



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Oncologia Torácica

Evolução da terapêutica cirúrgica das metástases pulmonares

Ana Raquel dos Reis Ferreira

Orientado por:

Prof. Doutor Jorge Manuel Costa da Cruz

JUNHO'2023

RESUMO

As metástases pulmonares são tumores malignos secundários que se vão localizar no parênquima pulmonar, afetando cerca de 30% dos doentes com cancro. A necessidade de um tratamento eficaz é grande, e desde há mais de 100 anos que se começaram a realizar cirurgias para resseção das metástases, sendo a metastasectomia atualmente bastante aceite e globalmente realizada.

Grandes controvérsias relativamente a qual a melhor abordagem, aberta versus minimamente invasiva, continuam a existir, mas começa a haver uma preferência pela minimamente invasiva, justificando-se com a evolução de técnicas de imagem que compensam a necessidade de palpação manual para identificação de nódulos que eram previamente ignorados nas técnicas de imagem mais primitivas.

Coloca-se também em questão a realização de resseções repetidas nos casos de recidivas. Para alguns tipos histológicos parece haver benefício.

Por último, o prognóstico parece ser influenciado por vários fatores, sendo o mais aceite globalmente a realização de uma resseção completa (R0). Outros fatores referidos são o DFI, o tamanho e número das lesões metastáticas e o envolvimento de nódulos linfáticos. Os fatores podem variar de acordo com o tipo de tumor primário, sendo ele próprio um condicionante do prognóstico.

Palavras-chave: metástases pulmonares, metastasectomia, resseção cirúrgica

ABSTRACT

Pulmonary metastases are secondary malignant tumors that are localized in the lung parenchyma, affecting approximately 30% of cancer patients. Consequently, there is a need for effective treatment and over 100 years ago, surgeries for metastasis resection began to be performed, with metastasectomy currently being widely accepted and globally practiced.

There are major controversies regarding the best approach, open surgery versus minimally invasive, but there is a growing preference for minimally invasive procedures, justified by the advancement of imaging techniques that compensate for the need for manual palpation to identify nodules that were previously overlooked in more primitive imaging techniques.

The repetition of resections in cases of recurrence is also questioned. There seems to be a benefit for certain histological types.

Lastly, prognosis appears to be influenced by various factors, with complete resection (R0) being globally accepted as the most influential. Other factors mentioned include disease-free interval (DFI), size and number of metastatic lesions, and involvement of lymph nodes. These factors can vary depending on the type of primary tumor, which itself is a prognostic determinant.

Keywords: pulmonary metastases, metastasectomy, surgical resection

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUÇÃO..... | 6 |
| DISCUSSÃO..... | 8 |
| I. Contexto Histórico | 8 |
| II. Diagnóstico e seleção dos doentes | 11 |
| III. Técnicas cirúrgicas | 14 |
| i. VATS versus Toracotomia | 15 |
| ii. Resseções repetidas | 19 |
| IV. Prognóstico | 21 |
| CONCLUSÃO..... | 24 |
| REFERÊNCIAS | 25 |

INTRODUÇÃO

Metástases pulmonares são tumores malignos secundários, que neste caso se vão localizar no parênquima pulmonar. Constituem a segunda doença maligna mais comum a afetar este órgão (Ceppa & Tong, 2014), afetando aproximadamente 30% dos doentes com cancro (Pastorino, 1997). De entre estes doentes, um subgrupo, apresenta-se com metástases apenas localizadas nos pulmões, sem afetarem mais nenhum órgão (Ceppa & Tong, 2014). Entre as doenças malignas que mais frequentemente metastizam para os pulmões encontram-se o carcinoma do colon e reto, rim, mama, próstata e orofaringe. Adicionalmente, existem vários tipos de tumor primário que vão metastizar preferencialmente para os pulmões, nomeadamente diversos tipos de sarcomas (Mangiameli et al., 2022).

A grande frequência de ocorrência de metástases nestes órgãos ocorre devido às características únicas que estes apresentam, como por exemplo a receção da totalidade do output cardíaco em cada minuto, a presença da rede de capilares mais extensa do corpo e o facto de serem o primeiro local de reserva da maioria da drenagem linfática a entrar no sistema venoso (Gerull et al., 2021). O processo fisiopatológico da metastização pulmonar é iniciado com o crescimento, neovascularização e invasão do tecido pelo tumor primário, seguindo-se o destacamento de células do tumor primário (Gerull et al., 2021).

Por via hematogénea ou linfática, o tumor primário tem então a capacidade de metastização. A mais utilizada por tumores com drenagem venosa para os pulmões será a via hematogénea, tendo como exemplos os tumores da cabeça e pescoço, tireoide, suprarrenal, rins, melanoma e osteossarcoma. A via linfática é a utilizada por tumores primários do pulmão, mama, pâncreas, útero, reto e próstata (Jamil & Kasi, 2023).

As metástases pulmonares são frequentemente diagnosticadas em exames de follow-up de doentes já com doença maligna conhecida, mas também podem ser descobertas com achado incidental que leva à marcha diagnóstica para a identificação do tumor primário (Herold et al., 1996).

Até ao desenvolvimento da Tomografia Computorizada (TC), as radiografias de tórax eram bastante utilizadas no diagnóstico e para avaliar a presença ou não de metástases pulmonares. A TC veio substituí-las de forma mais eficaz, com uma

capacidade acrescida de detecção de um maior número de nódulos e com mais precisão (Hayman et al., 2020).

Consoante o tipo de tumor primário, existem opções de tratamento diferentes, bem como prognósticos clínicos diferentes (Jamil & Kasi, 2023). Para a eliminação das metástases vamos ter a opção da terapêutica cirúrgica, mas temos a possibilidade de várias opções não cirúrgicas como a quimioterapia sistémica, ablação por radiofrequência ou terapia estereotáctica com radiação (radiocirurgia), sendo estas últimas duas limitadas pelo tamanho e localização do nódulo (Ceppa & Tong, 2014).

A passagem da doença maligna de loco-regional para doença sistémica, habitualmente transmite um pior prognóstico e por este motivo considerava-se que o tratamento estaria reservado para palição (Rusidanmu et al., 2021). Era considerado que a terapêutica cirúrgica local não iria resultar em particular benefício numa doença que já era sistémica, mas nem sempre isto se verifica. Já foram apresentados vários trabalhos na área que parecem demonstrar o potencial curativo da metastasectomia, e as taxas de sobrevivência com este tratamento são superiores às demonstradas com outros tipos de terapêutica (Hornbech et al., 2011). Com o passar do tempo e o aprimoramento contínuo das técnicas cirúrgicas com consequências benéficas na segurança das ressecções pulmonares, a metastasectomia pulmonar foi ganhando um papel cada vez mais relevante no tratamento das metástases pulmonares, sendo um procedimento com valor terapêutico e de outcome previsível (Pastorino, 2002).

