

## SOUČASNÝ STAV CHIRURGIE PLICNÍCH METASTÁZ – REVIEW

### SURGERY OF THE PULMONARY METASTASES – STATE OF THE ART

ČAPOV I., WECHSLER J., JEDLIČKA V., JANÍČEK P.<sup>1</sup>, DOLEŽEL J., ČOUPKOVÁ H.<sup>2</sup>, PEŠTÁL A., KATOLICKÁ J.<sup>2</sup>, VLČEK J.<sup>3</sup>, SPURNÝ V.<sup>2</sup>, ČERNÝ M.<sup>1</sup>, JELÍNEK O.<sup>1</sup>, VLČEK P., POSTRÁNECKÁ V.<sup>4</sup>, SUŠKEVIČ I.<sup>4</sup>, KORBIČKA J.

I. CHIRURGICKÁ KLINIKA MASARYKOVY UNIVERZITY, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

<sup>1</sup> I. ORTOPEDICKÁ KLINIKA MASARYKOVY UNIVERZITY, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

<sup>2</sup> ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

<sup>3</sup> KLINIKA FUNKČNÍ DIAGNOSTIKY A REHABILITACE MASARYKOVY UNIVERZITY, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

<sup>4</sup> KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD MASARYKOVY UNIVERZITY, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

**Souhrn:** Chirurgická léčba plicních metastáz představuje vysoce efektivní a bezpečnou modalitu u exaktně vybraných nemocných. Autoři hodnotí formou přehledu následující aspekty, podílející se na úspěšnosti metody – volbu operačního přístupu, rozsah operačního zákroku, úplnost resekce, roli mediastinální lymfadenektomie, všímají si jednotlivých prognostických faktorů (počtu a velikosti metastáz, disease free intervalu, tumor doubling time, opakovaných plicních resekcí apod.).

**Klíčová slova:** plicní metastázy, chirurgická léčba, prognostické faktory

**Summary:** Surgical metastasectomy is a safe and effective modality in the accurately selected group of patients. In the review the main factors influencing the benefit of the procedure are evaluated: the type of the surgical approach, the extension of the procedure, the completeness of the resection, the role of the mediastinal lymphadenectomy. Different types of prognostic factors (number and diameter of the metastases, disease free interval, tumour doubling time repeated lung resection) are discussed, too.

**Key words:** pulmonary metastasis, surgery, prognostic factors

#### 1. Úvod

Plíce představují pro mnoho nádorů nejčastější cílové místo jejich metastatického šíření. Méně do plic metastazují nádory zažívacího traktu, které se šíří spíše systémem portálního řečiště. Velmi často jsou plíce postiženy metastázami hematogenního původu, poněvadž se do nich vrací systémová venózní krev. První literární údaj o plicní resekcii pro její metastatické postižení pochází z roku 1929 od českého chirurga Diviše. Podobnou operaci v Severní Americe vykonali o deset let později Barney a Churchill. V roce 1944 provedl Blalock poprvé odstranění plicní metastázy (PM) karcinomu kolorekta. Do roku 1950 představovaly lobektomie a pneumonektomie hlavní typy operací pro plicní metastázy, prováděly se však jen velmi zřídka. Po dlouhé době skepse se plicní metastasektomie stala široce akceptovanou léčebnou modalitou, která může významně zvýšit dlouhodobé přežívání (2, 12). Došlo k odklonu od provádění velkých resekcí a zákroků u plicních metastáz a do popředí se dostaly neanatomické resekcí zákroky typu klínových resekcí. Prognóza pacientů s neléčenými plicními metastázami je nepříznivá. Do 6 měsíců jich zemírá 44% a v průběhu dvou let 91% (22). Retrospektivní studie ukázaly, že jen 6% nemocných s metastatickým onemocněním plíce přežívá 5 let bez resekce těchto metastáz (15). Vzhledem k nízkému výskytu pooperačních komplikací, k velmi nízké letalitě (do 2%) a pětiletému přežívání 35%-68% se stala resekcí léčba PM akceptovanou terapeutickou metodou (7, 15). I když je problematika plicních metastáz neustále diskutována, zůstává řada otázek otevřených. Současná literatura věnující se problematice plicních metastáz je charakteru retrospektivního a je založená na malých souborech, ve kterých byly provedeny menší operační zákroky. Velmi řídko se vyskytují metastatické nádory i ve velkých dýchacích cestách - endobronchiálně (31). Murray v roce 1991 uvedl, že dlou-

hodobé výsledky extenzivních resekcí mnohočetných plicních metastáz, reoperací pro rekurentní plicní metastázy a resekce plicních metastáz a metachronních jaterních metastáz nejsou dosud všeobecně akceptovány. Operační přístup k tomuto typu onemocnění by se měl řídit Kocherovým pravidlem, že chirurg je lékař, který umí operovat a který ví, kdy to nelze (39). V našich zemích jsou plicní metastázy na pokraji zájmu odborné onkologické veřejnosti. Jen někteří onkologové jsou u PM radikálnější a chirurgickou léčbu považují za jednu z neefektivnějších léčebných modalit. Cílem naší práce je poukázat na současný stav chirurgie plicních metastáz. Práce se zabývá jednotlivými faktory ovlivňujícími dlouhodobé přežívání po plicní metastasektomii.

