPV comparado com 1 nódulo para aqueles sem IPV (P=0,005). Usando teste de regressão logística (modelo linear generalizado), o número de lesões  $\geq 3$  (OR=2,63; IC 95% 1,22 – 5,66; P=0,013), tamanho do tumor  $\geq 30$  mm (OR=2,36; IC 95% 1,09-5,10; P=0,029) e localização periférica (OR=2,65; IC 95% 1,10-6,39; P=0,030) foram todos associados a uma maior ocorrência de IPV (Tabela 3).

Tabela 3 – Descrição das variáveis usando o modelo de análise generalizada

	HR	95% CI	P
Idade	0,99	0,97-1,00	0,399
Sexo masculino	0,89	0,51-1,55	0,693
Número de metástases pulmonares	1,25	1,13-1,38	<0,0001
$\geq 3$ lesões pulmonares	2,38	1,37-4,13	0,002
Máximo diâmetro do tumor (mm)	1,00	0,99-1,01	0,399
Máximo diâmetro do tumor $\geq 30$ mm	1,40	0,78-2,51	0,257
Margem de ressecção (mm)	0,97	0,93-1,01	0,218
Margem de ressecção <5 mm	1,12	0,60-2,10	0,702
Cirurgia aberta	0,60	0,34-1,07	0,086
Histologia – Osteossarcoma	1,29	0,70-2,36	0,402
Nódulos bilaterais	2,18	1,24-3,83	0,007
Intervalo livre de doença (meses)	0,99	0,99-0,99	<0,0001
Intervalo livre de doença $\geq 24$ meses	0,17	0,08-0,35	<0,0001
Invasão da pleura visceral	2,08	1,18-3,65	0,011

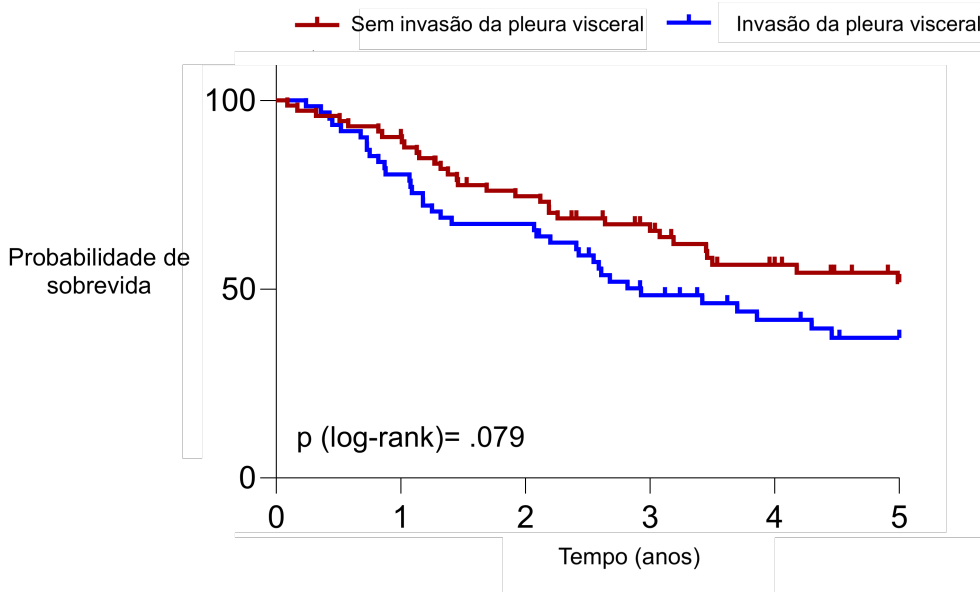
Fonte: elaboração nossa (2023).