Apesar deste consenso relativamente ao potencial de cura da metastasectomia, a melhor abordagem cirúrgica continua a ser uma questão debatida. (Pastorino, 2002) Considera-se como objetivo e condição essencial a ressecção completa de todas as metástases pulmonares. Atualmente, a esternotomia mediana juntamente com a abordagem em concha constituem principalmente um interesse histórico. Continua, no entanto, a haver debate relativamente a qual será a melhor abordagem: toracotomia aberta versus VATS (Video-assisted thoracoscopic surgery). Atualmente com a experiência obtida com a VATS, aproximadamente todos os doentes são intervencionados através desta técnica. O benefício da cirurgia aberta com detecção intraoperatória de lesões radiologicamente ocultas versus ressecção toracoscópica e o valor da exploração bilateral versus unilateral apenas pode ser clarificado por grandes ensaios randomizados que são difíceis de conduzir (Pastorino, 2002).

DISCUSSÃO

I. Contexto Histórico

Como já referido anteriormente, os pulmões são os órgãos mais afetados pelo processo de metastização, e num contexto histórico, o desenvolvimento de metástases constituía sempre um fator de mau prognóstico (Cheung et al., 2019), mas quando é que se começou a ter uma atitude mais agressiva relativamente a estas lesões?

A primeira metastasectomia pulmonar está descrita no ano de 1882 por Weinlechner, que consistiu na remoção de metástases de um sarcoma (Ceppa & Tong, 2014; Cruz et al., 2008; Nichols, 2014; Pastorino, 2002; Sudarshan & Murthy, 2020), tendo sido removidas duas lesões pulmonares metastáticas incidentais durante a cirurgia de resseção da parede torácica por um sarcoma ósseo (Cheung et al., 2019; Cruz et al., 2008). Um segundo caso é atribuído a Kronlein, pouco depois do previamente descrito, em que o doente sobreviveu 7 anos após a metastasectomia pulmonar (Pastorino, 2002).

Em 1898, surgiu um trabalho alemão de Gerulanos, em que foi reportada uma resseção pulmonar num jovem de 15 anos, devido a um sarcoma que teria invadido o pulmão através da parede torácica (SEILER et al., 1950). Assim podemos constatar que os primeiros tumores primários em que se aplicaram técnicas cirúrgicas para remoção de metástases pulmonares foram os sarcomas, tumores na qual as terapêuticas médicas existentes não eram eficazes.

No entanto, foi apenas em 1927 que foi descrita a primeira metastasectomia como cirurgia independente por Divis na Europa, planeada (Cheung et al., 2019; Pastorino, 2002) e em 1930 por Torek nos EUA (Pastorino, 2002).

Em 1927, em Londres, foi realizada por Tudor Edwards uma resseção sublobar de uma metástase proveniente de um sarcoma da perna, que teria sido amputada 6 anos antes. Este é um caso de sucesso pois o doente sobreviveu 18 anos após a cirurgia (Ceppa & Tong, 2014; Downey & Bains, 2016; Pastorino, 2002).

Em 1933, Churchill realizou a primeira lobectomia (Ceppa & Tong, 2014; Pastorino, 2002). Esta foi realizada num doente que teria sido submetido a uma nefrectomia para um adenocarcinoma um ano antes e reporta-se que terá sobrevivido 12 após a resseção pulmonar. Da experiência obtida deste caso e de outros

subsequentes, Churchill refere em 1940 que a cirurgia de ressecção pulmonar para metástases conhecidas será de experimentação, mas que no geral pode ser tida em consideração quando está presente apenas uma metástase de uma malignidade de baixo grau, após erradicação completa do tumor primário (Seiler et al., 1950). Estaria aqui um início de critérios de seleção dos doentes propostos para este tipo de intervenção, podendo concluir que os doentes selecionados, mesmo nas primeiras intervenções, teriam condições que favoreceriam um melhor diagnóstico. Entre os anos 40 e os meados dos anos 60, a metastasectomia pulmonar não era realizada frequentemente e era oferecida apenas a doentes altamente selecionados, como já foi descrito (Rusch, 1995).

No ano de 1947, Alexander and Haight descreveram critérios de seleção de doentes para a metastasectomia pulmonar (Ceppa & Tong, 2014; Cheung et al., 2019; Cruz et al., 2008; Downey & Bains, 2016; Hornbech et al., 2011; Pastorino, 2002), através da análise de 24 doentes, que continuam a serem considerados apropriados até hoje. Estes critérios serão revistos mais à frente, bem como uma nova proposta de critérios revistos por Thomford em 1965 (Hornbech et al., 2011b).

Nos casos descritos até aos anos 50, a lobectomia parcial e a excisão local eram realizadas, mas a pneumonectomia era normalmente o procedimento de escolha. Mais próximo dos anos 50, a lobectomia ganhou terreno e foi realizada mais vezes que os outros procedimentos, aparentando oferecer melhores resultados (Seiler et al., 1950).

No ano de 1979, surgiu um estudo mais alargado por McCormack e Martini, que contemplava 622 toracotomias realizadas em 402 doentes (Pastorino, 2002), onde demonstraram haver potenciais benefícios na realização de ressecções pulmonares múltiplas no caso de os doentes apresentarem metástases bilaterais ou múltiplas (Cheung et al., 2019).

Cerca de duas décadas depois, surge uma meta-análise que avalia a experiência de vários centros mundiais, realizadas pelo International Registry, fundamentada em 5206 doentes e 6580 cirurgias (Pastorino et al., 1997). Deste trabalho, foi reportada uma sobrevivência aos 5 anos de 13 a 36%, concluindo-se que a metastasectomia é um procedimento seguro e potencialmente curativo (Cheung et al., 2019).

A experiência do Centro Memorial Sloan-Kettering, nos anos 70, realizada com osteossarcomas, observou que 83% dos doentes tratados com amputação vieram a

desenvolver metástases dentro dos primeiros 2 anos e que nenhum deles estaria vivo ao fim de 5 anos. Tendo em conta a falta de terapêutica sistémica eficaz, introduziu-se a realização de resseções de metástases pulmonares sistemáticas. Dos 29 doentes em que foram realizadas toracotomias, 4 sobreviveram mais de 19 anos, tendo recebido um máximo de 9 toracotomias (Pastorino, 2002). Nestes doentes foi demonstrada que a melhor abordagem seria uma esternotomia mediana com exploração manual bilateral de ambos os pulmões (Johnston, 1983; Pastorino, 2002; Pastorino et al., 1990).

Atualmente, as abordagens cirúrgicas mais usadas são a toracotomia aberta e a toracoscopia vídeo-assistida (VATS), havendo um crescimento na preferência pela VATS, que será descrito mais à frente. A esternotomia mediana e a toracotomia em concha perderam o seu uso e, historicamente era realizada uma toracotomia póstero-lateral (Cheung et al., 2019).

Podemos então retirar que é feita uma seleção criteriosa e cuidada dos doentes apropriados para serem submetidos ao procedimento cirúrgico, garantindo a realização da resseção pulmonar com intenção curativa e morbidade ou mortalidade perioperatória mínima (Cheung et al., 2019).

