

Evidências científicas sobre as ressecções cirúrgicas de metástases pulmonares

Scientific evidence on surgical resections of pulmonary metastases

DOI:10.34119/bjhrv5n1-028

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 11/01/2022

Karinne Nancy Sena Rocha

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

Rua Catorritas, 185, apto 401. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP: 31744125.

E-mail: ka_s.rocha@hotmail.com

Isabela de Oliveira Martins

Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Velano (UNIFENAS).

Rua Boaventura, 341, apto 401, bloco 9. Indaia. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

E-mail: isabela.omartins23@gmail.com

José Pedro Dubois Mendes Cardoso

Acadêmico de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

Rua Francisco Augusto Rocha, 66, apto 404, bloco 2. Planalto. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

E-mail: ze.pedro0@hotmail.com

Lucas Furts Pires Pereira

Médico, residente de Cirurgia Geral no Hospital da Baleia, formado na Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME/Funjob).

Rua Professora Bartira Mourão, 517, apto 201. Buritis. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

E-mail: lucasfurtpires@gmail.com

Marco Rinoldi

Médico, residente de Cirurgia Geral no Hospital da Baleia, formado na Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME/Funjob).

Rua Radio, 180, apto 1401. São Lucas. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

E-mail: marcorinoldi123@gmail.com

Pedro Assis Pinto Ribeiro

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG).

Rua Alceu Amoroso Lima, 105, apto 1108. Barra da Tijuca. Rio de Janeiro. Brasil.

E-mail: Pedroapribeiro@gmail.com

Maxlânio Azevedo Borges

Médico, residente do terceiro ano de Cirurgia Geral do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte.

Rua Paraíba, 189. Funcionários. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

E-mail: max.lanio.azevedoo@gmail.com

Rennyson Siqueira do Amaral

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade de Maringá (UNICESUMAR).
Rua Mem de Sá, 1703. Maringá. Brasil.

Ana Carolina Santos Ribeiro Mendes

Acadêmica do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).
Av. Augusto de Lima, 527, apto 1201. Centro. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.
E-mail: carolmendes.ribeiro@hotmail.com

RESUMO

As metástases pulmonares de uma malignidade extrapulmonar primária costumam ser uma manifestação de disseminação generalizada, a ressecção agressiva de metástases pulmonares isoladas tornou-se um tratamento amplamente aceito para pacientes adequadamente selecionados. A decisão de prosseguir com a metastasectomia pulmonar requer uma abordagem multidisciplinar que inclui o oncologista médico, oncologista de radiação e cirurgião torácico, o objetivo é oferecer cirurgia apenas aos pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiar, seja em termos de prolongamento da sobrevida ou palição dos sintomas, e otimizar o tempo de intervenção cirúrgica. Existem poucas diretrizes publicadas de grupos de especialistas que tratam da seleção de pacientes para metastasectomia pulmonar. As diretrizes disponíveis incluem as diretrizes baseadas em consenso para ressecabilidade de metástases pulmonares de câncer colorretal da National Comprehensive Cancer Network e um documento de consenso sobre metastasectomia pulmonar da Society of Thoracic Surgeons.

Palavras-chave: Metástase, Pulmão, Neoplasias Pulmonares, Cirurgia Torácica.

ABSTRACT

Lung metastases from a primary extrapulmonary malignancy are often a manifestation of widespread dissemination, aggressive resection of isolated lung metastases has become a widely accepted treatment for appropriately selected patients. The decision to proceed with pulmonary metastasectomy requires a multidisciplinary approach that includes the medical oncologist, radiation oncologist and thoracic surgeon, the goal is to offer surgery only to patients who are most likely to benefit, whether in terms of prolonged survival or palliation symptoms, and optimize the time of surgical intervention. There are few published expert group guidelines that address patient selection for pulmonary metastasectomy. Available guidelines include the National Comprehensive Cancer Network consensus-based guidelines for resectability of lung metastases from colorectal cancer and a Society of Thoracic Surgeons consensus document on lung metastasectomy.

Keywords: Metastasis, Lung, Lung Neoplasms, Thoracic Surgery.

1 INTRODUÇÃO

As metástases pulmonares de uma malignidade extrapulmonar primária costumam ser uma manifestação de disseminação generalizada, no entanto, alguns pacientes não apresentam outras queixas relacionadas à doença. A extensa experiência com metastasectomia pulmonar

em vários tipos de câncer sugere que a ressecção pode prolongar substancialmente a sobrevida e até mesmo curar alguns pacientes. Com base nessas observações, a ressecção agressiva de metástases pulmonares isoladas tornou-se um tratamento amplamente aceito para pacientes adequadamente selecionados. No entanto, a aceitação não é universal e não está provado se a metastasectomia cirúrgica melhora substancialmente a sobrevida dos pacientes¹.

A maioria das metástases pulmonares é assintomática. A maioria é detectada acidentalmente durante a investigação de estadiamento inicial de um câncer primário, ou a partir de estudos radiográficos de vigilância pós-tratamento de rotina, normalmente tomografia computadorizada de tórax¹. Os sintomas de tosse, dor ou hemoptise podem estar presentes em pacientes com envolvimento hilar, principalmente quando as metástases se aproximam ou invadem os brônquios. Raramente, os pacientes com metástases periféricas apresentam pneumotórax espontâneo devido ao rompimento do tumor da pleura visceral².

