

# Ressecção cirúrgica de metástases pulmonares: estudo prospectivo em 182 pacientes

R.N. YOUNES, F. HADDAD, F. FERREIRA, J.L. GROSS

Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A.C. Camargo, Fundação Antonio Prudente, e Disciplina de Cirurgia Geral, Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-62), São Paulo, SP.

**RESUMO - OBJETIVO.** O presente estudo visa avaliar os resultados do tratamento cirúrgico de metástases pulmonares, além de tentar identificar mais precisamente os subgrupos de pacientes que se beneficiariam mais da operação.

**CASAÚSTICA E MÉTODO.** O estudo é uma análise prospectiva de pacientes com história de tumores primários, submetidos à ressecção de nódulos pulmonares com suspeita ou diagnóstico de metástases, para determinar os resultados desta abordagem, e investigar a influência de fatores prognósticos potenciais sobre a probabilidade de sobrevida global ou livre de doença. Foram incluídos neste estudo todos os pacientes (n=182) com neoplasias malignas prévias, e submetidos a toracotomia.

**RESULTADOS.** Os pacientes submetidos à ressecção pulmonar de nódulos suspeitos de metástases revelaram a ausência de qualquer neoplasia em 34 deles (18,6%), seis deles (3,2%) apresentaram um segundo tumor primário de pulmão. A

sobrevida global dos pacientes foi de 28% em 56 meses. A sobrevida livre de doença de 56 meses foi de 9%. A análise multivariada mostrou que a sobrevida global dos pacientes foi influenciada pelo intervalo livre de doença (menor que 1,5 ano,  $p=0,002$ ), pela ressecção completa ( $p=0,039$ ), e pelo número de nódulos malignos ressecados (menor que três nódulos,  $p=0,016$ ). A sobrevida livre de doença foi significativamente afetada pela ressecção completa das metástases ( $p=0,0001$ ) e pelo número de nódulos malignos ressecados (menor que três nódulos,  $p=0,004$ ).

**CONCLUSÃO.** A ressecção cirúrgica de metástases pulmonares beneficia um grupo selecionado de pacientes; estudos complementares são necessários para se definir o valor da associação de outras modalidades terapêuticas na sobrevida destes pacientes.

**UNITERMOS:** Metástases. Pulmão. Prognóstico. Cirurgia.

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico de metástases pulmonares em pacientes portadores de tumores malignos é considerado um sinal de doença sistêmica e por muitos anos caracterizado como fase terminal da evolução do paciente. O tratamento convencional de pacientes com metástases pulmonares consiste em quimioterapia, hormonioterapia e, por vezes, radioterapia. Os resultados observados nos diferentes estudos apresentam resposta objetiva ao tratamento que não alcança 30% a 40% dos pacientes e com raros casos de resposta completa e conseqüente potencial de cura (sobrevida global de cinco anos geralmente inferior a 1%). Esses tratamentos são considerados por muitos especialistas como essencialmente paliativos.

Para alguns tipos histológicos, como, por exemplo, sarcoma de partes moles, as metástases pulmonares podem representar o primeiro local de recidiva em 50% dos pacientes<sup>1</sup>. Em uma série, mais que 70% dos pacientes com metástases pulmonares isoladas foram curados e livres de doença após ressecção dessas lesões<sup>2</sup>.

Apesar de múltiplos trabalhos na literatura mundial descreverem séries de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de metástases pulmonares, a literatura latino-americana é ainda muito pobre nesses estudos, com poucos relatos nesse sentido<sup>3-6</sup>. A maior série publicada na literatura latino-americana é de Esteve *et al.*<sup>7</sup>, que apresentaram um estudo retrospectivo de 61 pacientes operados durante um período de 14 anos. O número pequeno de casos e o período muito longo durante o qual foram admitidos esses pacientes tornam as conclusões deste e de outros estudos muito cautelosas. Por outro lado, a maioria absoluta dos estudos publicados na literatura mundial consiste em avaliações retrospectivas de prontuários acumulados durante muitos anos<sup>8</sup>.