No que diz respeito ao intervalo livre de doença, não variou entre os pacientes com ou sem IPV (21 meses e 23 meses, respectivamente; P=0,37). A mediana da sobrevida livre de doença em 3 e 5 anos foi semelhante entre os dois grupos (P=0,17 e P=0,22; respectivamente). A distribuição do tipo histológico foi semelhante na comparação dos grupos com IPV e sem IPV (P=0,46), assim como não houve diferença estatística quanto às margens de ressecção cirúrgica entre os dois grupos (P=0,69). A sobrevida global para pacientes com invasão da pleura visceral em 3 anos foi de 49,2% (P=0,044) e 41% (P=0,079) em 5 anos (gráficos 1 e 2).



N° em risco					
Sem invasão da pleura visceral	72	64	51	40	
Invasão da pleura visceral	61	49	41	26	

Figura 1 – Sobrevida em 3 anos para pacientes com invasão da pleura visceral (68.1% vs. 49.2%)



N° em risco							
Sem invasão da pleura visceral	72	64	51	40	29	21	
Invasão da pleura visceral	61	49	41	26	19	14	

Figura 2 – Sobrevida em 5 anos para paciente com invasão da pleura visceral (56,9% vs. 41%)

#### 7.4 PREDITORES DE MORTE E SOBREVIDA

Na análise de regressão de Cox não ajustada, pacientes com  $\geq 3$  lesões (HR=2,38; IC 95%, 1,37–4,13; P=0,002), nódulos bilaterais (HR=2,18; IC 95%, 1,24–3,83; P=0,007) e IPV (HR=2,08; IC 95%, 1,18–3,65; P=0,011) foram associados a maior risco de morte em 5 anos, enquanto o ILD  $\geq 24$  meses foi associado a um melhor prognóstico (HR=0,17; IC 95%, 0,08–0,35; P<0,0001).

Já pacientes com tumores  $\geq 30$  mm e margens de ressecção <5 mm não foram associados a pior desfecho (P=0,257; P=0,702 respectivamente). Para a análise de Cox ajustada (tabela 4), tais variáveis foram selecionadas:  $\geq 3$  lesões, cirurgia aberta, nódulos bilaterais, ILD  $\geq 24$  meses, IPV, tumores de extremidades, idade e sexo masculino. Entre as variáveis analisadas, a invasão da pleura visceral foi associada a um maior risco de morte em 5 anos (OR=1,89; IC 95% 1,07-3,35; P=0,027); já o ILD  $\geq 24$  meses foi novamente associado a um melhor prognóstico (OR=0,17; IC 95%, 0,08–0,35; P<0,001).

Tabela 4 – Análise de preditores de morte em 5 anos usando modelo de regressão de Cox ajustado

	OR	95% CI	P
$\geq 3$ lesões pulmonares	1,58	0,81-3,06	0,172
Localização do tumor primário – extremidade	1,23	0,69-2,19	0,482
Cirurgia aberta	1,41	0,70-2,83	0,328
Nódulos bilaterais	1,43	0,75-2,73	0,276
Intervalo livre de doença $\geq 24$ meses	0,17	0,08-0,35	<0,0001
Invasão da pleura visceral	1,89	1,07-3,35	0,027
Idade	1,00	0,98-1,02	0,757
Sexo masculino	0,85	0,48-1,51	0,594

Entre os pacientes que tiveram detectada invasão da pleura visceral na primeira MP, 18 (56%) apresentaram recidiva na pleura parietal em comparação com 14 (44%) aqueles sem IPV (P=0,176). A análise de sobrevida global comparando pacientes com ou

sem IPV mostrou que em 1, 3 e 5 anos, os pacientes com IPV apresentaram uma pior sobrevida.

#### 7.5 MARGENS DE RESSECÇÃO, RECORRÊNCIA PLEURAL E RECORRÊNCIA DE DOENÇA SISTÊMICA

Em nossa análise, margens menores que 7 mm não foram associadas a um maior risco de recorrência pleural (OR=0,73; IC 95% 0,32-1,66; P=0,455), invasão da pleura visceral (OR=1,16; IC 95% 0,57-2,33; P=0,676) e pior sobrevida em 5 anos (HR=0,86; IC 95%; 0,52-1,41; P=0,551).