II. Diagnóstico e seleção dos doentes

Apesar de as metástases pulmonares terem uma grande prevalência em doentes com cancro, a grande maioria destes doentes não apresenta sintomas. Apenas cerca de 15% dos doentes pode apresentar sintomas como tosse, hemoptises ou desconforto torácico (Cheung et al., 2019; Hayman et al., 2020). Os sintomas podem refletir a proximidade das lesões metastáticas às vias aéreas centrais (Rusch, 1995). O mais comum é as metástases pulmonares serem achados incidentais, na imagiologia (Cheung et al., 2019), requerida pelos variados motivos, mas também em seguimento de doentes com malignidades.

As radiografias torácicas eram amplamente usadas numa perspetiva histórica, pela falta de melhores métodos de imagem, mas com a evolução destes métodos, foi substituída pela TC como modalidade diagnóstica. Esta demonstra uma maior eficácia e precisão na deteção de nódulos pulmonares (Davis, 1991).

Tipicamente, as metástases pulmonares são observadas, tanto na radiografia como na TC, como nódulos pulmonares periféricos, localização onde se encontram com mais frequência, lisos e bem circunscritos, e sem opacidades em vidro despolido (Kanzaki et al., 2021; Rusch, 1995). Podem ser de tamanho variável e quando se encontram na periferia poderão apresentar um espessamento intersticial difuso (Hayman et al., 2020).

Nesta fase do diagnóstico, é importante pensar no diagnóstico diferencial, principalmente se estivermos na presença de um nódulo pulmonar solitário, poderemos estar perante um tumor pulmonar primário. Nestes casos, se os nódulos não apresentarem as características habituais das metástases e forem espiculados, deve-se realizar uma biópsia pré-operatória da lesão dado que muitas vezes durante a cirurgia no exame extemporâneo, os anatomopatologistas não conseguem distinguir se estamos perante metástases do tumor do cólon ou reto ou se será um tumor primitivo. Saber a história do doente, nomeadamente hábitos tabágicos, em conjunto com os achados imagiológicos e o tipo de malignidades prévias pode ajudar a fazer este diagnóstico diferencial (Kanzaki et al., 2021). A história tabágica será relevante também porque se correlaciona com várias comorbilidades e predispõe o doente a um risco elevado de desenvolver complicações pós-operatórias (Kanzaki et al., 2021). No cancro colorretal

(CCR), a presença ou ausência de opacidades em vidro despolido é uma boa característica a auxiliar o diagnóstico diferencial (Ohtaki et al., 2018).

Como já foi referido, os doentes passam por uma seleção criteriosa de modo a serem elegíveis para o procedimento cirúrgico, e apesar de não haverem guidelines oficiais, os critérios descritos na literatura são amplamente aceites.

Alexander and Haight descreveram em 1947 os primeiros critérios de seleção: (1) o tumor primário está controlado ou é controlável, (2) na presença de doença extrapulmonar esta deve estar controlado ou ser controlável e (3) o doente deve estar apto para o procedimento cirúrgico (a reserva pulmonar do doente irá tolerar a ressecção pulmonar) (Ceppa & Tong, 2014). Estes critérios foram revistos em 1965 por Thomford, resultando nos seguintes:

1. Os candidatos devem apresentar um risco apropriado á realização da intervenção cirúrgica.
2. O tumor primário deve estar controlado.
3. Não devem haver evidências de metástases em qualquer outra parte do corpo.
4. A imagiologia deve demonstrar metástases apenas num pulmão. (Erhunmwunsee & Tong, 2016; Kondo et al., 2004)

Atualmente os critérios ainda se baseiam nos descritos, mas com os avanços cirúrgicos, radiológicos e de cuidados críticos alguns deles foram expandidos, passando a ser:

1. O tumor primário deve estar controlado ou ser controlável.
2. Não existem metástases extra-torácicas não controladas ou que não sejam controláveis.
3. Todo o tumor deve ser ressectável, com manutenção de reserva pulmonar adequada.
4. Não haver alternativas de tratamento médico com menor morbidade (Cheung et al., 2019; Erhunmwunsee & Tong, 2016).

Kondo et al. (2005), sugere um exemplo de critérios atuais, em que divide em critérios major: (1) o paciente deve apresentar um bom risco para a intervenção cirúrgica, (2) o tumor primário está controlado, (3) não existem outras metástases, extrapulmonares; ou a existirem, podem ser controladas por cirurgia ou outra

modalidade de tratamento, (4) as metástases pulmonares aparentam ser completamente ressecáveis, e acrescenta ainda indicações adicionais: (1) existência de quimioterapia sistêmica eficaz como modalidade combinada, (2) dificuldade no diagnóstico diferencial de tumor primário do pulmão, (3) não existência de outro tratamento eficaz, à exceção da resseção, (4) metástases pulmonares sintomáticas (ex.: pneumotórax, hemoptises). Dos critérios major referidos, um tem particular relevância: “as metástases pulmonares aparentam ser completamente ressecáveis”, pois foi observado que os doentes que são submetidos a resseções incompletas têm maior probabilidade de um mau prognóstico, com grande probabilidade de recidivarem, independentemente do tumor primário (Kanzaki et al., 2021).

Mesmo havendo estes critérios descritos e globalmente aceites, continua a haver a necessidade de desenvolver guidelines fortes e específicas para que o processo de seleção dos doentes seja otimizado (Cheung et al., 2019).

III. Técnicas cirúrgicas

Atualmente a utilização da cirurgia já é globalmente aceita como abordagem curativa no que toca às metástases pulmonares. A opção de operar todos os casos de metástases pulmonares, qualquer que seja o tipo de tumor primário e desde que seja verificado que o doente tolera o procedimento e a resseção completa é possível de realizar, é totalmente válida (Cruz et al., 2008). O objetivo principal da metastasectomia é atingir uma resseção completa enquanto se preserva o maior volume de parênquima possível (Mangiameli et al., 2022).

Embora haja uma concordância sobre o papel da metastasectomia como segura e eficaz, há ainda bastantes questões a serem debatidas relativamente a este tópico: se se devem ressecar metástases múltiplas, se resseções repetidas apresentam benefício e se abordagens minimamente invasivas apresentam os mesmos resultados e eficácia, havendo falta de consenso neste último tópico (Servais & Swanson, 2016).

No que concerne à toracotomia aberta, as que ainda são realizadas são feitas através de uma toracotomia anterior, mas nem sempre isto se verificou. Historicamente, a abordagem usada era, como já foi referido anteriormente neste trabalho, a toracotomia póstero-lateral ou a abordagem em concha, sem esquecer a esternotomia mediana. Quando surgiu esta última, preocupações foram levantadas relativamente a uma exposição sub-ótima e a complicações da ferida cirúrgica (Johnston, 1983). Tendo em conta que a maior parte das doenças pulmonares passíveis de serem submetidas a cirurgia são normalmente unilaterais, não se considerava necessário dominar este tipo de abordagem. Eventualmente foi demonstrado que esta abordagem teria melhores tempos de recuperação (Cooper et al., 1978), comprovando a opinião de que a incisão por esternotomia seria um procedimento menos mórbido do que a toracotomia bilateral (Johnston, 1983).