O presente estudo tem por objetivo: 1) avaliar de forma prospectiva, com protocolo rígido (evitando grandes flutuações de indicações, técnicas e tecnologia médica) realizado em curto período de tempo, os resultados do tratamento cirúrgico de metástases pulmonares; 2) identificar subgrupos de pacientes com riscos variados de recidiva e de morte decorrente da doença, baseado no impacto de fato-

res prognósticos individuais na sobrevida global e livre de doença. Desta maneira, tentar-se-á delinear as abordagens terapêuticas mais eficazes no tratamento de metástases pulmonares cirurgicamente ressecáveis.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo consiste em análise prospectiva de pacientes com história de tumores primários, submetidos à ressecção de nódulos pulmonares com suspeita, ou diagnóstico de lesões metastáticas. Foram incluídos neste estudo todos os pacientes (n=182) com história de neoplasias malignas prévias, admitidos no Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A.C. Camargo — Fundação Antonio Prudente, de 1990 a 1995, e submetidos a toracotomia neste período. Todos os pacientes foram avaliados para o diagnóstico e o tratamento de nódulos pulmonares identificados durante o seguimento rotineiro pelo corpo clínico dos departamentos responsáveis pelo tratamento dos tumores primários. Os pacientes foram incluídos em um protocolo prospectivo de avaliação do papel da ressecção cirúrgica de nódulos pulmonares possivelmente metastáticos. Os pacientes eram considerados elegíveis para cirurgia se eles tivessem as seguintes características: 1) tumor primário controlado ou controlável; 2) nódulos confinados ao parênquima pulmonar; 3) ausência de doença tumoral extrapulmonar; 4) nódulos passíveis de ressecção cirúrgica completa, pelo menos na avaliação radiológica pré-operatória; 5) função pulmonar e condição clínica compatíveis com o procedimento proposto; 6) função pulmonar remanescente previsível, após a ressecção, adequada para uma vida confortável no pós-operatório; 7) ausência de tratamento sistêmico mais eficiente que a cirurgia para a doença considerada.

Os nódulos pulmonares eram ressecados com o sacrifício de menor quantidade de parênquima pulmonar normal adjacente, tornando, assim, a ressecção em cunha (5mm de margem mínima) no procedimento mais comum para a ressecção de metástases pulmonares. A medida do tempo de duplicação (dobra) tumoral foi calculada pelo método de Joseph<sup>9</sup>, baseado nas observações originais de Collins<sup>10</sup>.

*Avaliação estatística* — As taxas de sobrevida global e de sobrevida livre de doença foram estimadas para cada variável pelo método de Kaplan e Meier<sup>11</sup>. O teste de *log rank*<sup>12</sup> foi utilizado para avaliar a dependência das taxas de sobrevida global e de sobrevida livre de doença para cada variável. Um teste de regressão logística foi

**Tabela 1 – Ocorrência de tumor segundo primário de pulmão nos nódulos ressecados com diagnóstico presuntivo de metástases pulmonares**

| Histologia primário            | Histologia segundo primário pulmonar |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Melanoma maligno               | Carcinoma bronquioloalveolar         |
| Adenoca estômago               | Carcinoma epidermóide                |
| Neurofibrossarcoma de dorso    | Carcinoma bronquioloalveolar         |
| CEC de pele (cabeça e pescoço) | Adenocarcinoma                       |
| CEC soalho de boa              | Carcinoma epidermóide                |
| Adenoca de mama                | Carcinoma bronquioloalveolar         |
| CEC: carcinoma espinocelular.  |                                      |

empregado para incorporar todas as variáveis significativas no mesmo modelo. O método *forward stepwise* foi utilizado para selecionar as variáveis com maior valor prognóstico. O efeito relativo dos vários fatores prognósticos foi avaliado pelo método de Cox<sup>13</sup> (*proportional hazard model*). Para determinar os grupos de risco baseados nos fatores prognósticos selecionados pela análise multivariada, construiu-se uma equação utilizando os coeficientes de cada fator na análise de regressão logística: a análise estatística foi realizada através de programa estatístico computadorizado SPSS. As diferenças foram consideradas significativas para  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Os pacientes incluídos neste estudo prospectivo (n=182) foram submetidos a 234 toracotomias. O seguimento mediano de todos os pacientes foi de 10,6 meses, com seis pacientes (3,2%) perdidos de seguimento. Para todos os procedimentos, a maioria dos pacientes recebeu alta até o quarto dia pós-operatório (quinto dia de internação).

A morbidade operatória foi muito baixa (3,4% dos procedimentos) e a mortalidade de 30 dias foi de 0,4%.

*Pacientes sem nenhum nódulo metastático* — Do total de 182, em 34 pacientes a ressecção pulmonar de nódulos suspeitos de metástases revelou a ausência de qualquer neoplasia em todos os nódulos retirados durante o ato cirúrgico. Estes 34 pacientes foram excluídos da análise estatística da sobrevida e dos fatores prognósticos pela ausência de confirmação diagnóstica de doença metastática. Três outros pacientes foram excluídos também, pois apresentavam tumores segundo-primários de pulmão, sem metástases pulmonares do tumor primário associadas.