Sinais radiológicos de recorrência pleural foram observados em 32 pacientes (21%), sendo que, desses, 78% apresentaram recidiva ipsilateral em relação à última MP registrada; 19% tiveram recidiva contralateral; e um paciente apresentou doença bilateral.

Desses dados, apenas dois pacientes tiveram a doença pleural como único sítio de metástases durante o seguimento, sendo que um deles foi submetido à pneumectomia extra pleural. Pacientes que apresentaram recorrência de doença na pleura parietal apresentaram uma pior sobrevida geral em 3 e 5 anos quando comparados aos sem recorrência (18,7% vs. 72,3% e 12,5% vs. 61,4%; P>0,0001, respectivamente).

No que diz respeito às cirurgias, não houve relação entre o tipo de cirurgia e o tipo de ressecção adotada com o aumento do risco de desenvolver metástases pleurais (P=0,740 e P=0,468). Entre os pacientes vivos em nossa coorte, 19 não apresentam sinais de recidiva, enquanto 39 estão vivos e apresentam recorrência tanto pulmonar como em outros órgãos e de 4 pacientes não obtivemos informações suficientes.



## 8 DISCUSSÃO

Este estudo trata-se de uma análise retrospectiva realizada em uma única instituição onde foram avaliados os casos de MP em pacientes com câncer primário do tipo STM e OTS. Pelo nosso entendimento, esta coorte representa a maior série envolvendo pacientes com metástases pulmonares por sarcoma e sua relação com a IPV. Embora essa associação seja amplamente relatada na literatura como um fator de pior prognóstico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), a falta de evidência entre a IPV e metástases pulmonares permanece, haja vista a baixa incidência de STM e OTS, carência de estudos sobre o tema e poucos centros de referência para esse tipo de doença.

Quando realizada a análise multivariada, apenas a IPV apresentou significância estatística para piores desfechos, e o  $ILD \geq 24$  meses foi associado a um melhor prognóstico. Para os pacientes com recorrência de doença na pleura parietal, observamos uma pior sobrevida em comparação com os sem doença pleural. Esse achado pode ser explicado tendo em vista que os pacientes que apresentaram doença na pleura parietal também apresentaram outros sítios de metástases concomitantes.

Em um estudo publicado sobre IPV e MP que envolveu 52 pacientes, J. Furak *et al.* verificaram que a IPV foi a única variável associada à diminuição da taxa de sobrevida nas análises univariada e multivariada. Os autores criam um grupo homogêneo de pacientes usando algumas características, como, por exemplo: metástase única, ressecção completa, status N0 (sem envolvimento linfonodal), o qual foi composto por 38 pacientes. A sobrevida em 5 anos foi de 12% para o grupo com IPV em comparação a 73% daqueles sem IPV (63).

Diferentemente desses dados, este estudo incluiu pacientes com diferentes subtipos histológicos, no qual apenas dois eram OTS. Já as investigações de Welter *et al.* mostraram que pacientes com IPV ( $P=0,007$ ) e metástases  $>35$  mm causadas por sarcoma apresentaram maior risco de recorrência local e maior mortalidade ( $P=0,023$ ), respectivamente (41). O tamanho das metástases não foi um preditor de mortalidade em nossas análises.

Estudo publicado por Kawai N. *et al.* envolvendo pacientes submetidos à MP e à citologia do lavado pleural previamente à ressecção cirúrgica, mostrou que, entre aqueles com citologia pleural positiva, 78% apresentavam invasão microscópica da pleura visceral. No mesmo estudo, 56% desses pacientes tiveram recorrência pleural (42). Em nossa casuística, encontramos resultados muito semelhantes ao do referido estudo, sendo que, entre os 61 pacientes com IPV, 18 (56%) tiveram recorrência pleural durante o curso da doença.