#### 2. Výběr nemocných k operaci

Efekt operace PM je dán zejména exaktním výběrem nemocných vhodných k operaci. Existují problémy jak s identifikací velmi drobných lézí (<3mm) na předoperačních CT scanech, tak i možností kvalitativní diagnózy těchto ložisek. V takových případech je vhodná pozitronová emisní tomografie (PET-scan) (29). Opakovaně bylo prokázáno, že jemná palpací desuflované plíce během operace často odhalí další drobná ložiska v plicním parenchymu, obvykle menší než 5mm, která nebyla zachycena na předoperačním CT vyšetření. Loehe a spol. našli během operace až o 30% více ložisek ve srovnání s předoperačním CT. Pastorino a spol. uvádějí ve své studii, že předoperačně bylo radiologicky přesně diagnostikováno pouze 61% případů PM, podhodnoceno 25%, nahodnoceno 14%. U provedených jednostranných torakotomií byla radiologická přesnost v 75% případů (-16%, +9%). Výrazný přínos v diagnostice proti konvenčnímu CT má spirální CT. Rémy-Jardin a spol. prokázali, že počet metastatických ložisek nalezených na spirálním CT byl významně vyšší než při

využití konvenčního CT. Týkalo se to jak uzlů do 5mm, tak i při velikosti 5-10mm (9). Současné generace „High Resolution“ CT a pozitronové emisní tomografie mohou identifikovat uzlíky velikosti 2 – 3mm a mohou tak výrazně napomáhat při identifikaci PM (51). Klinicky jsou PM obvykle bezpříznakové u 72 – 89,5% (25,27,40). Plicní metastázy jsou většinou náhodným nálezem při pooperačních kontrolách. Nejdůležitějšími faktory pro selekci nemocných s PM k operaci jsou: 1) kontrola primárního tumoru, 2) nepřítomnost metastáz jiné lokalizace, 3) možnost kompletního odstranění PM, 4) dostatečná kardiopulmonální rezerva, 5) nemožnost jiné lepší léčebné modalit, 6) nízké operační riziko (2,4,12). Rozhodnutí k chirurgickému řešení PM by mělo být stanoveno na základě úzké multidisciplinární spolupráce (onkolog, patolog, pneumolog, chirurg, anesteziolog). Je-li nalezena metastáza, měla by být při splnění výše uvedených faktorů odstraněna (4). Chirurgická resekce plicních metastáz v indikovaných případech představuje zcela bezpečnou a potenciálně kurativní léčbu na rozdíl od chemoterapie či radioterapie (4,7,38). Jen v některých torakochirurgických centrech se provádí metastasektomie systematicky i u mnohočetného a oboustranného výskytu. Kontraindikace operační léčby vyplývají částečně i z výše uvedených indikačních kritérií (45): 1) nedostatečná funkční rezerva plic, 2) nemožnost kompletní resekce, 3) „děš“ metastáz – přítomnost mnohočetných droboučkových metastáz rozsetých po celé plicí. Předoperační diagnostické zhodnocení musí analyzovat jak funkční operabilitu (kardiopulmonální rezerva), tak i resekabilitu PM.

### 3. Volba operačního přístupu

Operační přístup je obvykle volen na základě výskytu PM, to znamená zda se jedná o jednostranné či oboustranné, solitární či mnohočetné nálezy a podle lokalizace PM v plicním parenchymu. U jednostranných solitárních nálezů se doporučuje provedení torakotomie (klasická posterolaterální, axilární svaly šetřící či limitovaná) – (13,25,38,39,42). Mezi hrudními chirurgy není všeobecně přijímán názor zásadně revidovat při operaci obě plic, jestliže jsou předoperačně diagnostikovány PM pouze na jedné straně (59). Zajímavé jsou výsledky autorů, kteří provádějí vždy mediální sternotomii i u jednostranných solitárních nálezů. Oceňují možnost oboustranného zhodnocení plicního parenchymu při nízké morbiditě. Při vyšetřování plicního parenchymu až ve 30% nacházejí druhostranné PM, které při předoperačním vyšetření nebyly odhaleny (37,44). U oboustranných nálezů připadají v úvahu: torakotomie (synchronní či následná), mediální sternotomie, „clamshell“ torakotomie. Obecně se doporučuje dávat přednost u velkých, oboustranných, centrálně uložených metastáz, či lokalizovaných v levém dolním laloku posterolaterální torakotomii (25). Následně synchronní torakotomie se provádějí v jedné operační době, metachronní torakotomie s odstupem 4 – 8 týdnů (3,5). Někteří autoři preferují u oboustranných lézí mediální sternotomii kromě níže uvedených stavů, kdy dávají spíše přednost následně torakotomii (ať už v jedné operační době či s odstupem 1 měsíce): 1) více než 4 metastázy na každé straně, 2) objemnější léze v blízkosti plicního hilu, 3) nálezy metastatických depozit v dolním laloku, zejména zadních segmentech dolních laloků a zejména vlevo. Velkými zastánci „clamshell“ torakotomie jsou Shimizu a spol., kteří tomuto přístupu dávají přednost u oboustranného postižení. Řez je veden obvykle 4. mezižebřím (11). Podle Valerie Rusch se jedná o více bolestivý přístup než je klasická mediální sternotomie. Bolestivost je však snadně ovlivnit pomocí epidurální anestezie. Ambrogi a spol. referovali v roce 2000 o transxiphoidálním videoasistovaném přístupu, jež umožňuje manuální palpaci obou plic. McAfee a spol. preferují mediální sternotomii u oboustranného výskytu s výjimkou předchozí sternotomie anebo u případů, kdy jsou PM lokalizovány za plicním hilem a zvláště vlevo (40). Pro ilustraci rozdělení přístupů u největšího sou-

boru hodnocených PM Pastorina a spol. - jednostranná torakotomie 3111x (58%), oboustranná torakotomie (synchronní či metachronní) 576x (11%), sternotomie 1415x (27%), VATS 93x (2%).