**Tabela 2 – Características dos pacientes (n=145) incluídos na análise dos fatores prognósticos**

| Parâmetro                               | Características         | Número de pacientes |
|---|-------------------------|---------------------|
| Sexo                                    | Feminino                | 61                  |
|   | Masculino               | 84                  |
| Tempo de duplicação tumoral             | <40 dias                | 42                  |
|   | >40 dias                | 48                  |
|   | Não determinado         | 45                  |
| Ressecção completa                      | Completa                | 113                 |
|   | Incompleta              | 32                  |
| Histologia do primário                  | Adenocarcinoma          | 26                  |
|   | Sarcoma de partes moles | 34                  |
|   | Carcinoma embrionário   | 2                   |
|   | Carcinoma epidermóide   | 25                  |
|   | Linfoma                 | 2                   |
|   | Melanoma                | 8                   |
|   | Osteossarcoma           | 43                  |
|   | Sarcoma de Ewing        | 5                   |
| Intervalo livre de doença               | mediana 1,4 ano         | 0 a 14,3 anos       |
| Lateralidade                            | Unilateral              | 97                  |
|   | Bilateral               | 48                  |
| Número de nódulos malignos ressecados   | mediana 2 nódulos       | 1 a 23 nódulos      |
| Número de toracotomias                  | 1                       | 82                  |
|   | 2                       | 48                  |
|   | 3                       | 11                  |
|   | 4                       | 2                   |
|   | 5                       | 2                   |
| Número de nódulos pré-operatórios       | mediana 3 nódulos       | 1 a múltiplos       |
| QT pré-ressecção do primário            | Sem QT                  | 82                  |
|   | Com QT                  | 63                  |
| Resposta a QT pré ressecção do primário | Sem resposta            | 21                  |
|   | Com resposta            | 42                  |
| Tipo de ressecção                       | Cunha                   | 90                  |
|   | Segmentectomia          | 9                   |
|   | Lobectomia              | 26                  |
|   | Pneumectomia            | 2                   |
|   | Toracotomia exploradora | 18                  |
| Tratamento adjuvante do primário        | Sem adjuvante           | 50                  |
|   | Com adjuvante           | 95                  |
| QT pré-ressecção de metástases          | Sem tratamento          | 126                 |
|   | Com tratamento          | 19                  |
| Mortalidade                             | 62 mortos               | 83 vivos            |

QT = quimioterapia. Mediana de seguimento de sobrevida livre de doença global (para todos os pacientes n=145): 6,4 meses (0 a 56 meses). Mediana de seguimento de sobrevida global (para todos os pacientes n=145): 11,7 meses (10 dias a 56 meses).

*Tumores de pulmão (segundo primário)* — Um tumor de pulmão (segundo primário) foi encontrado em um dos nódulos pulmonares ressecados em seis pacientes. A tabela 1 mostra a distribuição destas segundas neoplasias pulmonares identificadas durante o procedimento cirúrgico.

*Pacientes com diagnóstico histológico de metástases pulmonares* — A tabela 2 descreve as características dos 145 pacientes submetidos à ressecção de nódulos pulmonares, com confirmação anatomopatológica da presença de lesões metastáticas.

### **Análise dos fatores prognósticos de sobrevida**

*Sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares* — A tabela 3 mostra os resultados de sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares, em relação ao tipo histológico do tumor primário.

As análises univariada e multivariada desses fatores estão descritas na tabela 4.

A sobrevida global de todos os pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares alcan-

**Tabela 3 – Sobrevida global (atuaria) dos pacientes submetidos a ressecção de metástases pulmonares (sobrevida pós-operatória) por tipo histológico**

| Tipo histológico        | Sobrevida 12 meses | Sobrevida 36 meses | Sobrevida 56 meses |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Adenocarcinoma          | 71%                | 63%                | não tem seguimento |
| Sarcoma de partes moles | 68%                | 48%                | 16%                |
| Melanoma                | 77%                | 36%                | não tem seguimento |
| Carcinoma espinocelular | 78%                | 41%                | não tem seguimento |
| Osteossarcoma           | 68%                | 25%                | 23%                |
| Carcinoma de mama       | 71%                | 71%                | não tem seguimento |

**Tabela 4 – Análise dos fatores prognósticos na determinação da sobrevida global de pacientes submetidos à ressecção de metástases púlmonares**