Quanto à IPV e sobrevida, um interessante estudo publicado por Jiwangga *et al.*, em que analisaram o impacto da IPV em relação à sobrevida e à recorrência pleural em pacientes com CPNPC estágio I, demonstraram que o risco de implantes tumorais na pleura parietal foi maior para aqueles com IPV em comparação com pacientes sem IPV (44,2% vs. 13,0%; P=0,001). (9) Esses estudos reforçam o argumento de que o contato da lesão com a pleura visceral pode levar à disseminação de células tumorais para a cavidade pleural e a correlação com novas metástases pleurais. Já neste estudo, pacientes com invasão da pleura visceral apresentaram uma pior sobrevida em 1, 3 e 5 anos comparados aos sem IPV.

O intervalo livre de doença é um conhecido fator prognóstico em pacientes com metástases pulmonares. Em 1997, Pastorino *et al.* publicaram um dos estudos mais notáveis sobre metástases pulmonares, no qual 5,206 pacientes foram recrutados de diferentes centros, principalmente na Europa, e de todos os casos, 43% eram pacientes com sarcoma. Nessa série, o ILD > 36 meses foi associado como um bom fator prognóstico (5). Diversos estudos corroboram essa informação(48-50, 64). Em nosso estudo, embora tivéssemos pacientes mistos com STM e OTS, o que poderia causar algum viés, encontramos uma diferença significativa no risco de óbito em 5 anos para pacientes com ILD  $\geq$  24 meses.

Seguindo com os tratamentos, a toracotomia aberta é o tipo de cirurgia padrão utilizada em pacientes submetidos a MP em muitas publicações. Um dos argumentos para isso é que, palpando manualmente o pulmão, é possível encontrar mais lesões que não puderam ser visualizadas em estudos de imagem anteriores ou encontradas por meio de CTVA. Cerfolio *et al.*, em um estudo prospectivo, mostraram que 1 em cada 3 pacientes tiveram nódulos ressecados com CA, os quais não tinham sido vistos em estudo de imagem anterior. No entanto, o impacto na sobrevida global não é claro (32). Já na nossa série,

observamos um número maior de CMI em comparação à CA. Algumas explicações para um maior número de procedimentos menos invasivos são que 43% desses pacientes apresentavam lesão única e 70% dos apresentavam de 1 a 2 lesões na primeira MP.

Apesar das alternativas do tipo de cirurgia a ser empregado, minimamente invasiva ou aberta, o tipo de ressecção dependerá da localização das lesões no parênquima pulmonar. Enquanto lesões periféricas podem ser ressecadas através de ressecção em cunha, lesões mais profundas no parênquima pulmonar, lesões grandes ou localizadas próximas a estruturas do hilo pulmonar necessitarão de ressecções anatômicas para que consigam ser removidas.

Na literatura, a ressecção em cunha é o método mais empregado em ressecções de metástases pulmonares. Pastorino *et al.* mostraram que 67% das ressecções foram realizadas através de cunha e diferentes estudos mostram taxas similares (5, 65, 66). Ressecções anatômicas como segmentectomia, lobectomia e pneumonectomia são reservadas para lesões grandes ou centrais, nas quais não seja possível alcançar a ressecção R0, e deve ser adotada quando necessário (56).

Enquanto a ressecção em cunha é o método mais empregado nas MP, o tamanho ideal da margem de ressecção continua a gerar bons debates. Visando a observar a influência da distância das margens de ressecção e risco de recidiva pleural em pacientes com metástases pulmonares devido ao câncer colorretal, Chung *et al.* dividiram a população em dois grupos (1 cm vs. 0,4 cm;  $P < 0,001$ ), concluindo não haver diferença em recorrência pleural e sobrevida livre de doença em 3 anos entre os grupos (37).

Já um pequeno estudo envolvendo 17 pacientes que foram submetidos à MP por metástases de câncer colorretal mostrou que células tumorais satélites foram observadas até uma distância de 7,4 mm da metástase pulmonar, o que poderia aumentar o risco de recidiva local (38). Em uma publicação japonesa, a qual envolveu novamente paciente com câncer colorretal, os autores concluíram que uma relação tumor/margem menor de 1,7 cm deveria ser usada para diminuir o risco de recorrência das margens cirúrgicas em pacientes que fizeram a ressecção em cunha (39). Já neste estudo, mesmo havendo uma distância da margem de ressecção limítrofe em muitos casos, isso não foi associado a um maior risco de recorrência de doença pleural ou pior sobrevida em 5 anos.