O presente estudo tem como objetivo realiza uma revisão da literatura sobre os benefícios da metastasectomia, os critérios de seleção, a avaliação pré-operatória e as técnicas de ressecção cirúrgica, conforme endossado pela Society of Thoracic Surgeons, a fim de informar sobre as atualizações a cerca desse tipo de patologia.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste in vitro foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor

booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Metastasis; Lung; Lung Neoplasms; Thoracic Surgery. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 16 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1995 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre os benefícios da metastasectomia, os critérios de seleção, a avaliação pré-operatória e as técnicas de ressecção cirúrgica.

3 DESENVOLVIMENTO

A decisão de prosseguir com a metastasectomia pulmonar requer uma abordagem multidisciplinar que inclui o oncologista médico, oncologista de radiação e cirurgião torácico³. O objetivo é oferecer cirurgia apenas aos pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiar, seja em termos de prolongamento da sobrevida ou palição dos sintomas, e otimizar o tempo de intervenção cirúrgica. Existem poucas diretrizes publicadas de grupos de especialistas que tratam da seleção de pacientes para metastasectomia pulmonar. As diretrizes disponíveis incluem as diretrizes baseadas em consenso para ressecabilidade de metástases pulmonares de câncer colorretal da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e um documento de consenso sobre metastasectomia pulmonar da Society of Thoracic Surgeons (STS)³. Para pacientes que não atendem a esses critérios, a radioterapia estereotáxica, a ablação por radiofrequência ou a crioablação oferecem uma alternativa à ressecção para controle local.

Os critérios para ressecção geralmente incluem as metástases pulmonares parecem ser completamente ressecáveis com base na imagem pré-operatória, o paciente tem reserva cardiopulmonar adequada para tolerar a ressecção, a metastasectomia é tecnicamente viável, o tumor primário é controlado ou controlável, a doença metastática extrapulmonar está ausente e, se presente e a doença deve ser controlada com cirurgia ou outra modalidade de tratamento. A ressecção de uma ou mais lesões pulmonares pode ser indicada em um paciente com malignidade conhecida que não atende a esses critérios, tais como um novo câncer primário de pulmão não pode ser excluído, as metástases sintomáticas (por exemplo, obstrução brônquica com supuração distal) não podem ser tratadas de nenhuma outra maneira e o tecido precisa ser obtido para uma nova estratégia terapêutica^{2,3}.

Os vários fatores influenciam a sobrevida após metastasectomia, embora a presença de um ou mais desses fatores de mau prognóstico não constitua necessariamente uma contra-indicação absoluta para metastasectomia. Os fatores prognósticos desfavoráveis incluem a incapacidade de ressecar completamente todas as doenças metastáticas, um curto intervalo livre

de doença após o tratamento do tumor primário, um grande número de metástases pulmonares (o grupo de consenso STS considera a metastasectomia pulmonar mais adequada para pacientes com três ou menos metástases³) e linfonodos envolvidos, a histologia do tumor também influencia os resultados.

Os resultados são mais favoráveis quando há um intervalo livre de doença mais longo entre o tratamento do tumor primário e a apresentação da doença metastática, no entanto, não há um intervalo de tempo absoluto (incluindo apresentação sincrônica de doença metastática) que seja curto o suficiente para que a metastasectomia não seja considerada. No entanto, para uma apresentação de metástases sincrônicas, recomendamos repetir a tomografia computadorizada de tórax seis a oito semanas após o reconhecimento das metástases pulmonares para garantir que lesões-alvo adicionais não tenham aparecido. Embora as primeiras séries tenham produzido resultados conflitantes sobre a importância do intervalo livre de doença nos desfechos⁴, os dados do Registro Internacional indicam taxas de sobrevida de cinco anos mais altas para pacientes com intervalo livre de doença superior a 36 meses (45 contra 33% por um intervalo livre de doença de menos de um ano).

Os resultados são melhores com menos metástases. No entanto, para pacientes com múltiplas metástases, não há consenso entre os cirurgiões torácicos quanto ao peso da doença que representa um obstáculo intransponível. A questão importante é a viabilidade de ressecção de todos os locais da doença, não o número absoluto de metástases em si. No entanto, o grupo de consenso STS considera a metastasectomia pulmonar a mais adequada para pacientes com três ou menos metástases^{3,4}.

As metástases pulmonares podem ser acompanhadas por envolvimento de linfonodos hilares ou mediastinais. O envolvimento de linfonodos é um importante fator prognóstico negativo em pacientes submetidos a metastasectomia, independentemente da histologia. Os sarcomas e a maioria dos cânceres que se espalham para os pulmões o fazem através do sistema vascular, e as metástases parecem limitadas ao parênquima. No entanto, outras doenças malignas, notavelmente carcinoma de células renais, câncer de cólon, câncer de mama e melanoma, demonstraram a capacidade de metástase para o pulmão e, em seguida, para os nódulos intrapulmonares ou hilares ipsilaterais (N1). Estudos demonstraram que acredita-se que isso represente a disseminação através do sistema linfático, de maneira semelhante ao câncer de pulmão primário, e com a capacidade de se espalhar ainda mais para os linfonodos mediastinais ipsilaterais (N2) e mediastinais contralaterais (N3)⁴.