Videotorakoskopický přístup v chirurgii PM slouží zejména k identifikaci a histologické verifikaci drobných solitárních ložiskových lézí (diagnostická resekce). První videotorakoskopickou resekci plicní metastázy s využitím laseru provedl v roce 1991 Dowling. Výhodou je, že se operuje na desuflovaně neventilované plicí (separovaná plicní ventilace). Pomocí VATS je však nemožné provést dokonalou peroperační identifikaci plicních metastáz, zvláště je-li diagnostikováno předoperačně více ložisek, zejména velmi malých (okolo 4mm) a jsou-li uložena hlouběji v parenchymu (7). Zde chybí jemná digitální palpace plicního parenchymu. Ani využití endoskopické UZV sondy se nejví v těchto případech jako přínosné. Jednou z možností zaměření ložiska je předoperační CT vyšetření s označením ložiska metylenovou modří. I tato technika je možná spíše u perifernějších lézí. Liu a spol. se u všech operovaných snažili provést i digitální vyšetření plicního parenchymu. Zjistil tak na rozdíl od konvenčního CT o pět nemocných s drobnými meta ložisky více u celkové počtu 47 ošetřených (10). DeGiacomo referuje o svých zkušenostech při ošetření 24 nemocných se solitárními periferními ložisky. Pětileté přežívání v souboru bylo 49,5%. Poukazuje na možnost konverze operačního zákroku. V literatuře se rovněž objevily sporadicky kasuistiky o možnosti implantace tumorózních buněk při VATS (51). Zastánci VATS přístupu u PM zdůrazňují, že biologické vlastnosti tumoru jsou důležitější determinantou přežívání než typ operace či operační přístup (8). Závěrem je možné říci, že role VATS v chirurgii plicních metastáz je kontroverzní. Jednoznačně je však VATS doporučována jako vhodná metoda k odstranění drobné, solitární, periferní coin lesion k histologické verifikaci (15,51,53). Jedná-li se o primární bronchogenní karcinom operační výkon se rozšíří (39). Ve většině případů nemocných s viscerálními malignitami má často metastazektomie u mnohočetných drobných lézí jen diagnostickou hodnotu, s ohledem na existenci řady mikrometastáz, které jsou latentní ať už v plicí či jiných orgánech (21). Zcela jednoznačně se staví proti torakoskopickému odstranění metastáz Cerfolio a spol. Považují ji za inadequate kurativní léčbu.

### 4. Rozsah operačního zákroku

Cílem chirurgického zákroku je odstranit PM, současně maximálně šetřit funkční plicní parenchym a to při minimální morbiditě a letalitě. Rozsah plicní resekce pro PM je jednou z nejdůležitějších a stále diskutovaných otázek (33). Většina PM jsou diskrétní, malé subpleurálně lokalizované uzly. Enukleace, klínová resekce či segmentektomie představují základní a nejčastější operační zákroky pro ošetření PM (45,60). Role a spol. označují resekční výkon jako „nodulektomii“, který provádějí v 95% pomocí laseru. (54). Klínová resekce je možná klasickým způsobem, s využitím staplerové techniky nebo s použitím laseru. Bylo prokázáno, že radikálnější zákroky typu lobektomie či pneumonektomie nezvyšují šanci na přežití po metastasektomii. Tyto zákroky jsou obvykle nutné u centrálněji uložených PM. Velmi řídké jsou prováděny resekční zákroky na solitární plicí (16). Ike a spol. pozorovali vysokou incidenci lokálních recidiv po limitovaných resekčních zákrocích typu klínové excise. Proto doporučují u solitární PM do velikosti 3 cm jako operační výkon lobektomii, u metastáz větších lobektomii s mediastinální lymfadenektomii. U mnohočetného postižení indikují jen partiální resekci a časnou pooperační chemoterapii (29). Koong rozděluje pneumonektomie na primární a na doplňující. Doplňující pneumonektomie se provádí pro rekurentní onemocnění či pro reziduální chorobu (16,21). Spaggiari a spol. hodnotili skupinu 42 nemocných, u kterých byla provedena pneumonektomie (26x vlevo a 16x vpravo). U 1/4 nemocných souboru se jednalo o dopl-

ňující pneumonektomii, v 11 případech o intraperikardiální pneumonektomii. Většina těchto nemocných absolvovala před operačním zákrokem chemoterapii. V pooperačním průběhu byly pozorovány závažné komplikace až v 10% případů. Pailero se staví velmi kriticky k rozsahu resekce. Pneumonektomie je indikována pouze u nemocných se solitární centrální lézí, s dlouhým disease-free intervalem (DFI) a kteří nemají již předchozí plicní resekci pro metastázu (34). Podle některých autorů jsou nesarkomatózní solidní tumory vhodnější pro pneumonektomii než ostatní nádory. Ve skupině nemocných po pneumonektomii byl hlavním histologickým nálezem adenokarcinom tračnicku, prsu, melanomu a renálního karcinomu (35). Putnam a spol. referovali o 38 nemocných s rozšířenými resekce za období 23 let. Mezi rozšířené resekce zahrnují pneumonektomie a dále jakoukoliv plicní resekci s „en bloc“ resekci hrudní stěny, bránice, perikardu či horní duté žíly. Rozšířené resekce pro PM se ve světě provádějí extrémně řídko. Evidentní plicní metastáza objevená do 3 měsíců od chirurgického zákroku všeobecně reprezentuje onemocnění opomenuté (neodstraněné) během primární resekce. Pozdější výskyt znamená nové plicní metastázy (39). Nejčastějším zákrokem v současnosti však zůstává klínová resekce s bezpečnostní linií cca 5-10mm (42). Pro ilustraci uvádíme typy jednotlivých zákroků z vybraných literárních zdrojů (3,7,25,28,45): klínová resekce 38-66%, segmentektomie 5-29%, lobektomie 18-36%, pneumonektomie 0-5%, rozšířené operační zákroky 4%.