Mais recentemente, a questão mais abordada é relativamente à escolha entre toracotomia ou VATS. Muitos trabalhos são feitos numa tentativa de comparação destas abordagens, mas continua a não haver guidelines oficiais que indiquem qual a abordagem ótima a ser utilizada, mas também qual o melhor tipo de resseção e se se deve efetivamente efetuar uma avaliação dos nódulos linfáticos ou não (Mangiameli et

al., 2022), questão esta que acaba por influenciar a decisão entre VATS ou toracotomia, pela possibilidade de palpação manual.

Já em 2008, referia-se uma maior capacidade de intervenção ao nível da cirurgia pulmonar, pelo que eram realizadas várias reoperações para metastasectomia (Cruz et al., 2008). Este assunto será abordado mais à frente.

i. VATS versus Toracotomia

Há uma constante evolução das técnicas cirúrgicas de forma a que estas continuem a ser eficazes e ao mesmo tempo menos maliciosas para os doentes, com recuperações mais rápidas e minimização de complicações.

Na cirurgia torácica, surgiu a VATS (video-assisted thoracic surgery). A VATS foi sendo progressivamente aceite desde os anos 90. Inicialmente seria mais usada para vários procedimentos usados em patologia pleural e resseções não anatómicas para doenças benignas (Perentes et al., 2015). Avanços na tecnologia da câmara de vídeo em conjunto com o desenvolvimento de instrumentos endoscópicos percutâneos vieram alargar a aplicabilidade da toracosopia. A aplicação de um trauma limitado é uma das principais vantagens da técnica, que resulta numa diminuição da morbilidade (Mutsaerts et al., 2002).

A sua aplicação à terapêutica cirúrgica das metástases pulmonares esteve sujeita a mais resistência, e hoje em dia ainda há algumas questões a serem melhor estudadas. Em 1996, foi realizado um estudo de onde foi retirada a conclusão que se deveria continuar a usar a toracotomia como técnica para a metastasectomia pois foi demonstrada que a VATS, como realizada nesta altura, com as condições de imagem existentes, iria falhar na deteção de algumas metástases (McCormack et al., 1996).

Historicamente era recomendada a palpação manual dos pulmões aquando a realização da metastasectomia, de forma a garantir a resseção completa de todas as lesões metastáticas, mais especificamente as que não eram identificadas pelas técnicas de imagem previamente ao procedimento (Eckardt & Licht, 2014; Mangiameli et al., 2022; Servais & Swanson, 2016).

Em 2013, a ACCP (American College of Chest Physicians) declarou que a VATS deveria ser preferida em detrimento da toracotomia aberta, nos casos cancro do pulmão precoce em centros com experiência (Perentes et al., 2015). Em 2010, a ESTS (European Society of Thoracic Surgery), ainda considerava a VATS como um procedimento diagnóstico e não terapêutico quando aplicada às metástases pulmonares (Eckardt & Licht, 2014; Perentes et al., 2015).

Ao longo dos anos foram surgindo mais trabalhos a comparar as duas técnicas, mas continua a haver uma grande falta de estudos prospetivos aleatórios. Entre os trabalhos existentes, comparam-se a taxa de complicações, os tempos de recuperação, a capacidade de identificação de nódulos não visualizados na avaliação pré-operatória e também qual a influência na sobrevida. Podem-se reunir as seguintes questões: 1) que evidência suporta a palpação manual durante a metastasectomia pulmonar, 2) na escolha entre VATS e abordagem aberta, há evidência de um outcome diferente, 3) em doentes com metástases bilaterais identificadas, ter uma abordagem simultânea ou faseada resulta num outcome diferente, 4) qual a evidência de resultados diferentes ao realizar uma exploração unilateral vs bilateral inicialmente? (Molnar et al., 2010)

Se se deve fazer a palpação manual durante a cirurgia ou não, continua a ser uma questão muito debatida, dependente da acuidade e evolução dos métodos de imagem. Após a análise de vários estudos retirou-se que a sensibilidade da TC de alta resolução seria de 75% e da TC-PET de 66-67.5%. Também se concluiu que mais de um terço dos nódulos em pacientes com um carcinoma primário eram falsos positivos na TC (Macherey et al., 2016). No entanto, é importante referir que a quantidade de metástases pulmonares pequenas varia para cada tipo tumoral primário. As metástases originadas de osteossarcomas têm tendência a ser mais pequenas, portanto a sensibilidade da TC de alta resolução é menor (Kanzaki et al., 2021). Apesar disto, a sensibilidade deste método de imagem a detetar metástases pulmonares no caso de tumores primários que não osteossarcomas é satisfatoriamente alta (Kang et al., 2008), mantendo a controvérsia relativamente à palpação manual, podendo defender-se a confiança no método imagiológico (Kanzaki et al., 2021; Nakas et al., 2009). No entanto, continuam a haver trabalhos que referem a não identificação de diversos nódulos e continuam a defender a toracotomia como abordagem a adotar (Cerfolio et al., 2011; Ellis et al., 2011; Parsons et al., 2007).

Alguns autores defendem que a VATS em combinação com imagiologia moderna pré-operatória como a TC de alta resolução tem demonstrado um grande interesse para a metastasectomia pulmonar, tendo em conta que a maioria das metástases se encontram localizadas mais na periferia, tornando-as acessíveis a ressecção por VATS (Gonzalez et al., 2019, 2021).

Com a evolução dos métodos de imagem, as TC's atuais já conseguem detetar nódulos com dimensões de 2 ou 3 mm, e esta resolução continua a evoluir. Podemos começar a identificar lesões que seriam de difícil identificação mesmo à palpação. Além disto, foi sugerido que deixar nódulos de dimensões inferiores a estas pode não clinicamente significativo. Após a metastasectomia, o doente será monitorizado proximamente, com um follow-up rígido, e metástases pulmonares que sejam novas ou que não tenham sido identificadas serão reconhecidas assim que atinjam o tamanho detetado pela imagem (Servais & Swanson, 2016).

Numa tentativa de ultrapassar as limitações da falta de palpação na VATS, alguns trabalhos mencionam a realização de toracoscopias assistidas por mão (hand-assisted) para as metástases bilaterais, através de um acesso triangular esternocostal (Detterbeck & Egan, 2004; Long et al., 2011; Raza et al., 2014). Através deste acesso, o pulmão pode ser palpado manualmente (Nichols, 2014).