O envolvimento de linfonodos é um importante fator prognóstico negativo para metastasectomia pulmonar, independentemente da histologia. O estadiamento cirúrgico ou

endoscópico dos linfonodos mediastinais e hilares antes da metastasectomia pulmonar fornece informações diagnósticas e prognósticas. Estudos concordam que com as diretrizes do STS que recomendam amostragem nodal regional para avaliação de metástases nodais antes da tentativa de metastasectomia pulmonar na presença de linfonodos N1 ou N2 suspeitos na imagem de estadiamento pré-operatório e para tumores nódulos negativos associados à disseminação de doença nodal^{3,4}. Em geral, o envolvimento nodal N3 representa uma contra-indicação para metastasectomia potencialmente curativa para qualquer histologia. Os resultados são geralmente piores para aqueles com N2, em vez de apenas envolvimento intrapulmonar ou nodal hilar, e consideramos o envolvimento de N2 uma contra-indicação para metastasectomia pulmonar para tumores que não sejam câncer de células renais. Para pacientes com câncer de células renais e metástases nodais N2, a decisão de buscar metastasectomia pulmonar junto com linfadenectomia cirúrgica deve ser individualizada. O prognóstico também é pior em comparação com aqueles que têm nódulos intrapulmonares ou hilares, mas nem todos os pacientes com doença N2 e câncer de células renais estão destinados a recorrência. Em casos de câncer epitelial e sarcomas, o local mais frequente de recidiva após a ressecção pulmonar é no pulmão. Em geral, ressecções sequenciais podem ser realizadas com segurança para tratar recidivas isoladas⁵.

A seleção adequada do paciente é fundamental para a ressecção cirúrgica bem-sucedida das metástases pulmonares. Alguns centros avaliam rotineiramente os linfonodos mediastinais apenas em pacientes com achados suspeitos na tomografia computadorizada, enquanto outros defendem o estadiamento pré-operatório sistemático de rotina do mediastino em todos os pacientes. Antes da ressecção planejada, sugerimos a avaliação dos linfonodos mediastinais, como seria feito em um paciente com câncer primário de pulmão. Além da tomografia computadorizada (TC) de tórax, vários outros estudos e uma biópsia diagnóstica podem ser indicados. Geralmente estudos recomendam uma tomografia por emissão de pósitron (PET) com fluorodeoxiglicose 18-F (FDG) antes da metastasectomia pulmonar para otimizar a seleção de candidatos à ressecção^{4,5}.

A avaliação pré-operatória precisa e o planejamento operatório dependem da imagem em corte transversal. A imagem de seção fina do tórax usando TC helicoidal de alta resolução é a modalidade preferida de acordo com os estudos, detectando aproximadamente 20 a 25% mais nódulos do que a TC convencional, e a detecção confiável de nódulos tão pequenos quanto 2 a 3 mm. No entanto, essa sensibilidade aprimorada vem às custas da especificidade.

Uma nova lesão pulmonar em um paciente com malignidade conhecida pode representar uma metástase, um segundo câncer de pulmão primário, principalmente se o paciente for

fumante, ou uma lesão benigna. Não há características radiográficas patognomônicas que distingam a doença metastática de um novo câncer de pulmão primário ou de processos benignos. Os nódulos metastáticos são tipicamente depósitos esféricos bem circunscritos com margens lisas e são predominantemente subpleurais ou localizados no terço externo dos campos pulmonares. Em contraste, os cânceres de pulmão primários são geralmente únicos, frequentemente têm bordas irregulares e densidades lineares associadas e, mais frequentemente, estão localizados centralmente⁵.

Quando vários nódulos estão presentes, a probabilidade de doença metastática aumenta significativamente. No entanto, uma exceção a esta regra geral é o adenocarcinoma *in situ*, também conhecido como adenocarcinoma minimamente invasivo ou adenocarcinoma do espectro lepidico, anteriormente denominado carcinoma bronquíolo-alveolar primário, que pode se apresentar com nódulos pulmonares multifocais e opacificação em vidro fosco, que pode ser observada com graves doença pulmonar não maligna aguda e crônica. Um novo nódulo pulmonar solitário que aparece em um paciente com câncer anterior será maligno na maioria dos casos.

Estudos recomendam a realização de um PET scan antes da metastasectomia para otimizar a seleção do paciente para metastasectomia pulmonar. PET não é necessariamente mais sensível que a TC de alta resolução para detecção de metástases pulmonares. Como a TC, a PET tem sensibilidade limitada para lesões <1 cm de tamanho, e a sensibilidade não é melhorada pela PET / CT integrada. Os resultados do PET scan também não podem ser usados de forma confiável para classificar lesões torácicas descobertas por TC como benignas ou malignas, de acordo com estudos⁶. O principal valor do PET é seu alto nível de sensibilidade para detectar doenças extratorácicas.

Em última análise, o diagnóstico de metástases pulmonares é feito por amostragem de tecido. Em pacientes com lesões altamente suspeitas que têm uma aparência característica de TC (por exemplo, redonda, periférica, múltipla), o diagnóstico definitivo do tecido geralmente é feito após a ressecção cirúrgica das metástases. No entanto, em muitos casos, a biópsia aspirativa por agulha fina guiada por TC pré-operatória (FNA) é um meio útil para obter tecido de forma menos invasiva, particularmente se o diagnóstico de doença metastática estiver em questão, o paciente for um candidato a cirurgia pobre ou limítrofe, ou o o paciente tem um tumor primário (por exemplo, tumor de células germinativas testiculares, linfoma) para o qual a cirurgia pode não ser necessária. Para lesões com menos de 1 cm de tamanho, a cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS) pode ser útil para estabelecer um diagnóstico^{5,6}.