### 5. Role mediastinální lymfadenektomie v chirurgii plicních metastáz

Role mediastinální lymfadenektomie (MLA) nebyla doposud v chirurgii plicních metastáz jasně definována. Příležitostně se nacházejí postižené mediastinální lymfatické uzliny, které představují nepříznivý faktor pro dlouhodobé přežívání (19). Systematická mediastinální lymfadenektomie (stejná jako při bronchogenním karcinomu) není všeobecně přijímána, více se zatím provádí u velkých tumorů v rámci samplingu (2). Metastatické šíření z plicních metastáz do hilových a mediastinálních uzlin je méně časté než u primárního plicního nádoru. Shrouzu pozoroval metastatické postižení hilových a/nebo mediastinálních lymfatických uzlin (MLU) častěji u PM větších než 3cm v průměru, což je hlavní důvod pro horší prognózu u těchto nemocných (21). Někteří autoři provádí lymfadenektomii u metastasektomie rutinně (5,19,23,57). Nebyl však zatím prokázán příznivý vliv mediastinální lymfadenektomie na přežívání nemocných s postiženými uzlinami. Naopak bylo prokázáno nižší pětileté přežívání u nemocných s pozitivními uzlinami – 24,4% (53). Zjištění přítomnosti metastáz v mediastinálních lymfatických uzlinách po kompletní resekci plicních metastáz má vliv na rozhodování o adjuvantní terapii. Incidence pozitivních MLU odvisí od lokalizace primárního tumoru a vyskytovala se v rozmezí 5,6% (tračník a rektum) po 33,3% (gynekologické malignity). Metastázy do hilových a mediastinálních uzlin jsou nalezány v 2-14,3% případů (5,7,23,27). Někteří autoři doporučují provést lobektomii s mediastinální lymfadenektomií u solitárních metastáz a při DFI delším než 2 roky z důvodů lepší prognózy. Pogrebniak doporučuje operovat pouze nemocné bez zvětšených mediastinálních uzlin na CT scanu. Nakagawa a spol. nalezli pozitivní uzliny v 8%, jestliže byly metastázy do 3cm. Frekvence záhytu však výrazně stoupá až na 50% či více, jestliže průměr metastázy přesahuje 3,1cm (30). Spaggiari a spol. nacházeli v souboru pneumonektovaných vysoké procento pozitivních lymfatických uzlin v závislosti na různých typech primárních tumorů - u sarkomů v 50% případů, u karcinomů až v 55% případů. Ishida a spol. doporučují provádět mediastinální explorační a mediastinální lymfadenektomii, jsou-li přítomny zvětšené regionální uzliny. Anyanwu a spol. provedli mediastinální lymfadenektomii u 68 pacientů (65,4%) a u 29 z nich nalezli pozitivní lymfatické uzliny. Domnívají se, že u této skupiny nemocných by byla metastasektomie inkom-

pletní, jestliže by nebyla provedena MLA. Piltz a spol. prokázali signifikantní vztah mezi existencí metastaticky postižených lymfatických uzlin v době odstranění primárního tumoru a dlouhodobým přežíváním.

### 6. Prognostické faktory

Plicní metastázy mohou být považovány za společného jmenovatele pokročilých stádií nádorů různých lokalizací (56). Je proto nasnadě se domnívat, že problematika prognostických faktorů bude velmi složitá a ne vždy s jednoznačným závěrem. V naší práci si stručně všimáme následujících prognostických faktorů: A) úplnost resekce, B) počet a velikost metastáz, C) Disease Free Interval (DFI), D) opakované plicní resekce, E) Tumor Double Time (TDT), F) primárního nádoru - histologie, G) biologické agresivity tumoru.

**Ad:A)** Úplnost (kompletnost) resekce je zásadním a vysoce signifikantním prognostickým faktorem (1,25,26,35,53,55). Podle některých autorů je jediným precisním faktorem (54). Kompletní chirurgická resekce je nejdůležitějším faktorem pro získání dlouhodobého přežívání (53,54). Podle Loeha je nejvíce určující prognostický faktor přežívání kompletní resekce všech metastáz. Inkompletní resekce snižuje významně přežívání (5). Pastorino a spol. referovali o 12% výskytu inkompletních resekci, ať už ve formě mikroskopického residuálního onemocnění či makroskopického (7). Pětina z nich podstoupila mnohočetné metastasektomie (redo surgery). Dvakrát metastasektomii absolvovalo 15% nemocných, 4% tři operace a 1% čtyři a více operací. Nejvíce bylo provedeno sedm operací u jednoho nemocného (7). Pfannschidt a spol. udávají pětileté přežívání u kompletních resekci v 41,5% naproti tomu u inkompletních resekci pouze v 22,1%. Mineo, Rolle a další autoři doporučují k odstranění plicních metastáz využití laseru. Vyzdvihují excelentní hemostázu, nízký výskyt pooperační vzduchové netěsnosti, limitovanou ztrátu parenchymu. Nevýhodou techniky je nemožnost vyšetření resekčních okrajů (12). Groeger hodnotí soubor 42 nemocných, u kterých byly provedeny opakované metastasektomie v počtu 2-4 (celkem 113 operací). Interval mezi operacemi byl minimálně 3 měsíce. Pacienti s DFI>1 rok měli signifikantně lepší přežívání (p=0,0001). V tomto souboru bylo pětileté přežívání 48% (ve srovnání se souborem primárních resekci, kde bylo pouze 34%) (15). Jedná se o velmi překvapivý nález této retrospektivní analýzy. Okumura ve svém souboru udává 3,1% inkompletních resekci a to z důvodů mnohočetných drobných lézí a pro postižení hlavního bronchu prorůstáním z metastaticky postižených mediastinálních lymfatických uzlin. Temeck a spol. si všimli kompletnosti resekce u opakovaných metastasektomii sarkomového původu v dětském věku. U druhé torakotomie byla kompletní resekce v 73% případů, u třetí torakotomie v 87% a konečně u čtvrté torakotomie v 70% případů. Putnam a spol. provedli v souboru rozšířených resekci 87% kompletních resekci (33 z 38) a pětileté přežívání 25,4%. Cerfolio a spol. pouze 65,3% kompletních operací. Kompletní operace je podle řady autorů zásadní faktor pro přežívání (45). Anyanwu, Rolle a Pfannschmidt popisují až 4/5 kompletních operací. Liu a spol. u testikulárních tumorů až 99%.