No que toca ao outcome oncológico, vários estudos não reportam qualquer diferença (Greenwood & West, 2013; Lin et al., 1999). No entanto, a VATS apresenta várias vantagens, nomeadamente: necessidade de tempo hospitalar mais curto no pós-cirurgia, menor tempo de drenagem torácica, menos complicações e incisões menores (Dong et al., 2014; Fragoso et al., 2010; Gonzalez et al., 2019; Greenwood & West, 2013; Perentes et al., 2015). Destaca-se também que a VATS é um procedimento menos invasivo, o que é particularmente benéfico tendo em conta que muitos doentes serão submetidos a cirurgia repetidas vezes, e através da toracoscopia, diminuem-se as adesões pleurais (Mangiameli et al., 2022).

Nos trabalhos analisados, parece haver alguma concordância relativamente aos parâmetros de sobrevida livre de doença (DFS) e sobrevida global (OS). Vários estudos demonstraram não existir diferença na OS, quando comparadas as abordagens cirúrgicas (aberta vs toracoscopia), independentemente do tipo de tumor primário (Greenwood & West, 2013; Mutsaerts et al., 2002). Foi reportado por Nakas et. al que a

DFS não seria afetada pela abordagem escolhida, pelo menos quando avaliadas as metástases do cancro colorretal (Mangiameli et al., 2022). Por oposição, também já foram reportadas taxas de sobrevida global maiores com a abordagem toracoscópica, tendo sido retirada a conclusão que esta abordagem seria uma opção aceitável em termos de identificação tumoral e de sobrevida (Cheang et al., 2015; Murakawa et al., 2017). De acordo com estes dados, podemos concluir que a ressecção das metástases pulmonares identificadas pela imagem, é suficiente para atingir um benefício em termos de sobrevida comparável ao alcançado aquando da palpação manual. É possível que à palpação sejam identificados, além de nódulos metastáticos, lesões adicionais não-metastáticas, e que a ressecção destas últimas, leve a uma diminuição de reserva pulmonar desnecessária (Cheang et al., 2015).

Como se pode observar, até à data existem poucos estudos de alta qualidade de onde seja possível retirar conclusões que possibilitem a existência de guidelines oficiais. Como não são encontradas diferenças significativas no que toca à sobrevida dos doentes com qualquer uma das abordagens, não se pode recomendar uma abordagem em detrimento da outra (Greenwood & West, 2013).

No Centro Clínico Champalimaud, com a maior experiência na realização da VATS, todos os doentes são intervencionados através da via vídeo-assistida. Se considerarem necessário, realizam palpação digital através das portas criadas para a VATS e se houver dificuldade de acesso ao nódulo a ser retirado, pela sua localização mais central ou tamanho muito reduzido, pode-se proceder à marcação por arpão aquando da realização da imagem.

Falando brevemente de outra técnica cirúrgica e do tipo de ressecção realizado, mais recentemente, temos a opção da cirurgia robótica. Em paralelo com o aumento do uso da cirurgia robótica, começa também a ser mais frequente a realização de segmentectomias. A cirurgia robótica permite a realização de ressecções anatómicas mais complexas de uma forma minimamente invasiva. Também houve um grande aumento da realização de segmentectomias através da VATS (Zhou et al., 2022). Apesar do artigo referido se centrar mais no NSCLC (non-small cell lung cancer), da experiência do Centro Clínico Champalimaud, a realização de segmentectomias na terapêutica das metástases pulmonares via VATS também começa a ganhar grande preferência.

ii. Resseções repetidas

A recorrência das metástases pulmonares é bastante frequente, avaliando-se que cerca de 53% dos doentes sofrem de recorrência após uma resseção completa (Pastorino et al., 1997). No caso específico do CCR, a causa de morte mais frequente é a recorrência após as metastasectomia pulmonar (Murakawa, 2021), portanto é de interesse saber se resseções repetidas conseguem modificar este paradigma. Refere-se um caso de interesse, em que um doente com osteossarcoma, foi sucessivamente submetido a 13 cirurgias para resseção de metástases pulmonares, que lhe foram prolongando a vida, e quando se deixou de operar as recidivas, acabou por falecer.

Se a evidência existente para as metastasectomias pulmonares não é da qualidade que se pretende, no caso específico das resseções repetidas, a situação ainda se apresenta pior.

Muito poucos estudos analisam as metastasectomias repetidas, como tal, os resultados e a avaliação da eficácia das mesmas derivam de um número limitado de doentes inseridos em grandes estudos que analisam primariamente a primeira metastasectomia pulmonar. Apesar da falta de evidência, o procedimento é realizado bastantes vezes (Ambroggi et al., 2021). No caso do CCR, é a cirurgia de repetição realizada com mais frequência, quando tendo em vista as metastasectomias, e estima-se que a sua taxa de realização tenha vindo a aumentar ao longo dos anos, com uma percentagem de cerca de 15% nos anos 60, subindo bem acima dos 20% nos anos 2000 (Fiorentino & Treasure, 2010).

Mesmo assim, algumas conclusões são retiradas. Pensa-se que as resseções repetidas possam ser necessárias para atingir a cura permanente e que é uma opção segura e eficaz para as recorrências no a longo-prazo (Pastorino et al., 1997).

É reportado que a sobrevida aos 5 anos será de 65%, significativamente maior do que o valor reportado dos doentes que apenas são submetidos a uma metastasectomia e não foi reportada mortalidade perioperatória. Apesar destes bons resultados, verificou-se um grande aumento da morbilidade a partir da segunda metastasectomia, chegando aos 25% na quinta intervenção. Também se verificou que após a quinta intervenção, todos os doentes apresentaram recorrência da doença (Mineo et al., 2015).

Alguns estudos concluem que as resseções repetidas são ótimas opções nas recidivas iniciais. Com o aumento do número de recidivas as metástases passam a ser mais agressivas e tanto a DFS como a OS começam a diminuir, podendo considerar que o valor do tratamento decresce (Handy et al., 2019; Mineo et al., 2015).

IV. Prognóstico

Ao longo da evolução da terapêutica cirúrgica, foi-se percebendo que era importante avaliar os fatores que influenciavam o prognóstico. Percebeu-se também que estes fatores não são os mesmos para todos os tipos de tumor primário.

Pastorino et al., 1997, de forma a analisar globalmente 5206 casos de diversos tipos histológicos primários, criou um sistema de grupos de prognóstico, que teria em conta todos os fatores prognósticos relevantes. Foram usados os seguintes parâmetros: ressecabilidade da metástase, DFI (disease-free interval) e o número de metástases. Deste trabalho, concluíram que a histologia do tumor primário seria o fator prognóstico mais relevante para a OS após a metastasectomia pulmonar (Pastorino et al., 1997; Sudarshan & Murthy, 2020).

O DFI, considerado em 1997 como um bom parâmetro de avaliação de prognóstico, começou mais tarde a considerar-se que se correlacionaria de forma variável com a sobrevida dos doentes, pondo-se em causa o seu valor prognóstico (Pastorino, 2002; Sudarshan & Murthy, 2020). Alguns estudos indicam que um DFI mais longo estará associado com melhores outcomes após a resseção cirúrgica, mas não é claro se é a própria natureza indolente do tumor, que, portanto, levará a um DFI mais longo, que condiciona os melhores resultados, no lugar do intervalo em si (Sudarshan & Murthy, 2020). A definição do DFI potencialmente também varia entre os vários estudos (Sudarshan & Murthy, 2020), mas considera-se que seja o intervalo entre o tratamento do tumor primário e o aparecimento de metástases (Pastorino, 2002). Em relação ao tempo propriamente dito, não há consenso. Não se sabe qual será o cut-off para a realização ou não de metastasectomia, havendo estudos que referem desde 8 meses a 5 anos de DFI, como importante fator de prognóstico (Pastorino, 2002; Sudarshan & Murthy, 2020).