A broncoscopia (com ou sem ultrassom endobrônquico) é indicada como parte da avaliação em casos de lesões localizadas centralmente identificadas na TC, em pacientes com sintomas de envolvimento das vias aéreas e para tipos de células com tendência a envolvimento endobrônquico, como mama, cólon e câncer de células renais⁷. A broncoscopia deve ser realizada no pré-operatório quando achados positivos contra-indicariam a intervenção cirúrgica. Para pacientes que requerem anestesia geral, a broncoscopia é realizada na sala de cirurgia como um componente de um procedimento de estadiamento antes da metastasectomia.

Os pacientes com metástases pulmonares se tiverem um curto intervalo livre de doença ou uma apresentação sincrônica, normalmente a intervenção cirúrgica aberta ocorre por seis a oito semanas para avaliar a história natural da doença não tratada por meio de tomografia computadorizada repetida, embora o intervalo específico (ou seja, 6 a 8 versus 12 semanas) não foi estudado rigorosamente. Dessa forma, os pacientes que desenvolvem metástases extrapulmonares rapidamente podem ser poupados da morbidade de uma cirurgia torácica desnecessária. Isso também garante que um pequeno número de lesões-alvo maduras (por exemplo, grandes e de tamanho bastante uniforme) não evoluíram para inúmeras lesões com uma constelação de tamanhos, o que pode alterar a abordagem cirúrgica. Os pacientes com uma ou mais metástases pulmonares são propensos a desenvolver lesões pulmonares adicionais ao longo do tempo. Após metastasectomia potencialmente curativa, lesões adicionais são identificadas em 50% dos casos devido ao crescimento subsequente de lesões anteriormente indetectáveis. As lesões menores têm um tempo de duplicação mais curto e, portanto, uma taxa de crescimento mais rápida do que lesões maiores⁸. As novas lesões são reconhecidas quando esses depósitos tumorais crescem e se tornam reconhecíveis como diferentes do tecido pulmonar circundante.

O objetivo da ressecção curativa de metástases pulmonares é a identificação e remoção completa de todos os focos de malignidade com preservação de uma quantidade máxima de tecido pulmonar normal. Se houver suspeita ou detecção de adenopatia mediastinal por tomografia computadorizada de tórax ou tomografia computadorizada por emissão de pósitrons, então a ultrassonografia endobrônquica (EBUS) guiada por biópsia ou mediastinoscopia cervical pode ser indicada para estadiamento nodal mediastinal patológico. Para a ressecção das metástases do parênquima, uma abordagem aberta (como a toracotomia) tem sido tradicionalmente realizada para permitir a palpação bimanual dos pulmões, no entanto, uma abordagem minimamente invasiva com toracoscopia está associada a menos dor pós-operatória e morbidade pós-operatória e, em muitos casos, pode atingir a ressecção completa^{7,8}.

As abordagens minimamente invasivas para cirurgia torácica têm se tornado cada vez mais populares e podem ser descritas como "toracoscópicas" ou "videoassistidas". A cirurgia toracoscópica envolve múltiplas portas, mas nenhuma maior do que a largura de um dedo, enquanto a cirurgia toracoscópica assistida por vídeo geralmente incorpora uma incisão de minitoracotomia com não mais do que o comprimento de um dedo (10 cm). As técnicas minimamente invasivas são frequentemente referidas coletivamente como "VATS" (cirurgia toracoscópica videoassistida), embora a literatura seja variável e a terminologia não seja padronizada.

A escolha de VATS ou uma abordagem de toracotomia aberta depende das características das metástases, incluindo sua localização, número e tamanho, bem como a estabilidade da lesão avaliada na TC. Uma abordagem conservadora, removendo a menor quantidade de tecido pulmonar necessária para tornar o paciente livre da doença, resulta em maior reserva cardiopulmonar para suportar os tratamentos subsequentes, caso haja uma recorrência. A ressecção em cunha costuma ser suficiente para nódulos periféricos, mas segmentectomia, lobectomia ou mesmo pneumonectomia podem ser necessárias para lesões no hilo ou na parte central do lobo. A mortalidade da cirurgia pulmonar está relacionada à quantidade de tecido pulmonar removido, com taxas de mortalidade de 4 a 10% para pneumonectomia e consistentemente menos de 1% após a ressecção em cunha. Essas taxas de mortalidade não diferem daquelas associadas à ressecção de adenocarcinoma de pulmão⁹.

Em geral, uma ressecção em cunha por VATS é mais apropriada para metástases periféricas estáveis, cada uma das quais não tendo mais do que 3 cm de tamanho. Deve haver um pequeno número de nódulos; uma única metástase é ideal. Numerosas lesões-alvo podem impedir uma abordagem VATS, embora não haja consenso entre os oncologistas cirúrgicos torácicos ou especialistas em sarcoma quanto ao peso da doença que representa um obstáculo intransponível. Uma ressecção em cunha de metastasectomia adequada requer apenas que a margem parenquimatosa não esteja envolvida. Em contraste com as ressecções em cunha para câncer de pulmão de células não pequenas, em que uma margem tão ampla quanto o maior diâmetro da lesão-alvo é frequentemente encorajada por muitos, nenhuma recomendação existe para metastasectomia. Para lesões de localização mais central, uma margem adequada pode não ser alcançada, porque a tensão excessiva do tecido impedirá o fechamento do tecido pulmonar remanescente. Assim, as lesões centrais costumam ser mais bem abordadas com segmentectomia ou lobectomia, e a toracotomia aberta pode ser preferida, embora a lobectomia também possa ser realizada com VATS^{8,9}.