| Fator  | Análise univariada | Análise multivariada |
|--|--------------------|----------------------|
| Sexo   | 0,125              | n.s.                 |
| Resposta à quimioterapia do primário           | 0,017              | n.s.                 |
| Recidiva do primário                           | 0,544              | n.s.                 |
| Intervalo livre de doença                      | 0,004              | 0,002                |
| Lateralidade                                   | 0,547              | n.s.                 |
| Tratamento pré-ressecção pulmonar              | 0,276              | n.s.                 |
| Resposta ao tratamento pré-ressecção pulmonar  | 0,0007             | n.s.                 |
| Tipo de ressecção pulmonar                     | 0,012              | n.s.                 |
| Ressecção completa                             | 0,003              | 0,039                |
| Número de nódulos malignos ressecados          | 0,0007             | 0,016                |
| Tamanho do maior nódulo                        | 0,989              | n.s.                 |
| Número de toracotomias                         | 0,635              | n.s.                 |
| Tempo de dobra tumoral                         | 0,145              | n.s.                 |
| Número de nódulos pré-operatórios              | 0,440              | n.s.                 |
| Histologia do primário                         | 0,503              | n.s.                 |
| Local do primário                              | 0,567              | n.s.                 |
| Quimioterapia pré-ressecção do primário        | 0,009              | n.s.                 |
| Tratamento adjuvante pós-ressecção do primário | 0,095              | n.s.                 |

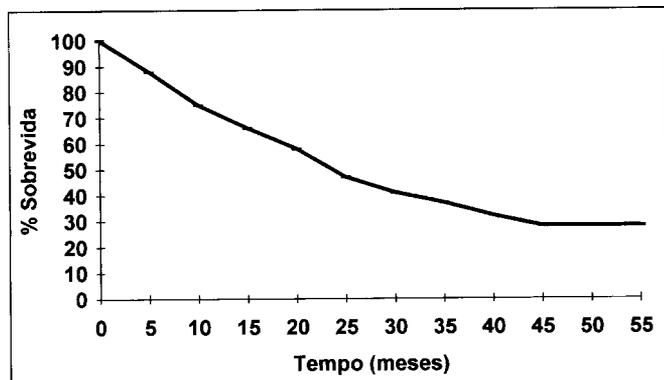
çou 71% em 12 meses, 37% em 36 meses e 28% em 56 meses (gráfico 1). A análise multivariada apontou os seguintes fatores como determinantes independentes da sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares: intervalo livre de doença, ressecção completa e o número de nódulos malignos ressecados. A sobrevida global de todos os pacientes submetidos à *ressecção completa* de metástases pulmonares alcançou 78% em 12 meses, 37% em 36 meses e 27% em 56 meses (gráfico 2).

## DISCUSSÃO

A ressecção cirúrgica desempenha, atualmente, um papel progressivamente mais importante na abordagem multidisciplinar do tratamento de metástases pulmonares. Trinta a 40% de todas as neoplasias extratorácicas desenvolvem lesões secundárias pulmonares durante o curso da doença, e aproximadamente 20% dos casos apresentam metástases confinadas aos pulmões<sup>14</sup>. A taxa de sobrevida, significativamente melhorada após o

tratamento cirúrgico de metástases pulmonares de alguns tumores, tem favorecido a tendência dos oncologistas na direção de aumento das indicações operatórias para essas lesões. A indicação cirúrgica não se limita a metástases solitárias, mas já se estende a metástases múltiplas, localizadas unilateralmente ou até bilateralmente. A ressecção de metástases parece beneficiar apenas pacientes com lesões limitadas ao parênquima pulmonar e somente influencia a sobrevida após atingir ressecabilidade completa dos nódulos, de forma macroscopicamente radical.

A maioria dos estudos publicados até hoje, indicando os benefícios da cirurgia de metástases, é constituída de relatos de análises retrospectivas de casos operados durante um grande período de tempo. Não existem estudos prospectivos aleatórios para esclarecer de forma definitiva o papel da cirurgia na terapia de pacientes com metástases pulmonares. O presente estudo é o primeiro projeto de avaliação prospectiva contínua de um grande número de pacientes, submetidos a um protocolo rígido de tratamento cirúrgico de lesões metas-



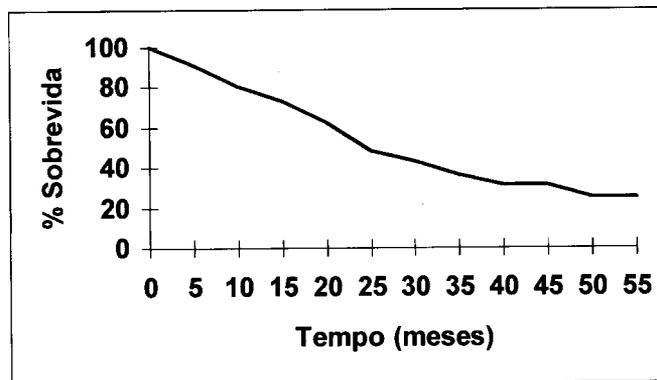
**Gráfico 1** - Curva de sobrevida atuarial global dos pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares.

táticas pulmonares, realizado em um curto período de tempo.