O tipo de tumor apresenta uma influência significativa nos resultados após a metastasectomia. Após a resseção, se ficarem margens positivas ou tiver sido realizada uma resseção incompleta, temos critérios quase universalmente aceites de mau prognóstico (Sudarshan & Murthy, 2020). Inicialmente pensava-se que o número de metástases também seria um fator prognóstico importante e que quanto maior, menor seriam as taxas de sobrevida, mas ao longo dos anos vários autores foram reportando

bons resultados após resseções de metástases múltiplas em ambos os pulmões. A probabilidade de sobrevivência tende a diminuir com o maior número de metástases, mas não há nenhum cut-off definido a partir do qual a metastasectomia passe a ser um procedimento fútil (Pastorino, 2002).

No que toca a fatores prognósticos para diferentes tipos de tumores primários, serão abordados brevemente, o cancro colorretal (CCR) e os sarcomas.

No caso do CCR, é atualmente aceite que o principal indicador de prognóstico da sobrevida a longo-prazo é a radicalidade da cirurgia, enquanto que o número e a distribuição das metástases, níveis pré-cirúrgicos elevados de antígeno carcinoembrionário (CEA), o DFI, envolvimento de nódulos linfáticos hilares ou mediastínicos, a presença de nódulos solitários no fígado e a terapêutica sistémica, eram fatores considerados em estudos retrospectivos (Petrella et al., 2017). Outros fatores de prognóstico referidos noutros trabalhos são o tamanho dos nódulos, metástases a envolver os nódulos linfáticos, uma idade superior a 70 anos, DFI inferior a 2 anos e metástases extra-torácicas tratadas previamente à metastasectomia pulmonar (Kanzaki et al., 2021) e ainda heterogeneidade de tamanho, ou seja, diferença entre o diâmetro máximo e mínimo, que caso seja maior que 5 mm, representa um prognóstico negativo (Maniwa et al., 2017).

Há uns anos atrás foi conduzido o primeiro estudo randomizado para a metastasectomia pulmonar em doentes com cancro colorretal (PulMiCC), que acabou por ser terminado por dificuldades no recrutamento de doentes. No entanto, foram retiradas as seguintes conclusões: a sobrevivência aos 5 anos foi de 40%, o que representa o já observado noutros estudos mais antigos de follow-ups de doentes. Ainda assim, o grupo de controlo obteve sobrevivências mais altas do que seria o expectável para doentes com metástases pulmonares que não eram submetidos a qualquer tratamento (taxa de sobrevivência de 29%) (Treasure et al., 2019).

No que concerne ao sarcoma, a metastasectomia pulmonar é também associada a sobrevivência prolongada. Vários estudos tentaram identificar os fatores de prognóstico, podendo considerar que a resseção incompleta, um tamanho superior a 2 cm e um DFI inferior a 12 meses estão associados a piores taxas de sobrevivência (Yamamoto et al., 2019), o que vai de encontro ao facto de a possibilidade de resseção completa ser um fator de escolha dos doentes para o procedimento (Kim et al., 2011),

como já falado anteriormente. Resseções pulmonares repetidas demonstraram melhorar a sobrevivência (Kim et al., 2011; Yamamoto et al., 2019).

É globalmente aceite no caso dos sarcomas que a metastasectomia pulmonar fornece uma sobrevida prolongada, e deve ser sempre considerada (quando segura) (Petrella et al., 2017). Vários trabalhos reportaram uma OS aos 5 anos de aproximadamente 50%, e também uma superioridade na sobrevida dos doentes submetidos a resseções repetidas, quando comparados com doentes com ressecção única (Kim et al., 2011; Yamamoto et al., 2019).

CONCLUSÃO

Apesar da falta de estudos randomizados que comprovem o valor terapêutico da metastasectomia pulmonar, em parte pela questão ética que se coloca à sua realização, esta cirurgia é bastante aceita e globalmente realizada.

A técnica mais usada começa a ser a VATS, apesar de ainda existir alguma controvérsia relativamente à necessidade da realização de palpação manual. No Centro Champalimaud a abordagem usada é sempre a VATS e compensa-se a palpação manual com palpação digital pelas portas da VATS e se necessário, com marcação dos nódulos por arpão.

No que toca à realização de ressecções repetidas, já foi demonstrada eficácia, dependendo do número de reoperações realizadas. No caso dos sarcomas demonstrou-se grande benefício.

Diversos fatores vão influenciar o prognóstico, sendo o mais relevante também considerado uma condição à realização da cirurgia: a capacidade de ressecção completa (R0). Acrescentam-se diversos outros fatores prognósticos que são variáveis para os diferentes tipos de tumores primários.

Por fim, sugeria-se a realização de estudos que avaliassem qual seria o potencial benefício da metastasectomia em doentes não tão restritamente selecionados, tendo em conta que até hoje, a realização desta cirurgia apenas se apresenta como uma possibilidade para os doentes que aparentemente já apresentam os melhores fatores para a sobrevivência, deixando uma questão relativamente à superioridade da técnica: será que esta se continua a verificar quando realizada em doentes com fatores menos apelativos?

REFERÊNCIAS

- Ambrogi, V., Tamburrini, A., & Tajé, R. (2021). Results of redo pulmonary metastasectomy. *Journal of Thoracic Disease*, 13(4), 2669–2685. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-4064>
- Ceppa, D. P., & Tong, B. C. (2014). Pulmonary Metastasis. In *Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery* (2nd ed., pp. 145–155). McGraw-Hill Education.
- Cerfolio, R. J., Bryant, A. S., McCarty, T. P., & Minnich, D. J. (2011). A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 91(6), 1696–1700; discussion 1700-1. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.075>
- Cheang, M. Y., Herle, P., Pradhan, N., & Antippa, P. (2015). Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for pulmonary metastasectomy: a systematic review. *ANZ Journal of Surgery*, 85(6), 408–413. <https://doi.org/10.1111/ans.12925>
- Cheung, F. P. Y., Alam, N. Z., & Wright, G. M. (2019). The past, present and future of pulmonary metastasectomy: A review article. In *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Vol. 25, Issue 3, pp. 129–141). Japanese Association for Coronary Artery Surgery. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.18-00229>
- Cooper, J. D., Nelems, J. M., & Pearson, F. G. (1978). Extended indications for median sternotomy in patients requiring pulmonary resection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 26(5), 413–420. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)62919-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)62919-0)
- Cruz, J., Felizardo, M., Silva, J., Monteiro, F., Rodrigues, T., Caldeira, J., Costa, L., & Cravino, J. (2008). *CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR CIRURGIA DAS METÁSTASES PULMONARES Summary Surgery of pulmonary metastasis*.
- Davis, S. D. (1991). CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology*, 180(1), 1–12. <https://doi.org/10.1148/radiology.180.1.2052672>
- Detterbeck, F. C., & Egan, T. M. (2004). Thoracoscopy using a substernal handport for palpation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 78(3), 1031–1036. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.04.009>