A localização da incisão da toracotomia depende da localização anatômica das metástases (as abordagens anterior e pósterio-lateral são mais comuns) e se a doença é unilateral ou bilateral. A ressecção de metástases pulmonares por uma incisão de toracotomia usa anestesia de um pulmão para atelectasia completa do pulmão não ventilado. A toracotomia aberta expõe a cavidade torácica, facilitando a palpação bimanual do parênquima pulmonar e a ressecção de metástases visíveis e palpáveis.

As opções de abordagem aberta para pacientes com lesões bilaterais conhecidas são esternotomia mediana, toracotomias anteriores bilaterais (incisão em concha) ou toracotomias sequenciais bilaterais. A esternotomia permite o exame simultâneo de ambos os pulmões e a identificação e tratamento da doença oculta contralateral. A incisão em concha (toracotomias anteriores bilaterais) fornece excelente exposição ao aspecto posterior de ambos os pulmões, mas está associada à maior parte da dor pós-operatória e as toracotomias sequenciais bilaterais são uma boa abordagem quando a exposição dos aspectos posteriores de ambos os pulmões e a dissecação sistemática dos linfonodos hilares são necessárias.

A primeira série usando cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS) para realizar metastasectomia foi relatada em 1993. A toracoscopia envolve a passagem de um videoscópio através da parede torácica, dando ao cirurgião uma "janela" para visualização direta do tórax. As portas adicionais são colocadas na parede torácica para permitir a entrada de vários instrumentos. VATS é menos invasivo do que a toracotomia aberta, no entanto, como a toracotomia, deve ser realizada na sala de cirurgia sob anestesia geral com ventilação monopulmonar. Por causa de menos e menores incisões, VATS está associado a menos dor, recuperação pós-operatória mais rápida, tempo de internação hospitalar encurtado e morbidade diminuída a longo prazo. As aderências pós-operatórias intratorácicas são mais leves com VATS em comparação com a toracotomia aberta. VATS tem a vantagem de encurtar o tempo de recuperação e diminuir a perda de sangue em pacientes que requerem ressecção repetida após a recorrência¹⁰.

4 DISCUSSÃO

Embora a metastasectomia pulmonar seja uma operação comumente realizada, a crença em sua eficácia é baseada em dados de registro e estudos de acompanhamento cirúrgico. Até que estudos maiores e bem conduzidos sejam concluídos, a incerteza permanecerá sobre a eficácia da metastasectomia em comparação com outras formas de tratamento, como quimioterapia e radioterapia estereotáxica^{1,10}. Existe apenas um ensaio publicado examinando os benefícios da metastasectomia pulmonar. Este ensaio, da Grã-Bretanha (PulMicc,

NCT01106261), designou aleatoriamente 65 pacientes com câncer colorretal metastático para metastasectomia pulmonar ou monitoramento ativo. O estudo foi interrompido precocemente por baixo recrutamento. Desde a publicação original, mais dados de 28 pacientes randomizados foram adicionados. Dados de sobrevivência com base em 18 meses de acompanhamento adicional estão disponíveis. A sobrevida em cinco anos foi semelhante para aqueles randomizados para cirurgia em comparação com nenhuma cirurgia (36,4 contra 29,6%), e a sobrevida média também foi semelhante (3,78 contra 3,53, respectivamente). O único desfecho medido foi a sobrevivência com poucos dados sobre a necessidade de terapias adicionais e controle local. Outra grande falha neste estudo foi que as características de prognóstico molecular (por exemplo, *BRAF* e *RAS* mutações), e a contribuição da quimioterapia sistêmica não foi delineada¹⁰.

Os relatos de casos anteriores e pequenas séries sugerem que a ressecção prolonga a sobrevida e que a sobrevida livre de recidiva em longo prazo (isto é, cura) é possível em alguns pacientes com envolvimento pulmonar isolado. Uma revisão do Registro Internacional de Metástases Pulmonares identificou 5.206 pacientes com uma variedade de tumores metastáticos primários (carcinomas, sarcomas, tumores de células germinativas e melanomas) que foram submetidos a uma metastasectomia pulmonar. Esta série incluiu 4.572 (88 por cento) nos quais a ressecção completa foi realizada^{9,10}. As taxas de sobrevida geral em 5, 10 e 15 anos foram de 36, 26 e 22%, respectivamente. Os fatores associados a um melhor prognóstico incluíram etiologia das células germinativas, intervalo livre de doença de 36 meses e uma única lesão metastática. Esses resultados foram ainda corroborados por uma análise de 2017 do banco de dados do Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Ao longo de um período de 25 anos, 539 pacientes foram submetidos a 760 metastasectomias de sarcoma de partes moles com intenção curativa. Embora a sobrevida livre de doença mediana de 6,8 meses tenha sido curta, houve uma longa cauda na curva de sobrevida de Kaplan-Meier, 34% sobrevivendo cinco anos e 23% sobrevivendo sete anos.