No que concerne à CTVA, diferentes publicações mostram a viabilidade do uso dessa cirurgia em pacientes com poucas metástases; além disso, a relação entre metástases únicas e melhores resultados prognósticos é sustentada por diversos autores (33, 67). Outro ponto é que quase metade dos casos com a doença bilateral foram realizados sequencialmente.

Por fim, muitos pacientes poderão se beneficiar de novas abordagens cirúrgicas que estão associadas a uma melhor sobrevida global, melhor recuperação pós-operatória, menos trauma cirúrgico, menor tempo de internação e menor custo financeiro (29, 51). Quanto à nossa pesquisa, possui algumas limitações: primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo realizado em um único centro; segundo, sarcomas representam um tipo raro de doença com diferentes subtipos histológicos, podendo haver diferentes prognósticos entre eles; terceiro, a caracterização da invasão da pleura visceral foi realizada usando termos que predizem IPV, porém, em alguns casos, não foi feita usando coloração de elastina; e, por fim, a sobrevida global foi feita usando sarcomas de baixo, intermediário e alto grau, o que pode levar a diferente prognósticos.

## 9 CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo realizado em uma única instituição que envolveu diferentes subtipos histológicos de sarcoma em um grupo heterogêneo de pacientes pode mostrar que a invasão da pleura visceral está associada a um pior prognóstico em pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar por sarcoma de tecidos moles e osteosarcomas. A recorrência de doença na pleura parietal ocorreu em, aproximadamente, 20% dos pacientes e foi associada a uma pior sobrevida. Para nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a relatar a associação entre a invasão da pleura visceral e as metástases pulmonares por sarcoma de tecidos moles e osteosarcomas. Independentemente de todas as limitações intrínsecas a um estudo retrospectivo, concluímos existir uma associação entre IPV e piores desfechos em pacientes com metástases pulmonares devido ao STM e ao OTS. Inquestionavelmente, novos estudos são necessários para uma melhor compreensão dessa associação.

## REFERÊNCIAS

1. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg.* 1999;229(5):602-10; discussion 10-2.
2. Gelderblom H, Jinks RC, Sydes M, Bramwell VH, van Glabbeke M, Grimer RJ, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer.* 2011;47(6):895-902.
3. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-65.
4. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1520-36.
5. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):37-49.
6. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(1):160-5.
7. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Yamada S, Yasumoto K. Visceral pleural involvement in nonsmall cell lung cancer: prognostic significance. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1769-73; discussion 73.
8. Ahn SY, Yoon SH, Yang BR, Kim YT, Park CM, Goo JM. Risk of pleural recurrence after percutaneous transthoracic needle biopsy in stage I non-small-cell lung cancer. *Eur Radiol.* 2019;29(1):270-8.
9. Jiwangga D, Cho S, Kim K, Jheon S. Recurrence Pattern of Pathologic Stage I Lung Adenocarcinoma With Visceral Pleural Invasion. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(4):1126-31.
10. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2011-8.