**Ad:B)** Velká nejednotnost názorů panuje v pohledu na množství resekovaných plicních metastáz a jeho vlivu na dlouhodobé přežívání. Lepší pětileté přežívání udávají u sarkomů Casson u méně než 3 PM, Putnam u méně než 4 PM. U renálního karcinomu pak přežívali nemocní, kteří měli maximálně 2 PM signifikantně déle (59). Podobně i Pfannschmidt nalezl u počtu menšího než 7 PM lepší přežívání 46,8% versus 14,5%. V souboru Roberta a spol. se pohyboval počet v rozmezí 1-23 u první operace pro PM (průměr 3,6). Rovněž ve svém souboru pozorovali solitární výskyt ve 118 případech (44%) a ve 148 případech mnohočetné PM (56%). Zatímco jednostranných bylo 191 případů (69%), oboustranný výskyt

byl pozorován v 85 případech (31%). Počet plicních metastáz neměl vliv podle některých vlivů na přežívání (5). The International Registry of Lung Metastases (7) zahrnoval 5 206 sledovaných případů, z tohoto počtu se jednalo o solitární metastázu v 2 383 případech (46%). 1 373 nemocných mělo 2-3 metastázy a 4 a více PM 1 353 nemocných, 20 a více 165. Nejvíce resekovaných metastáz v jedné době u jednoho pacienta bylo 154 (7). Kobayashi a spol. měli ve svém souboru 47 nemocných, kteří následně podstoupili operace PM a jaterních metastáz, nálezy 21 solitárních PM, počet 2-3 v 17 případech, 4-5 v pěti případech a 6 a více PM nalezeno ve čtyřech případech. Současně tito nemocní měli ve 30 případech solitární jaterní metastázu, v 11 případech metastázy 2, 2x 3 metastázy a konečně 4 byly ve 4 případech. Ve 25 případech z 47 byly jaterní metastázy resekovány před PM. Počet metastáz někteří označují jako vysoce signifikantní prediktor přežívání (37). V souboru měli průměrně 4,2 PM na nemocného (rozmezí 1-14). Lepší přežívání nacházeli u nemocných, kteří měli 1-3 PM. Stewart a spol. pozorovali v souboru 34x solitární PM a ve 29 případech mnohočetné PM. Anyanwu a spol. pozorovali v 34 případech solitární PM, ve 22 případech 2-3 PM a v 61 případech více než 4 metastázy. Počet nalezených metastáz během operace souhlasil s předoperačně stanovenou diagnózou a počtem PM jen u 50 nemocných z celkového počtu 117 operací (43%). Multivariační analýza prokázala, že skóre velikosti tumoru je nejlepším prediktorem výsledků, tedy přežívání. Pacienti s NSS (Number Size Score) rovným či větším než 5 měli signifikantně delší přežívání než nemocní s NSS 6 a více. Hodnocení NSS může napomáhat rovněž v rozhodování u hraničních případů u kterých jiné klinické faktory povolují chirurgický zákrok. Příklad počítání NSS: 1 metastáza o průměru 2,5cm, 2x metastáza 1,0 cm celkem 4,5 zaokrouhleno na 5. Nalezli signifikantní hodnotu  $p < 0,05$  (6). Neexistuje hranice počtu plicních metastáz v rámci indikačního limitu pro resekční zákrok. Pfannschmidt a spol. resekovali až 30 PM u jednoho nemocného (median v souboru 4 PM), Robert a spol. resekovali až 23 PM u jednoho nemocného. Pozorování Piltze a spol. v kontrastu s nálezy Cerfolia a spol. prokázaly, že pacienti s průměrem PM  $> 2\text{cm}$  měli signifikantně horší přežívání než pacienti s PM menšími.