Uma revisão retrospectiva de 178 pacientes consecutivos submetidos a 256 ressecções cirúrgicas para metástases pulmonares identificou uma ressecção completa em 248 casos. A sobrevida de cinco anos com base no local da doença primária e ressecção completa foi a maior para pacientes com carcinomas de células renais (51,4%), seguido por carcinoma de cólon ou reto (50,3%), sarcoma (21,7%) e melanoma (25%). Outro estudo de metastasectomia pulmonar está em andamento na Bélgica e na Holanda. No entanto, este estudo multicêntrico de fase II prospectivo não randomizado está testando o benefício de adicionar perfusão pulmonar isolada com melfalano no momento da metastasectomia cirúrgica e não está comparando

metastasectomia cirúrgica com quimioterapia sistêmica, monitoramento ativo ou ablação local. Até o momento, 107 pacientes foram tratados, sem mortalidade operatória e 42% de morbidade de grau 3. A taxa de sobrevida global inicial de três anos foi favorável em 57% e o tempo médio de sobrevida foi de 44 meses. Uma atualização em cinco anos relatou mortalidade de 0% com um tempo médio para carcinoma colorretal para progressão local, tempo médio para progressão e sobrevida mediana de 31, 14 e 78 meses, respectivamente. Em pacientes com sarcoma, a progressão local não foi alcançada, mas o tempo médio de progressão e a sobrevida mediana foram de 13 e 39 meses, respectivamente¹¹. Apesar da falta de randomização para ressecção versus quimioterapia sistêmica ou outras formas locais de tratamento, este estudo adiciona evidências adicionais de que a ressecção cirúrgica com ou sem terapia adjuvante oferece uma oportunidade de sobrevida livre de recorrência em longo prazo.

A incapacidade de ressecar completamente todas as áreas de envolvimento pulmonar é amplamente considerada uma contra-indicação para metastasectomia pulmonar. Quase todos os relatórios indicam que a ressecção completa da doença metastática está associada a resultados mais favoráveis. Na série do Registro Internacional, por exemplo, a sobrevida mediana com ressecção completa versus incompleta foi de 35 versus 15 meses, e a taxa de sobrevivência de cinco anos foi de 36 versus 13%^{9,11}.

Os dados do Registro Internacional indicam melhor sobrevida em cinco anos para pacientes com um único foco metastático (foco único 43% versus 34 e 27% para aqueles com dois a três ou mais de três metástases, respectivamente)^{9,11}. Esta observação é verdadeira tanto para pacientes com sarcomas quanto para tumores epiteliais. A relação inversa entre o número de metástases e a sobrevida é provavelmente devido a vários fatores. Quanto maior o número de metástases pulmonares, maior a probabilidade de ressecção incompleta¹². Além disso, se vários nódulos precisarem ser removidos do mesmo lobo ou um nódulo localizado mais centralmente precisar ser removido, uma lobectomia pode ser necessária em vez de uma ressecção em cunha. À medida que mais tecido pulmonar é removido, o risco perioperatório aumenta.

Em uma série de 92 pacientes submetidos a metastasectomia pulmonar para câncer de células renais, a chance de uma ressecção completa foi superior a 80% para pacientes com três ou menos nódulos identificados na TC pré-operatória. Em contraste, se houvesse mais de seis nódulos na TC, a chance de uma ressecção completa não seria superior a 20%. Se a ressecção não for viável no momento da exploração (por exemplo, por considerações técnicas, como uma fissura pulmonar incompleta ou proximidade de uma estrutura vascular importante que estava inaparente nas radiografias pré-operatórias), a ablação intra-operatória usando crioterapia ou

ablação por radiofrequência (RFA) pode ser considerado. Outra alternativa é a colocação de fiduciais para irradiação pós-operatória, quando disponíveis, técnicas como a radiocirurgia estereotáxica sem moldura fornecem uma oportunidade para tratar áreas focais do pulmão com altas doses de radiação, preservando o tecido normal adjacente, de acordo com os estudos¹³.

A maior série, o International Registry of Lung Metastases, descobriu que 53% dos 5.206 pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares tiveram recidiva no pulmão^{9,13}. Entre os 1.042 pacientes submetidos à metastasectomia repetida, as taxas de sobrevida em 5 e 10 anos foram de 44 e 29%, respectivamente. Em contraste, a sobrevida média entre os pacientes que não foram ressecados após recidiva em uma série foi de oito meses. Esses relatórios sugerem que a repetição da cirurgia pode restabelecer o controle no tórax em pacientes cuidadosamente selecionados.

Em uma série de 54 pacientes de uma instituição que foram submetidos a múltiplas ressecções para metástases pulmonares, a porcentagem de pacientes que alcançaram controle local durável da doença após o segundo, terceiro, quarto e quinto procedimentos foi de 27, 19, 8 e 0%, respectivamente^{5,13}. Quando o controle local no tórax é perdido, a sobrevivência se torna sombria, com uma expectativa de vida média de alguns meses. A capacidade de tratar doença pulmonar metastática com ressecções repetidas fornece suporte para o conceito de que a cirurgia pode ser restrita a lesões radiograficamente visíveis sem uma busca aberta usando palpação manual.