- Dong, S., Zhang, L., Li, W., Du, J., Liu, X., & Chen, X. (2014). Evaluation of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Pulmonary Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *9*(1), e85329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085329>
- Downey, R. J., & Bains, M. S. (2016). Open Surgical Approaches for Pulmonary Metastasectomy. In *Thoracic Surgery Clinics* (Vol. 26, Issue 1, pp. 13–18). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.09.003>
- Eckardt, J., & Licht, P. B. (2014). Thoracoscopic or Open Surgery for Pulmonary Metastasectomy: An Observer Blinded Study. *The Annals of Thoracic Surgery*, *98*(2), 466–470. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.063>
- Ellis, M. C., Hessman, C. J., Weerasinghe, R., Schipper, P. H., & Vetto, J. T. (2011). Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation. *American Journal of Surgery*, *201*(5), 619–622. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.01.005>
- Erhunmwunsee, L., & Tong, B. C. (2016). Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy. *Thoracic Surgery Clinics*, *26*(1), 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.09.002>
- Fiorentino, F., & Treasure, T. (2010). A plea for consistency in the reporting of surgical series illustrated with an analysis of 51 follow-up reports of pulmonary metastasectomy in colorectal carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, *5*(6 Suppl 2), S192-5. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181dca351>
- Fragoso, E., Cruz, J. C., Caldeira, J., Ferreira, R., Roque, J., Gallego, J., Guerra, N. C., & Cravino, J. V. (2010). CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA REVISTA PORTUGUESA DE CIRURCIURURGIA TORÁCICA MINIMAMENTE INVASIVA: EXPERIÊNCIA DE 15 ANOS. *REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR*, *XVII*(1), 13–17.
- Gerull, W. D., Puri, V., & Kozower, B. D. (2021). The epidemiology and biology of pulmonary metastases. *Journal of Thoracic Disease*, *13*(4), 2585–2589. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.04.28>
- Gonzalez, M., Brunelli, A., Szanto, Z., Passani, S., & Falcoz, P.-E. (2021). Report from the European Society of Thoracic Surgeons database 2019: current surgical practice

- and perioperative outcomes of pulmonary metastasectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 59(5), 996–1003. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa405>
- Gonzalez, M., Zellweger, M., Nardini, M., & Migliore, M. (2019). Precision surgery in lung metastasectomy. *Future Oncology*, fon-2018-0713. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0713>
- Greenwood, A., & West, D. (2013). Is a thoracotomy rather than thoracoscopic resection associated with improved survival after pulmonary metastasectomy? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 17(4), 720–724. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt300>
- Handy, J. R., Bremner, R. M., Crocenzi, T. S., Detterbeck, F. C., Fernando, H. C., Fidas, P. M., Firestone, S., Johnstone, C. A., Lanuti, M., Litle, V. R., Kesler, K. A., Mitchell, J. D., Pass, H. I., Ross, H. J., & Varghese, T. K. (2019). Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 107(2), 631–649. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.028>
- Hayman, J., Naidoo, J., & Ettinger, D. S. (2020). Lung Metastases. In *ABELOFF'S CLINICAL ONCOLOGY* (6th ed., pp. 831–845). Elsevier.
- Herold, C. J., Bankier, A. A., & Fleischmann, D. (1996). Lung metastases. *European Radiology*, 6(5). <https://doi.org/10.1007/BF00187656>
- Hornbech, K., Ravn, J., & Steinbrüchel, D. A. (2011a). Current status of pulmonary metastasectomy. In *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* (Vol. 39, Issue 6, pp. 955–962). <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.10.001>
- Jamil, A., & Kasi, A. (2023). *Lung Metastasis*.
- Johnston, M. R. (1983a). Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 85(4), 516–522.
- Kang, M. C., Kang, C. H., Lee, H. J., Goo, J. M., Kim, Y. T., & Kim, J. H. (2008). Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules☆☆☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 33(3), 473–479. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.011>
- Kanzaki, R., Fukui, E., Kanou, T., Ose, N., Funaki, S., Minami, M., Shintani, Y., & Okumura, M. (2021b). Preoperative evaluation and indications for pulmonary metastasectomy. In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 13, Issue 4, pp. 2590–2602). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3791>

- Kim, S., Ott, H. C., Wright, C. D., Wain, J. C., Morse, C., Gaissert, H. A., Donahue, D. M., Mathisen, D. J., & Lanuti, M. (2011). Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 92(5), 1780–1786; discussion 1786-7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.081>
- Kondo, H., Okumura, T., Ohde, Y., & Nakagawa, K. (2004). Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *International Journal of Clinical Oncology*, 10(2), 81–85. <https://doi.org/10.1007/s10147-004-0472-7>
- Lin, J. C., Wiechmann, R. J., Szwerc, M. F., Hazelrigg, S. R., Ferson, P. F., Naunheim, K. S., Keenan, R. J., Yim, A. P., Rendina, E., DeGiacomo, T., Coloni, G. F., Venuta, F., Macherey, R. S., Bartley, S., & Landreneau, R. J. (1999). Diagnostic and therapeutic video-assisted thoracic surgery resection of pulmonary metastases. *Surgery*, 126(4), 636–641; discussion 641-2.
- Long, H., Zheng, Y., Situ, D., Ma, G., Lin, Z., & Wang, J. (2011). Hand-assisted thoracoscopic surgery for bilateral lung metastasectomy through sternocostal triangle access. *The Annals of Thoracic Surgery*, 91(3), 852–858. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.11.057>
- Macherey, S., Doerr, F., Heldwein, M., & Hekmat, K. (2016). Is manual palpation of the lung necessary in patients undergoing pulmonary metastasectomy?: Table 1: *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 22(3), 351–359. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv337>
- Mangiameli, G., Cioffi, U., Alloisio, M., & Testori, A. (2022). Lung Metastases: Current Surgical Indications and New Perspectives. *Frontiers in Surgery*, 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.884915>
- Maniwa, T., Mori, K., Ohde, Y., Okumura, T., Boku, N., Hishida, T., Sakao, Y., Yoshiya, K., Hyodo, I., & Kondo, H. (2017). Heterogeneity of Tumor Sizes in Multiple Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer as a Prognostic Factor. *The Annals of Thoracic Surgery*, 103(1), 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.07.070>
- McCormack, P. M., Bains, M. S., Begg, C. B., Burt, M. E., Downey, R. J., Panicek, D. M., Rusch, V. W., Zakowski, M., & Ginsberg, R. J. (1996). Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial.