11. Liu Z, Yin J, Zhou Q, Yang J, Zeng B, Yeung SJ, et al. Survival after pulmonary metastasectomy for relapsed osteosarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(2):469-79.e8.
12. Meyer M, Seetharam M. First-Line Therapy for Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(1):6.
13. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1992;69(3):662-8.
14. Jablons D, Steinberg SM, Roth J, Pittaluga S, Rosenberg SA, Pass HI. Metastasectomy for soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(5):695-705.
15. Meltzer PS, Helman LJ. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma. *N Engl J Med.* 2021;385(22):2066-76.
16. Chen C, Xie L, Ren T, Huang Y, Xu J, Guo W. Immunotherapy for osteosarcoma: Fundamental mechanism, rationale, and recent breakthroughs. *Cancer Lett.* 2021;500:1-10.
17. Reck Dos Santos P, Sakamoto J, Chen M, Linacre V, Arce C, Liu M, et al. Modified In Vivo Lung Perfusion for Local Chemotherapy: A Preclinical Study With Doxorubicin. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(6):2132-40.
18. Soyfer V, Corn BW, Shtraus N, Honig N, Meir Y, Kollender J, et al. Single-institution Experience of SBRT for Lung Metastases in Sarcoma Patients. *Am J Clin Oncol.* 2017;40(1):83-5.
19. Singhi EK, Moore DC, Muslimani A. Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Review Of Treatment and New Pharmacotherapies. *P t.* 2018;43(7):410-29.
20. Hoetzenecker K, Lang G, Ankersmit HJ, Klepetko W. Pulmonary metastasectomy.
21. Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin.* 2016;26(1):7-12.
22. Hughes F, Westphal K. Pulmonary resection for metastatic sarcoma. *Memphis Med J.* 1949;24(5):95-7.
23. Saito Z, Hata K, Nishioka S, Tamura K, Tamura N, Yoshida M, et al. Localized pleural metastasis without other organ metastases after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Respir Med Case Rep.* 33: © 2021 The Authors.; 2021. p. 101388.

24. Rodríguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J*. 1989;2(4):366-9.
25. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):189-98.
26. Mori T, Yoshioka M, Iwatani K, Kobayashi H, Yoshimoto K, Nomori H. Kissing pleural metastases from metastatic osteosarcoma of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;12(2):129-32.
27. Japan Autopsy Annual Database: Japanese Society of Pathology; 1981-2002. Japanese Society of Pathology.
28. Kondo H, Asamura H, Suemasu K, Goya T, Tsuchiya R, Naruke T, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(6):1092-7.
29. Numan RC, Baas P, Klomp HM, Wouters MW. Optimal surgical management of pulmonary metastases: VATS versus thoracotomy. *Respirology*. 2016;21(1):188-90.
30. Meng D, Fu L, Wang L, Dai Y, Lv W, Zhang J, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(2):200-6.
31. Greenwood A, West D. Is a thoracotomy rather than thoracoscopic resection associated with improved survival after pulmonary metastasectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(4):720-4.
32. Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1696-700; discussion 700-1.
33. Gossot D, Radu C, Girard P, Le Cesne A, Bonvalot S, Boudaya MS, et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):238-43.
34. Kim S, Ott HC, Wright CD, Wain JC, Morse C, Gaissert HA, et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1780-6; discussion 6-7.



35. Rusidanmu A, Chin W, Xu J, Wang L, He Z, Lv X, et al. Does a thoracoscopic approach provide better outcomes for pulmonary metastases? *J Thorac Dis.* 2021;13(4):2692-7.
36. Kim SH, Kim HK, Choi YS, Kim K, Kim J, Shim YM. Pleural recurrence and long-term survival after thoracotomy and thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(5):1769-75.
37. Chung JH, Lee SH, Yi E, Lim JY, Jung JS, Son HS, et al. Impact of resection margin length and tumor depth on the local recurrence after thoracoscopic pulmonary wedge resection of a single colorectal metastasis. *Journal of Thoracic Disease.* 2019;11(5):1879-87.
38. Welter S, Theegarten D, Trarbach T, Maletzki F, Stamatis G, Tötsch M. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1218-22.
39. Shiono S, Matsutani N, Hashimoto H, Yamauchi Y, Matsuguma H, Mun M, et al. Prospective study of recurrence at the surgical margin after wedge resection of pulmonary metastases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(6):950-9.
40. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):138-55.
41. Welter S, Grabellus F, Bauer S, Schuler M, Eberhardt W, Tötsch M, et al. Growth patterns of lung metastases from sarcoma: prognostic and surgical implications from histology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(4):612-7.
42. Kawai N, Kawaguchi T, Nakai T, Tojo T, Sawabata N, Ohbayashi C, et al. Status of pleural lavage cytology in cases of pulmonary metastasis: a single-institution retrospective study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(4):697-706.
43. Aljbran AH, Griffin A, Pintilie M, Blackstein M. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann Oncol.* 2009;20(6):1136-41.
44. Schmid S, Le UT, Zeisel C, Haager B, Passlick B. Pulmonary metastasectomy in sarcoma-experiences with laser-assisted resection. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):314-20.
45. Kawamoto T, Hara H, Morishita M, Fukase N, Kawakami Y, Takemori T, et al. Prognostic influence of the treatment approach for pulmonary metastasis in patients with soft tissue sarcoma. *Clin Exp Metastasis.* 2020;37(4):509-17.