Em uma série de 1.104 casos submetidos à ressecção em uma única instituição, entre pacientes sem história de malignidade anterior, 63% dos nódulos solitários ressecados eram malignos, enquanto em pacientes com história de câncer de pulmão ou extrapulmonar, aproximadamente 80% eram malignos¹⁴. O tamanho do nódulo também influenciou a probabilidade de que uma lesão era maligna e que representava um câncer de pulmão primário em vez de uma metástase¹⁴. Para pacientes com história de malignidade extratorácica prévia, a probabilidade de um nódulo pulmonar solitário ser maligno variou de 67% para nódulos ≤ 1 cm de diâmetro a 91% para nódulos > 3 cm. Para lesões ≤ 3 cm, havia uma probabilidade igual de que o nódulo representasse um câncer de pulmão primário ou uma metástase, o câncer de pulmão era mais comum do que a metástase se o nódulo fosse > 3 cm. Embora a avaliação do cenário clínico e das características radiográficas de uma lesão pela TC possa fornecer pistas sobre se uma lesão individual é benigna ou maligna, não é possível distinguir com segurança uma metástase de um câncer de pulmão primário. A ressecção do nódulo é o método mais confiável para estabelecer o diagnóstico e é essencial para traçar a estratégia terapêutica mais adequada para maximizar a sobrevida.

Em um dos únicos estudos que abordam especificamente o benefício do PET, 86 pacientes com metástases pulmonares comprovadas ou suspeitas, considerados potencialmente ressecáveis após tomografia computadorizada convencional, foram submetidos ao PET pré-operatório^{13,14}. Em 19 casos (21%), a cirurgia pulmonar foi excluída com base nos resultados de PET, devido ao achado de metástases extrapulmonares (11 casos), uma recorrência inesperada no local primário (2 casos), linfadenopatia mediastinal (2 casos) ou doença benigna (4 casos). O benefício da PET para pacientes com metástases de sarcoma de tecidos moles (onde as metástases extratorácicas são raras) é menos certo. A captação extratorácica ou mediastinal positiva em uma PET não é evidência suficiente para excluir um paciente da cirurgia por metástases pulmonares.

Estudos demonstram que retardar a intervenção uma vez que uma metástase pulmonar é identificada pela primeira vez pode permitir que as metástases inicialmente ocultas se tornem clinicamente aparentes, permitindo uma ressecção mais completa e melhores resultados em longo prazo. Isso foi ilustrado em uma revisão retrospectiva de 68 pacientes que foram submetidos a metastasectomia pulmonar¹⁵. Na análise multivariada, o único fator prognóstico independente significativo para a sobrevida foi o intervalo mais longo (mais de doze semanas) desde a detecção de metástases pulmonares até a ressecção.

O tempo para metastasectomia, no entanto, pode depender da abordagem cirúrgica prevista (aberta versus minimamente invasiva). Para aqueles com um nódulo profundo ou numerosos nódulos de tamanhos variados que podem exigir toracotomia aberta, que está associada a uma recuperação mais longa e mais morbidade, permitir que a extensão total da doença seja revelada pelo adiamento da cirurgia aberta pode ser benéfico para o paciente. Nessa situação, estudos recomendam atrasar a intervenção cirúrgica aberta por seis a oito semanas, a fim de avaliar a história natural da doença não tratada por meio da repetição da TC. Por outro lado, estudos recomendam que pode-se escolher não atrasar uma metastasectomia VATS para um nódulo periférico isolado em um local favorável porque o tempo de recuperação e o risco cirúrgico são mínimos, e a doença recorrente é tecnicamente mais fácil de ressecar com uma abordagem VATS repetida por causa de menos aderências. O achado de taxas de sobrevida de longo prazo equivalentes para doença recorrente após VATS ou metastasectomia aberta implicam que pode haver pouco significado clínico para micronódulos perdidos com VATS inicial que são ressecados em uma data posterior^{14,15}.

As lesões metastáticas que se estendem além do pulmão e envolvem o diafragma, parede torácica, mediastino ou pericárdio são potencialmente ressecáveis, desde que margens negativas possam ser alcançadas. Em uma revisão sistemática, os estudos disponíveis incluíram

entre 9 e 42 pacientes com taxas de sobrevida de cinco anos que variaram de 10 a 41%. Uma revisão retrospectiva posterior de 1.027 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar incluiu 29 pacientes que tiveram ressecções pulmonares estendidas para tumores epiteliais (62,1%) e sarcomatosos (20,7%). Os procedimentos incluíram três ressecções da parede torácica, um ázigo, um diafragma, quatro ressecções e reconstruções vasculares, seis ressecções com manga e 14 pneumonectomias. A morbidade perioperatória (30 dias) e mortalidade foram 38 (11 de 29) e 0%, respectivamente. Apenas um paciente apresentou complicação importante por fístula broncopleural. A sobrevida geral após uma metastasectomia estendida completa em dois anos foi de 66%, em cinco anos foi de 42% e em 10 anos foi de 36%¹⁵.

Não há estudos randomizados comparando os resultados entre a ressecção aberta e toracoscópica e poucas comparações retrospectivas. Os dados sugerem que os pacientes se saem pelo menos tão bem após VATS quanto após toracotomia e implicam que há pouco ou nenhum significado clínico para nódulos ignorados. Em um estudo de coorte retrospectivo de 186 pacientes submetidos a metastasectomia pulmonar (36 com VATS e 135 por toracotomia), a sobrevida global em cinco anos (70 versus 59%) e a sobrevida livre de recorrência (67 versus 51%) não foram piores após VATS. No entanto, o grupo VATS teve mais frequentemente metástases únicas (56 versus 21%) e doença unilateral (94 versus 67%). Outro estudo tentou minimizar o viés de seleção de pacientes comparando os resultados de ambos os procedimentos em uma população relativamente homogênea de pacientes com duas ou menos metástases de sarcoma por campo pulmonar¹⁶. Quando os 31 pacientes tratados com VATS foram comparados com 29 pacientes submetidos a toracotomia aberta, a sobrevida global e as taxas de recorrência ipsilateral foram semelhantes em ambos os grupos. Neste estudo, novamente, os pacientes com VATS tiveram mais frequentemente lesões únicas (58 versus 38%).