Os 182 pacientes incluídos no presente estudo foram submetidos a 234 toracotomias para o tratamento das metástases pulmonares. A duração da internação foi de cinco dias, com taxa global de complicações de 3,4% e 0,4% de mortalidade operatória. As taxas de morbidade e mortalidade em nosso estudo são bastante aceitáveis para esse procedimento, comparando-se com a literatura mundial, que reconhece taxas de mortalidade operatória para ressecção de metástases pulmonares de 1%<sup>15,16</sup>.

Trinta e quatro pacientes (18,6%) foram diagnosticados como portadores de nódulos benignos na sua totalidade, após toracotomia. Esses resultados são semelhantes à literatura com lesões pulmonares benignas encontradas em 21% dos pacientes<sup>16</sup>. Por outro lado, esses dados enfatizam a necessidade imperiosa de se fazer um diagnóstico histológico de nódulos pulmonares, antes de se definir o tratamento do paciente. Pode-se decidir por tratamento sistêmico longo, dispendioso e de alta morbidade (p.e. a quimioterapia), com diagnóstico radiológico simplista de "metástases pulmonares", quando em porcentagem apreciável dos casos (18,6% em nosso estudo) esses nódulos são benignos e não requerem nenhuma terapia específica. Recomendamos, portanto, em caso de dúvida diagnóstica em pacientes não candidatos à cirurgia, que se indique a identificação patológica dos nódulos pulmonares, através de biópsias aspirativas, incisionais ou excisionais a céu aberto.

A detecção de um tumor primário de pulmão em um dos nódulos ressecados com diagnóstico presuntivo de metástase foi possível em seis pacientes (3,2%) no presente estudo (tabela 1). Os tumores eram precoces (estádio I) e sua ressecção pode oferecer ao paciente uma chance real de cura nesse



**Gráfico 2** - Curva de sobrevida atuarial global de pacientes submetidos à ressecção completa.

estádio, com sobrevida estimada de dois anos superior a 90% em nossa experiência<sup>17</sup>. Pensar nesse diagnóstico torna-se mais imperativo quando o paciente apresenta um nódulo pulmonar solitário<sup>18,19</sup>.

O seguimento prospectivo de nosso estudo permitiu reduzir a variação de abordagem terapêutica dos pacientes do Hospital A.C. Camargo, admitidos no Departamento de Cirurgia Torácica com diagnóstico de lesões pulmonares secundárias, seguindo um protocolo rígido para todos os pacientes. Este trabalho produziu uma população menos heterogênea que aquelas descritas de forma retrospectiva na quase totalidade dos estudos publicados até o momento. Incluímos na análise dos determinantes prognósticos somente pacientes com diagnóstico patológico pós-operatório de metástases pulmonares confirmadas patologicamente (n=145). Vários fatores, que pudessem influenciar a sobrevida global ou livre de doença de nossos pacientes, foram avaliados neste protocolo. Incluímos nesta avaliação parâmetros, teoricamente concebíveis, de impacto na evolução dos pacientes: sexo do paciente, carga tumoral (número de nódulos, tamanho do maior nódulo, lateralidade da distribuição das lesões pulmonares), agressividade tumoral (histologia do tumor primário, presença ou não de tumor localmente recidivado, intervalo livre de doença entre a ressecção do tumor primário e o aparecimento das metástases pulmonares, o tempo de duplicação do volume tumoral dos nódulos pulmonares), terapia sistêmica pré-tratamento dos nódulos pulmonares (terapia adjuvante do tumor primário e das metástases pulmonares, além da resposta a estes tratamentos) e tratamento cirúrgico (tipo de ressecção pulmonar, número de nódulos ressecados, número de toracotomias).

A sobrevida atuarial global pós-operatória em 56 meses (pós-ressecção das metástases pulmona-

res) foi de 28%, com seguimento mediano de 11,7 meses. A sobrevida global de um e três anos foi de 71% e 37%, respectivamente. A sobrevida mediana livre de doença foi de 6,4 meses. Apesar desses resultados, fica claro que mais que 70% dos pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares continuam recidivando e morrendo em decorrência dessa doença. Eles representam um contingente de pacientes sem benefício claro de sobrevida a longo prazo pela cirurgia. O intuito deste estudo é de tentar identificar parâmetros que possam reduzir o número de toracotomia desnecessária nos pacientes de alto risco de recidiva, além de definir abordagens diferenciais em grupos de pacientes com riscos variáveis de pior prognóstico.