- The Annals of Thoracic Surgery*, 62(1), 213–216; discussion 216-7.
[https://doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00253-6](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00253-6)
- Mineo, T. C., Ambrogi, V., Tacconi, F., & Mineo, D. (2015). Multi-reoperations for lung metastases. *Future Oncology*, 11(2s), 37–41. <https://doi.org/10.2217/fon.14.282>
- Molnar, T. F., Gebitekin, C., & Turna, A. (2010). What are the considerations in the surgical approach in pulmonary metastasectomy? *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 5(6 Suppl 2), S140-4. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181dcf62c>
- Murakawa, T. (2021). Past, present, and future perspectives of pulmonary metastasectomy for patients with advanced colorectal cancer. *Surgery Today*, 51(2), 204–211. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02119-y>
- Murakawa, T., Sato, H., Okumura, S., Nakajima, J., Horio, H., Ozeki, Y., Asamura, H., Ikeda, N., Otsuka, H., Matsuguma, H., Yoshino, I., Chida, M., Nakayama, M., Iizasa, T., Okumura, M., Shiono, S., Kato, R., Iida, T., Matsutani, N., ... Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. (2017). Thoracoscopic surgery versus open surgery for lung metastases of colorectal cancer: a multi-institutional retrospective analysis using propensity score adjustment†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 51(6), 1157–1163. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx020>
- Mutsaerts, E. L. A. R., Zoetmulder, F. A. N., Meijer, S., Baas, P., Hart, A. A. M., & Rutgers, E. J. T. (2002). Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 28(8), 864–868. <https://doi.org/10.1053/ejso.2002.1284>
- Nakas, A., Klimatsidas, M. N., Entwisle, J., Martin-Ucar, A. E., & Waller, D. A. (2009). Video-assisted versus open pulmonary metastasectomy: the surgeon's finger or the radiologist's eye? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 36(3), 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.03.050>
- Nichols, F. C. (2014). Pulmonary metastasectomy: role of pulmonary metastasectomy and type of surgery. In *Current treatment options in oncology* (Vol. 15, Issue 3, pp. 465–475). <https://doi.org/10.1007/s11864-014-0300-x>

- Ohtaki, Y., Shimizu, K., Nagashima, T., Nakazawa, S., Obayashi, K., Azuma, Y., Iijima, M., Kosaka, T., Yajima, T., Ogawa, H., Tsutsumi, S., Arai, M., Mogi, A., & Kuwano, H. (2018). Clinical and Radiological Discrimination of Solitary Pulmonary Lesions in Colorectal Cancer Patients. *World Journal of Surgery*, *42*(4), 1161–1170. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4243-9>
- Parsons, A. M., Ennis, E. K., Yankaskas, B. C., Parker, L. A., Hyslop, W. B., & Detterbeck, F. C. (2007). Helical computed tomography inaccuracy in the detection of pulmonary metastases: can it be improved? *The Annals of Thoracic Surgery*, *84*(6), 1830–1836. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.06.069>
- Pastorino, U. (1997). Lung metastasectomy: why, when, how. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *26*(3), 137–145. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(97\)00017-6](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(97)00017-6)
- Pastorino, U. (2002). History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *14*(1), 18–28. <https://doi.org/10.1053/stcs.2002.32881>
- Pastorino, U., Buyse, M., Friedel, S. G., Ginsberg, R. J., Girard, P., Goldstraw, P., Johnston, M., McCormack, P., Pass, H., & Putnam, J. B. (1997). GENERAL THORACIC SURGERY LONG-TERM RESULTS OF LUNG METASTASECTOMY: PROGNOSTIC ANALYSES BASED ON 5206 CASES The International Registry of Lung Metastases* Writing Committee. In *Cardiovasc Surg* (Vol. 113).
- Pastorino, U., Valente, M., Gasparini, M., Azzarelli, A., Santoro, A., Tavecchio, L., Casali, P., & Ravasi, G. (1990). Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, *4*(9), 477–481. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(90\)90169-z](https://doi.org/10.1016/1010-7940(90)90169-z)
- Perentes, J. Y., Krueger, T., Lovis, A., Ris, H.-B., & Gonzalez, M. (2015). Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: Current practice and results. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *95*(1), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.02.005>
- Petrella, F., Diotti, C., Rimessi, A., & Spaggiari, L. (2017). Pulmonary metastasectomy: an overview. *Journal of Thoracic Disease*, *9*(S12), S1291–S1298. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.175>

- Raza, A., Takabe, K., Wolfe, L. G., Lockhart, C. G., & Kim, R. H. (2014). Outcomes of Hybrid Video Assisted Thoracoscopic Surgery for Pulmonary Metastasectomy. *Journal of Surgery and Science*, 2(1), 18–24.
- Rusch, V. W. (1995). Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest*, 107(6 Suppl), 322S-331S. https://doi.org/10.1378/chest.107.6_supplement.322s
- Rusidanmu, A., Chin, W., Xu, J., Wang, L., He, Z., Lv, X., & Hu, J. (2021). Does a thoracoscopic approach provide better outcomes for pulmonary metastases? *Journal of Thoracic Disease*, 13(4), 2692–2697. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3958>
- SEILER, H. H., CLAGETT, O. T., & McDONALD, J. R. (1950). Pulmonary resection for metastatic malignant lesions. *The Journal of Thoracic Surgery*, 19(5), 655–679. [https://doi.org/10.1016/s0096-5588\(20\)31712-8](https://doi.org/10.1016/s0096-5588(20)31712-8)
- Servais, E., & Swanson, S. J. (2016). Thoracoscopic Management of Pulmonary Metastases. *Thoracic Surgery Clinics*, 26(1), 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.09.011>
- Sudarshan, M., & Murthy, S. C. (2020a). Current Indications for Pulmonary Metastasectomy. In *Surgical Oncology Clinics of North America* (Vol. 29, Issue 4, pp. 673–683). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.06.007>
- Treasure, T., Farewell, V., Macbeth, F., Monson, K., Williams, N. R., Brew-Graves, C., Lees, B., Grigg, O., & Fallowfield, L. (2019). Pulmonary Metastasectomy versus Continued Active Monitoring in Colorectal Cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. *Trials*, 20(1), 718. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3837-y>
- Yamamoto, Y., Kanzaki, R., Kanou, T., Ose, N., Funaki, S., Shintani, Y., Minami, M., Outani, H., Takenaka, S., Hamada, K., Yoshikawa, H., & Okumura, M. (2019). Long-term outcomes and prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcoma and soft tissue sarcoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 24(7), 863–870. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01422-0>
- Zhou, N., Corsini, E. M., Antonoff, M. B., Hofstetter, W. L., Mehran, R. J., Rajaram, R., Roth, J. A., Sepesi, B., Swisher, S. G., Vaporciyan, A. A., Walsh, G. L., & Rice, D. C. (2022). Robotic Surgery and Anatomic Segmentectomy: An Analysis of Trends,

Patient Selection, and Outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 113(3), 975–983.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.03.068>