5 CONCLUSÃO

A ressecção cirúrgica agressiva de metástases pulmonares em pacientes adequadamente selecionados pode oferecer uma chance de sobrevida livre de doença estendida que pode não ser possível com a terapia sistêmica. O único estudo randomizado relatou uma sobrevida maior do que a prevista no grupo que não foi submetido à metastasectomia e nenhuma diferença na sobrevida em longo prazo; no entanto, este ensaio teve várias limitações. A experiência retrospectiva mostrou que as taxas de sobrevida global atuarial de 5 e 10 anos após metastasectomia completa são de aproximadamente 36 e 26%, respectivamente.

Para pacientes adequadamente selecionados, estudos sugerem ressecção cirúrgica de metástases pulmonares em vez de terapia sistêmica paliativa. Os resultados ideais são altamente

dependentes da seleção apropriada do paciente. Os resultados são mais favoráveis quanto maior o intervalo livre de doença entre o tratamento do tumor primário e a apresentação da doença metastática, embora não haja um período de tempo absoluto que seja curto o suficiente para que a metastasectomia não seja considerada.

Os resultados são melhores com menos metástases. No entanto, para pacientes com múltiplas metástases, não há consenso entre os cirurgiões torácicos quanto ao peso da doença que representa um obstáculo intransponível. A questão importante é a viabilidade de ressecção de todos os locais da doença, não o número absoluto de metástases em si. No entanto, o grupo de consenso considera a metastasectomia pulmonar a mais adequada para pacientes com três ou menos metástases.

Portanto, os estudos concluem que todas as metástases pulmonares, incluindo tumores bilaterais, devem ser potencialmente ressecáveis. A pneumonectomia deve ser desencorajada e usada apenas em pacientes cuidadosamente selecionados. O tumor primário está sob controle ou controlável (em casos de apresentações sincrônicas). A ausência de doença metastática extrapulmonar; se presente, a doença deve ser controlável com cirurgia ou outra modalidade de tratamento. A reserva cardiopulmonar adequada, fora desses critérios, a ressecção de uma ou mais lesões pulmonares também pode ser indicada em um paciente com malignidade conhecida quando um novo câncer primário de pulmão não pode ser excluído, as metástases sintomáticas (por exemplo, obstrução brônquica com supuração distal) não podem ser tratadas de outra maneira e o tecido precisa ser obtido para uma nova estratégia terapêutica.

Para pacientes que não atendem aos critérios para metastasectomia pulmonar, a radioterapia estereotáxica, a ablação por radiofrequência ou a crioterapia podem oferecer uma alternativa à ressecção para controle local. Outra opção é a quimioterapia sistêmica, dependendo do tipo histológico específico do tumor. Para pacientes que preenchem os critérios para metastasectomia pulmonar, estudos sugerem o uso de cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS) em vez de uma toracotomia aberta para pacientes com uma ou um número limitado de pequenas metástases na periferia de um terço de um pulmão. Para pacientes planejados para toracotomia aberta, estudos sugerem adiar a cirurgia por pelo menos seis a oito semanas, em vez de um intervalo mais curto, para avaliar a estabilidade da lesão e evitar cirurgia desnecessária naqueles com progressão rápida. A necessidade de atraso em pacientes planejados para um procedimento VATS é menos clara.

REFERÊNCIAS

- [1] Macbeth F, Fallowfield L. The myth of pulmonary metastasectomy. *Br J Cancer* 2020; 123:499.
- [2] Srinivas S, Varadhachary G. Spontaneous pneumothorax in malignancy: a case report and review of the literature. *Ann Oncol* 2000; 11:887.
- [3] Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, et al. Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2019; 107:631.
- [4] Todd TR. The surgical treatment of pulmonary metastases. *Chest* 1997; 112:287S.
- [5] Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:657.
- [6] Jagaru A, Chawla S, Menendez L, Conti PS. 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nucl Med Commun* 2006; 27:795.
- [7] Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995; 107:322S.
- [8] Chojniak R, Younes RN. Pulmonary metastases tumor doubling time: assessment by computed tomography. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:374.
- [9] Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37.
- [10] Saisho S, Nakata M, Sawada S, et al. Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11-years of experience. *Surg Endosc* 2009; 23:55.
- [11] Beckers PAJ, Versteegh MIM, Van Brakel TJ, et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Isolated Lung Perfusion in Patients With Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 2019; 108:167.
- [12] Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005; 79:996.
- [13] Filippi AR, Guerrera F, Badellino S, et al. Exploratory Analysis on Overall Survival after Either Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases from Colorectal Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28:505.
- [14] Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest* 2004; 125:2175.
- [15] Tanaka Y, Maniwa Y, Nishio W, et al. The optimal timing to resect pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:1135.
- [16] Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M, et al. Thoracoscopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Surg Endosc* 2001; 15:849.