**Ad:C)** DFI je definován jako doba ode dne stanovení diagnózy primárního nádoru k datu stanovení diagnózy PM (1,17,41,43). Dlouhý DFI je indikátorem méně biologicky agresivního tumoru (35). Na vztah mezi délkou DFI a prognózou (délkou přežívání) existují stále kontroverzní názory (7,14,27,59,60). Maniwa doporučuje zaměřit se na vztah DFI a určitého typu nádoru a jeho lokalizaci. Kandioler a spol. rozdělili DFI na DFI<sup>1</sup> (viz klasická definice) a DFI<sup>2</sup> (doba mezi první a druhou metastazektomií). Tito nemocní byli rozděleni do 3 skupin ( $< 10$  měsíců, 11-40,  $> 40$  měsíců). Pacienti, jež měli dlouhý DFI<sup>1</sup> a měli rovněž dlouhý DFI<sup>2</sup>. Byli-li DFI<sup>1</sup>  $> 20$  měsíců, byla operace spojena s delší dobou přežívání ( $p = 0,0043$ ) a bylo-li DFI<sup>2</sup>  $> 40$  měsíců pak bylo rovněž pozorováno delší přežívání ( $p = 0,0012$ ). 28% pacientů žilo více než 10 let (14). Pastorino s spol. rozdělili DFI následujícím způsobem. DFI<sup>1</sup> „0“ 10,7%, „1-11 měsíců“ 22,5%, „12-35 měsíců“ 35,7%, „ $> 36$  měsíců“ 31,1%. DFI menší než rok byl spojen se signifikantně horším přežíváním (12). Temeck a spol. považují DFI<sup>2</sup>  $< 6$  měsíců za velmi špatný ukazatel přežívání. Pfannschmidt a spol. pozorovali u nemocných s DFI  $< 23$  měsíců pětileté přežívání pouze v 24,7%, na rozdíl od nemocných s DFI  $> 23$  měsíců, kteří přežívali až v 47%. Kamishihara prezentuje ve své práci 6 pacientů s DFI delším než 10 let. Tumor prsní žlázy byl pozorován ve 2 případech, 1x tumor tračnicku, 1x leiomyom, 1x tumor štítné žlázy, 1x tumor močového měchýře. Po operaci však dochází časné k rekurencím. Tento úkaz se snaží autoři vysvětlit hypotézou, že růst se rapidně zvýšil po resekci metastatického ložiska.

ka. Tedy, že existuje možnost, že latentní metastáza je aktivována operačním stresem a že chirurgický výkon zapříčiňuje diseminaci nádorových buněk do okolí. Dle Fourquiera pacienti s DFI $> 3,4$  roky měli lepší přežívání než ostatní s dobou kratší. Ris a spol. nenalezli statisticky signifikantní korelaci mezi DFI a přežíváním. Signifikantně lepší přežívání bylo podle Ishidy u nemocných, kteří měli DFI $> 12$  měsíců a velikost tumoru do 3cm a TDT  $> 40$  dnů ( $p < 0,05$ ).

**Ad:D)** opakované plicní resekce pro PM mohou prodloužit přežívání u některých nemocných (21,24,41). Saclarides a spol. udávají signifikantně vyšší přežívání u nemocných, kteří podstoupili opakované operace pro PM a nebo měli jednu operaci pro solitární metastázu (22). Opakované torakotomie pro plicní metastázy (2-4) nebyly spojeny s nárůstem morbidity a letality (53). U většiny nemocných s rekurencí PM jsou obvykle tyto nalezeny na původní straně výskytu (59). Pooperační relaps je považován za velmi důležitý prognostický faktor. Prognóza byla obzvláště nepříznivá, jestliže k relapsu došlo v průběhu 6 měsíců od plicní resekce (60).

**Ad:E)** Collins a spol. referovali o růstu plicních metastáz ve smyslu „doubling time“ rozmezí 11–164 dní a byl označen jako Tumor Doubling Time (TDT). Podle délky TDT byly nádory děleny do skupiny „pomalu rostoucích nádorů“ ( $> 75$  dnů) a „rychle rostoucích nádorů“ ( $< 25$  dnů). TDT je spojen se zhoubností tumoru a v korelaci s pooperačními výsledky a přežíváním. Kratší TDT předpovídá kratší dobu přežívání. Tento aspekt však nepotvrdil Belal a spol. Lepší prognóza však nalezena pro tumory s TDT  $> 20$  dnů. Průměr TDT u sarkomů byl pozorován ve skupině nemocných autorů Belala a spol. 35 dnů. Kamiyoshihara ve své studii nemocných s DFI nad 10 let pozoroval TDT  $> 75$  dnů. Jestliže je tento faktor hodnocen v rámci rozhodování, pak 2 po sobě jdoucí rtg vyšetření by měly stačit pro výpočet TDT.

**Ad:F)** Statisticky významná diference je pozorována v přežívání mezi nemocnými s karcinomy a sarkomy (41). Shirakusa a spol. dělí PM do 3 skupin dle mikroskopického patologicko-anatomického nálezu: 1) infiltrativní typ – u kterého metastatický tumor infiltruje okolní plicní tkáň podobně jako plicní karcinom. Infiltrativní typ je podobný primárnímu plicnímu adenokarcinomu. Prognóza má tento typ výrazně horší. Byly-li nalezeny pozitivní lymfatické uzliny pak zásadně v této skupině. pětileté přežívání v této skupině bylo pouze 14,7% na rozdíl od celkové 40,7%. Do této skupiny zařazují metastázy karcinomu laryngu, faryngu, maligní fibrózní histiocytomy, karcinom kolorektální oblasti. 2.) neinfiltující typ – má sice expanzivní růst, neinfiltuje však okolní parenchym, vůči kterému má jasnou hranici. 3.) pseudokapsulární typ – z pojivové tkáně se vytváří pseudopouzdro. Do této skupiny počítají osteosarkom, karcinom m. měchýře, karcinom dělohy (42). Resekabilita plicních metastáz měla pozitivní vliv na přežívání (43). Celkové přežívání není signifikantně rozdílné u synchronních a metachronních plicních metastáz ve skupině nemocných s osteosarkomem (43). Rober a spol. pozorovali ve svém souboru výskyt jednotlivých primárních lokalit nádoru: sarkom 126x (44%), teratom 88x (32%), karcinom 53x (19%) – kupř. tračník 18x, ledviny 17x, gynekologická oblast 4x, melanom 5x, karcinoid 4x, atd. Role plicní metastasektomie je méně jasná u tumorů typu mamárního karcinomu a melanomu a vyžaduje tak lepší a exaktnější definici budoucích prospektivních studií. U kolorektálního karcinomu je možné postupné ošetření metastáz jaterních a následně plicních. Možné je odstranit cca 20% jaterních metastáz. V současné době připadá v úvahu i radiofrekvenční ablace (RFA).