46. Canter RJ, Qin LX, Downey RJ, Brennan MF, Singer S, Maki RG. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity : a retrospective analysis. *Cancer*. 2007;110(9):2050-60.
47. Sardenberg RA, Figueiredo LP, Haddad FJ, Gross JL, Younes RN. Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(9):871-6.
48. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, Bucciarelli PR, Tan KS, D'Angelo SP, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(1):319-30.e1.
49. Giuliano K, Sachs T, Montgomery E, Guzzetta A, Brock M, Pawlik TM, et al. Survival Following Lung Metastasectomy in Soft Tissue Sarcomas. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(2):150-8.
50. Yamamoto H, Soh J, Suzuki E, Namba K, Suzawa K, Miyoshi K, et al. A Simple Prognostic Benefit Scoring System for Sarcoma Patients with Pulmonary Metastases: Sarcoma Lung Metastasis Score. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(7):3884-90.
51. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg*. 2000;191(2):184-90; discussion 90-1.
52. Putnam JB, Jr., Roth JA, Wesley MN, Johnston MR, Rosenberg SA. Survival following aggressive resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: analysis of prognostic factors. *Ann Thorac Surg*. 1983;36(5):516-23.
53. Blackmon SH, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporciyan AA, Rice DC, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):877-84; discussion 84-5.
54. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;399(10335):1607-17.
55. Bourcier K, Le Cesne A, Tselikas L, Adam J, Mir O, Honore C, et al. Basic Knowledge in Soft Tissue Sarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(9):1255-61.
56. Berry MF. Role of segmentectomy for pulmonary metastases. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3(2):176-82.

57. Reza J, Sammann A, Jin C, Horvai A, Hudnall M, Jablons DM, et al. Aggressive and minimally invasive surgery for pulmonary metastasis of sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(4):1193-200; discussion 200-1.
58. Virbel G, Le Fèvre C, Noël G, Antoni D. Stereotactic Body Radiotherapy for Patients with Lung Oligometastatic Disease: A Five-Year Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(14).
59. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist.* 2012;17(8):1100-7.
60. Shah NK, Yegya-Raman N, Jones JA, Shabason JE. Radiation Therapy in Metastatic Soft Tissue Sarcoma: From Palliation to Ablation. *Cancers (Basel).* 2021;13(19).
61. Kanzaki R, Suzuki O, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, et al. The short-term outcomes of pulmonary metastasectomy or stereotactic body radiation therapy for pulmonary metastasis from epithelial tumors. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):43.
62. Dynes MC, White EM, Fry WA, Ghahremani GG. Imaging manifestations of pleural tumors. *Radiographics.* 1992;12(6):1191-201.
63. Furák J, Troján I, Szöke T, Tizslavicz L, Eller J, Lázár G. Visceral pleural infiltration as a negative prognostic factor in lung metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(2):196-9.
64. Wang Y, Delisle M, Smith D, Alshamsan B, Srikanthan A. Metastasectomy in synovial sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2022.
65. Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA. Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006. *J Thorac Oncol.* 2011;6(10):1733-40.
66. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):1373-8.
67. Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, Holmes CE. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:13.