Analisando todos os pacientes com metástases pulmonares ressecadas (n=145), o impacto de cada variável na sobrevida global e na sobrevida livre de doença ficou claro: o prognóstico de pacientes com tumores metastáticos pode sofrer a influência de diferenças genéticas e, muitas vezes, hormonais. Várias malignidades apresentam evolução díspar entre pacientes do sexo feminino e do masculino, quanto à sobrevida após ressecção do tumor primário (p.e., melanoma e câncer de pulmão). Em nosso estudo, o sexo do paciente não influenciou significativamente a sobrevida global e livre de doença. Estudos previamente publicados apresentam resultados semelhantes<sup>16,20-22</sup>. O resultado a longo prazo das ressecções de metástases pulmonares varia dependendo da histologia tumoral. A sobrevida global de cinco anos pós-operatória de metástases pulmonares se aproxima de 30% na maioria das histologias, variando de 10% em pacientes com melanoma maligno metastático, a 40% em pacientes com tumores de cabeça e pescoço. Essa variação se deve essencialmente à agressividade biológica de cada tumor, e a sua propensão em se disseminar amplamente em outros órgãos, como fígado, ossos e sistema nervoso central.

A sobrevida global pós-toracotomia de nossos pacientes é semelhante à da literatura mundial<sup>23-26</sup>. Por outro lado, quando analisamos o impacto dos diferentes tipos de neoplasias na sobrevida global dos pacientes, a histologia do tumor primário, como fator isolado, não influenciou significativamente o prognóstico ou a probabilidade de recidiva dos pacientes em nosso estudo. Estes resultados confirmam os dados publicados previamente na literatura médica. A seleção de pacientes para a ressecção cirúrgica (lesões confinadas aos pulmões), provavelmente, agrupa, de certa forma, pacientes portadores de células metastáticas com nicho preferencial no parênquima pulmonar.

Apesar de a maioria dos estudos relatar a importância significativa do intervalo livre de doença (entre o primário e o aparecimento da metástase) na sobrevida dos pacientes, esta constatação não é unânime<sup>27-30</sup>. A maioria dos pesquisadores tem mostrado uma correlação positiva entre o intervalo livre da doença e o prognóstico. Uma variedade de intervalos foi utilizada para alguns tumores quando analisados individualmente (por exemplo, câncer de cólon, câncer de mama), mas a influência desse parâmetro sobre a evolução pós-operatória dos pacientes com lesões pulmonares não foi estabelecida. Em nosso estudo, o intervalo livre de doença foi um fator determinante significativo da sobrevida global. O intervalo mais significativo foi de 1,5 ano.

Os estudos prévios têm mostrado que a carga tumoral (número de nódulos pulmonares) apresenta papel controverso na determinação da sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção de lesões pulmonares<sup>27,29-31</sup>. A incerteza desse dado isolado reside na imprecisão diagnóstica dos métodos radiológicos disponíveis atualmente e da irrelevância do número de nódulos radiologicamente detectados no período pré-operatório, tendo em vista o grande número de nódulos histologicamente benignos quando ressecados, e que obviamente não participariam na determinação do prognóstico, da sobrevida ou da incidência de recidiva tumoral. No presente estudo, avaliamos todos os parâmetros que, direta ou indiretamente, possam fornecer dados para inferir a carga tumoral presente no paciente: 1) número de nódulos pulmonares pré-operatórios; 2) lateralidade das lesões (uni ou bilaterais); 4) número de nódulos malignos ressecados; 5) tamanho do maior nódulo ressecado. A análise estatística do papel destes fatores mostrou que somente o número de nódulos malignos ressecados influenciou significativamente a sobrevida dos pacientes (análise multivariada). Este resultado enfatiza a necessidade de se determinar com exatidão a natureza da lesão que está sendo avaliada para tratamento, e não se limitar à análise da imagem desta lesão para tomar uma decisão terapêutica definitiva. A lateralidade das metástases não parece influenciar o prognóstico. Na maioria dos estudos publicados até o momento, não houve diferença significativa na sobrevida dos pacientes que tinham metástases confinadas em um pulmão ou em ambos os pulmões.

O tempo de dobra tumoral das metástases pulmonares e dos tumores primários de pulmão tem sido estudado freqüentemente pela facilidade de medir de forma precisa um nódulo pulmonar<sup>32</sup>. O

intervalo de tempo (dias) necessário para que um tumor duplique seu tamanho foi indicado por muitos estudos como um fator prognóstico significativo. Acredita-se que tumores com tempo de duplicação muito reduzido (menor que 20 a 40 dias) apresentem uma velocidade de crescimento acelerada, e em consequência, um comportamento mais agressivo, e maior propensão de disseminação. Estes dados não têm confirmação biológica sólida na literatura científica atual. Assim como para outros fatores, a correlação do tempo de duplicação tumoral com a sobrevida, como fator prognóstico, não é unânime<sup>16,33-35</sup>. Nossos resultados prospectivos mostram que a determinação do tempo de duplicação (dobra) tumoral não se correlacionou com a sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção pulmonar, tanto global quanto livre de doença.