Inoue a spol. analyzovali přežívání ve vztahu k primárnímu tumoru, maximální velikosti ložiska, počtu metastáz, předoperační hodnotě CEA a postižení MLU.

**Tab. č. 1: Potenciální prognostické faktory testovány pomocí univariční analýzy.**

Faktor	p hodnota
Primární lokalizace (tračník – rektum)	0,2244
Disease Free Interval	0,6718
Maximální velikost metastatického ložiska (< nebo >3cm)	0,0819
Počet plicních metastáz (solitární či mnohočetné)	0,2370
Předoperační hodnota CEA (zvýšená vs. nezvýšená)	0,0524
Postižení mediastinálních lymfatických uzlin (positivní vs. negativní)	0,0067

Regnard a spol. považují za nezávislý prognostický faktor i předoperační hodnotu CEA u nemocných se současnými jaterními metastázami z kolorektálního karcinomu. Časový interval mezi jaterními a plicními metastasektomiemi byl hraniční signifikantní faktor, zvláště když interval byl >36 měsíců. Lepší přežívání pozorovali u metachronních plicních metastáz s delším DFI. Synchronní jaterní a plicní metastázy s krátkým DFI nejsou však absolutní kontraindikací operačního zákroku u jinak resekovatelných stavů (24). Zde kladou důraz na neoadjuvantní chemoterapii. Temeck a spol. hodnotí skupinu 70 nemocných s plicními metastázami sarkomového původu. V 36 případech se jednalo o osteosarkom, 11x o Ewingův tumor, 23x o non-rhabdomyosarkom. Rhabdomyosarkom se v této skupině retarakotomovaných neobjevil z důvodů vysoké malignity (32). V těchto případech se jednalo vždy o kombinovanou onkologickou léčbu.

V případě nemocných s renálním karcinomem jsou přítomny plicní metastázy v době stanovení diagnózy u 1/3 nemocných (52). U poloviny nemocných se po radikální nefrektomii vyskytnou PM a to v průměru do 3 let (25).

Incidence plicních metastáz po kurativní resekcí kolorektálního karcinomu je přibližně 15 - 22% (39,57). Tyto jsou až v 80% mnohočetné. Incidence jaterních metastáz je cca 33%. Rektrální karcinom metastazuje mnohem častěji do plic než karcinom tračníku (39).

Plicní metastasektomie u testikulárních tumorů přichází v úvahu po absolvování definitivní primární léčby, jež zahrnuje semikastraci, event. retroperitoneální lymfadenektomii a chemoterapii (cisplatina) (45,47). 95% testikulárních tumorů tvoří tumory ze zárodečných buněk (45). Někteří autoři popisují diagnostiku plicních metastáz v době stanovení primárního tumoru až ve 39% (45).

Sarkomy reprezentují 1% malignit dospělého věku. Belal a spol. pozorovali zvýšené přežívání po resekcí izolovaných plicních metastáz.

Spontánní regrese plicních metastáz jsou velmi vzácné. Pravděpodobně se jedná o hormonální a imunologické faktory. Poprvé popsána spontánní regrese v roce 1928 Bumpusem (49).

**Ad:G)** Nejlepším prediktorem odpovědným za plicní metastasektomii je biologická agresivita tumoru, jež je determinována pomocí DFI, TDT a počtem metastáz (38). Solitární PM (1-2), dlouhý TDT, dlouhý DFI obvykle definují pacienty u kterých se dá očekávat lepší dlouhodobé přežívání po plicní resekcí (2). Nepochybně nejdůležitější prognostický faktor je individuální nádorová biologie. Určení jaderné morfologie (DNA ploidy) k tomu napomáhá. Maniwa a spol. prokázali, že se u nemocných po torakotomii zvyšuje hladina vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), který stimuluje růst okultních mikrometastáz u experimentálních modelů. Sledování VEGF může být prevencí relapsu po chirurgickém zákroku pro PM. Maniwa a spol. zkoušeli prostředky, které mají inhibovat neovaskularizaci.

## 7. Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie následovala u všech nemocných s osteosarkomem a karcinomem laryngu (50). Adjuvantní chemoterapie po resekcí plicních metastáz s origem v ledvině neměla zásadní vliv na přežívání (59).

## 8. Pooperační přežívání

Časná operační letalita byla velmi nízká. Mírně stoupala s náročností výkonů. Pro ilustraci uvádíme výsledky 18 souborů: **0** (12,27,36,37,38,46,50), **0,5%** (6), **0,6%** (15), **0,9%** (2), **1%** (32), **1,3%** (7), **1,4%** (40), **1,8%** (3), **1,9%** (39), **2%** (25,45), **2,1%** (53). Letalita po pneumonektomii byla 4,8% (33), po rozšířených resekcích 5,3% (35).

U pacientů se 3 PM na jedné straně či obou stranách bylo nalezeno pětileté přežívání v 58%, zatímco ve skupině 4 a více PM byla pozorována 100% rekurence během 16 měsíců (4).

Pětileté přežívání po plicní metastasektomii 36% a 26% po 10 letech (5). Přežívání po kompletní metastasektomii: 5 let 36%, 10 let 26%, 15 let 22%. Po inkompletní resekcí je pětileté přežívání pozorováno pouze ve 13%, desetileté v 7% (7). Horší prognóza (relative risk of death >1) je spojena s krátkým DFI a větším počtem PM (7). Fourquier pozoroval pětileté přežívání po resekcí plicních metastáz u renálního karcinomu v 44% po kompletní resekcí a ve 20% po inkompletní resekcí. Spaggiari a spol. pozorovali ve skupině pneumonektomovaných medián přežití 6,5 měsíce (rozsah 1-144) s pětiletou pravděpodobností přežívání 16,8%. Ris pozoroval pětileté přežívání v 38%. U 60% operovaných pacientů se objevily rekurentní PM.