Todos os estudos publicados enfocam a importância prognóstica da abordagem cirúrgica das lesões metastáticas pulmonares, com impacto evidente nas taxas de sobrevida a longo prazo, além da necessidade de ressecção completa de todos os nódulos pulmonares para beneficiar os pacientes com metástases pulmonares<sup>16,36-43</sup>. A ressecabilidade correlaciona-se com melhor sobrevida pós-toracotomia. Os pacientes que foram submetidos a ressecções incompletas apresentaram sobrevida semelhante àqueles tratados exclusivamente com medidas clínicas. Nossos resultados confirmam esses relatos, com a ressecção completa como fator significativo na sobrevida dos pacientes. A análise multivariada identificou esse fator como determinante independente da sobrevida global e da sobrevida livre de doença.

As técnicas necessárias para atingir a meta de ressecção completa parecem não influenciar a sobrevida (tipo de ressecção pulmonar, ou o número de toracotomias). O objetivo do cirurgião é de realizar o possível para retirar todas as lesões pulmonares. A sobrevida atuarial após a última operação de pacientes com uma, duas ou três cirurgias não foram significativamente diferentes. Portanto, ressecções repetidas podem ser benéficas em pacientes com recidivas confinadas ao pulmão.

Esses dados permitem de forma objetiva orientar nossas indicações terapêuticas para cada grupo de pacientes. Torna-se imperativa a necessidade de oferecer abordagens multidisciplinares distintas para cada subgrupo de risco (incluir ou não quimioterapia adjuvante à ressecção pulmonar, o momento de iniciar eventualmente este tratamento). A colaboração interdisciplinar (oncologistas clínicos, radioterapeutas, radiologistas, patologistas e cirurgiões) deve favorecer a

tendência de oferecer tratamentos complementares a esses pacientes portadores de doença neoplásica agressiva e disseminada, elevando, portanto, as probabilidades de cura dos pacientes com metástases pulmonares.

Os resultados de nosso estudo serão avaliados agora de forma prospectiva, criando-se protocolos de avaliação dos riscos identificados no presente trabalho. A confirmação desses resultados trará maior clareza às indicações cirúrgicas de ressecção de metástases pulmonares.

## SUMMARY

### **Surgical removal of pulmonary metastases: prospective study in 182 patients**

*PURPOSE.* The present study evaluates the results of surgical treatment of lung metastases, as well as attempts to identify subgroups of patients who would benefit the most from the operation.

*CASE AND METHODS.* This is a prospective analysis of patients with history of neoplasia, submitted to resection of pulmonary nodules, with the diagnosis or suspicion of metastases. The 182 patients were operated upon through a lateral thoracotomy.

*RESULTS.* The patients submitted to pulmonary resection for suspected metastases showed no malignant tissue in 34 patients (18.6%), and in six patients (3.2%) were diagnosed a second lung primary tumor. Overall survival of the patients was 28% at 56 months, and disease-free survival was 9%. Multivariate analysis showed that disease free interval ( $p=0.002$ ), complete resection ( $p=0.039$ ), and number of malignant nodules resected ( $p=0.016$ ) significantly affected overall survival. Disease-free survival was affected only by complete resection ( $p=0.0001$ ) and number of malignant nodules resected ( $p=0.004$ ).

*CONCLUSION.* Resection of pulmonary metastasis improve survival in a selected group of patients. More studies are necessary to define the value of other therapies in the results of survival in resected pulmonary metastasis. [Rev Ass Med Brasil 1998; 44(3): 218-25.]

KEY WORDS: Metastasis. Lung. Prognosis. Surgery.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aberg T, Malmberg KA, Nilsson B, Nou E. The effect of metastasectomy: fact or fiction. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 378-84.
2. Belli L, Scholl S, Livartowski A et al. Resection of pulmonary metastases in osteosarcoma. *Cancer* 1989; 63: 2.546-50.
3. Caruso ES, Vassallo B. Metastasis recurrente del pulmón. *Rev Argent Cirug* 1984; 47: 72-4.

4. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 662-8.
5. Choksi LBB, Takita H, Vicent RG. The surgical management of solitary pulmonary metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 479-82.
6. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 1956; 76: 988-1.000.
7. Cox DR. Regression models and life-tables. *JR Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
8. Dellai RCA, Chojniak R, Marques E, Younes RN. Detecção de nódulos pulmonares por tomografia computadorizada em pacientes com metástases pulmonares submetidos à cirurgia. *J Pneumol* 1994; 20: 28.
9. Donegan JA. Lung metastases from sarcomatous tumors. *Cancer Treat. Rep* 1978; 5: 29-32.
10. Drago CR, Kajatt EA. Tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares. *Acta Cancerol* 1989; 20: 39-43.
11. Esteva H, Arribalzaga EB, Caruso E, Morato JG, Vassallo B. Prognostic disease-free interval in pulmonary metastases. *S Am J Thorac Surg* 1994; 2: 23-5.
12. Esteva H, Bellotti M, Elsner B, Morato JG. Historia natural, diagnóstico y tratamiento de las metastasis pulmonares. *Rev Argent Cirug* 1988; 54: 49-56.
13. Farrell JT. Pulmonary metastases: a pathologic, clinical roentgenologic study based on 78 cases seen at autopsy. *Radiology* 1935; 24: 444-9.
14. Frost DB. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma: Is it justified? *J Surg Oncol* 1995; 59: 110-5.
15. Giritsky AS, Etcubanas E, Mark JB. Pulmonary resection in children with metastatic osteogenic sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 354-61.
16. Harpole DH, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743-9.
17. Heij HÁ, Vos A, Kraker J, Voute PA. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. *Surgery* 1994; 115: 687-93.
18. Huth JF, Holmes EC, Vernon SE. Pulmonary resection for metastatic sarcoma. *Am J Surg* 1980; 140: 9-16.
19. Jablons D, Steinberg SM, Roth JA *et al*. Metastasectomy for soft tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 695-705.
20. Joseph WL, Morton DL, Adkins PC. Variation in tumor doubling time in patients with pulmonary metastatic disease. *J Surg Oncol* 1971; 3: 143-9.
21. Joseph WL, Morton DL, Adkins PC. Prognostic significance of tumor doubling time in evaluating operability in pulmonary metastatic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 23-32.
22. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Assoc* 1958; 53: 457-81. 4: 181-187, 1987.
23. Levenback C. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 202-4.
24. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-70.
25. Martini N, Bains MS, Huvos AG, Beattie EJ. Surgical treatment of metastatic sarcoma of the lung. *Surg Clin North Am* 1974; 54: 841-8.
26. Martini N, McCormack PM, Bains MS, Beattie EJ. Surgery for solitary and multiple pulmonary metastases. *NY State J Med* 1978; 78:1.711-4.
27. McCormack PM, Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 139-44.
28. McCormack PM, Bains MS, Beattie JR, Martini N. Pulmonary resection in metastatic carcinoma. *Chest* 1978; 73: 163-6.
29. Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastasis: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 323-30.
30. Pastorino U, Valente M, Gasparini, M. Lung resection for metastatic sarcomas: total survival from primary treatment. *J Surg Oncol* 1989; 40: 275-80.
31. Pogrebniak HW, Stvoroff M, Roth JA, Pass HI. Resection of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 197-203.
32. Potter DA, Javadpour N, Roth JA. Resection of lung metastases. *J Clin Oncol* 1986; 3: 353-7.
33. Putnam JB, Roth JA, Wesley MN *et al*. Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft issue sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 260-8.
34. Putnam JB, Roth JA, Wesley M, Johnston MJ, Rosenberg SA. Survival following aggressive resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma. Analysis of prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 516-23.
35. Regal AM, Reese P, Antkowiak J, Hart T, Takita H. Median sternotomy for metastatic lung lesions in 131 patients. *Cancer* 1985; 55: 1.334-6.
36. Roth, J.A. Treatment of metastatic cancer to lung. In De Vita, Hellmann, Rosenberg. *Cancer - Principles and practice of Oncology*, vol 2, 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia, Lippincott, 1985; 2.104-17.
37. Saclarides TJ, Krueger BL, Szeluga DJ *et al*. Thoracotomy for colon and rectal cancer metastases. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 425-8.
38. Seki M, Nakagawa MD, Tsuchiya S *et al*. Surgical treatment of pulmonary metastases from uterine cervical cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 876-81.
39. Spatola J, Specter CH, Witis SH, Salariato O. Tratamiento quirúrgico de las metastasis pulmonares. *Prensa Méd. Argent* 1985; 72: 586-90.
40. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber P. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1.282-4.
41. Takita H, Edgerton F, Merrin C. Management of multiple lung metastases. *J Surg Oncol* 1979; 3: 199-205.
42. Van Geel NA, Van Coevorden F, Blakensteijn JD. Surgical treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas: a retrospective study in the Netherlands. *J Surg Oncol* 1994; 56: 172-7.
43. Verazin JT, Warneke JA, Driscoll *et al*. Resection of lung metastase from soft tissue sarcomas: a multivariate analysis. *Arch Surg* 1992; 127: 1.407-11.
44. Younes RN. Câncer de pulmão: avanços recentes. *Acta Oncol. Bras* 1994; 14: 4-10.