Pacienti s testikulárními tumory měli ve srovnání s tumory jiných lokalizací nejlepší přežívání 59 – 68% (45,47). Pfannschmidt a spol. považují za statisticky významné faktory pro přežívání nemocných: 1.) počet resekovanych PM, 2.) DFI > 23 měsíců, 3.) metastatické postižení hilových mediastinálních lymfatických uzlin. Přítomnost jednoho, dvou či tří rizikových faktorů výrazněji snižuje přežívání. McCormack a spol. pozorovali pětileté přežívání u kolorektálního karcinomu ve 44% případů, desetileté v 26%. Nenalzež rozdílů v přežívání podle lokalizace primárního nádoru (tračník versus rektum). Horší prognózu měli ti pacienti, kteří měli předoperačně zvýšenou hodnotu CEA v séru (19). Přežívání nemocných po odstranění jaterních i plicních metastáz ve 3 letech 36% a v 5 letech pak 31% (28). Patologicko-anatomická charakteristika resekovanych vzorků plicních metastáz byla ve skupině testikulárních tumorů velmi různorodá. Anyanwu a spol. popisují, že až 36% obsahovaly vzorky živé nádorové buňky (45). Průkaz živých nádorových buněk vyžaduje nutně další sérii chemoterapie (47). Multivariční analýza prokázala, že lepší prognózu měli nemocní se zárodečnými tumory (germ-cell), DFI delším 36 měsíců a se solitární metastasou (7). Okumura a spol. si stanovili 3 prognostická kritéria: 1.) plíce by měla být prvním místem metastatického postižení po resekcí primárního kolorektálního karcinomu, 2.) měla by být pouze jedna solitární metastáza, 3.) neměly by být postiženy lymfatické uzliny. Kritéria splňovalo 69 nemocných, kteří měli pětileté přežívání 62,1% a desetileté 47%. Přežívání ve skupině 90 nemocných nespňujících kritéria bylo výrazně horší 22,4% (5let) a 10,6% (10 let). Výsledky obou skupin byly statisticky signifikantní (p<0,0001). Celkové přežívání v kompletním souboru bylo 40,5% (5let) a 27,7% (10let). Řada autorů nenalzež rozdílů v přežívání mezi solitárními plicními metastázami a mnohočetnými PM. Za jediný prognostický faktor považují kompletnost resekcí (25,26). Ris a spol. kromě kompletnosti resekcí ještě typ primárního nádoru. McAfee a spol. měli v souboru pětileté přežívání 30,5%, ovšem v souboru nemocných se solitárními PM a normálními hodnotami CEA až 46,6% (40). Počet plicních metastáz a délka DFI měly signifikantní vliv na přežívání. Bylo-li přítomno méně než 6 metastáz nebo délka DFI > 3 roky bylo možné očekávat mnohem lepší výsledky po chirurgické léčbě (44). Cerfolio a spol. měli přežívání v souboru operovaných 35,9%, jednalo-li se

pouze o solitární plicní metastázy, pak pětileté přežívání dosáhlo hodnoty 45,6%.

## 9. Závěr

Resekce plicních metastáz představuje v dnešní době stan-

dardní péči. Důraz je kladen na exaktní selekci nemocných vhodných k operačnímu řešení. Ta je možná pouze na základě velmi úzké mezioborové spolupráce. Chirurgická metastasektomie je bezpečná a efektivní léčebná metoda vykazující velmi dobré výsledky.

## Literatura

- Girard P, Baldeyrou P, LeChevalier T, LeCesne A, Brigandi A, Grunen-wald D. Surgery for Pulmonary Metastases. *Cancer* 1994, 74,2791-7
- Rusch VW. Pulmonary Metastasectomy. Current Indications. *Chest* 1995, 107, 322S-332S
- Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P. Factors Influencing Long-Term Survival After Lung Metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 1997, 63, 777-84
- Hammond GL. Should Pulmonary Metastases Be resected? *Chest* 1995, 107, 6,1485
- Loeche F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U, Fuerst H. Value of Systematic Mediastinal Lymph Node Dissection During Pulmonary Metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2001,72,225-9
- Fujiwara K, Takeda S, Mioshi S, Matsuda H. Survival after resection of pulmonary metastases. A proposal of number-size (NS) score as a pre-diction. *Eur J Cardiothorac. Surg* 1998, 13,327-9
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB. Long-term Results of Lung Metastasectomy: Prognostic Analyses Based on 5206 Cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997,113,37-49
- Dowling RD, Landreneau RJ, Miller DL. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Resection of Lung Metastases. *Chest* 1998, 113, 2S-5S
- Rémy-Jardin J, Rémy-Jardin M, Giraud F. Pulmonary nodules: detection with thick section spiral CT versus conventional CT. *Radiology* 1993, 187, 513-20
- Liu HP, Lin PJ, Hsieh MJ, et al. Application of thoracoscopy for lung metastases. *Chest* 1995, 107, 266-8.
- Shimizu J, Oda M, Morita K, Watanabe S, Ohta Y, Hayashi Y, Murakami S, Watanabe Y. Evaluation of the Clamshell Incision for Bilateral Pulmonary Metastases. *Int Surg* 1997,82,262-5
- Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Nofroni I. The Value of the Nd:YAG Laser for the Surgery of Lung Metastases in a Randomized Trial. *Chest* 1998,113,1402-07
- Margaritora S, Cesario A, Galetta D, Kawamukai K, Meacci E, Granone P. Staged axillary thoracotomy for bilateral lung metastases: an effective and minimally invasive approach. *Eur J Cardiovasc Surg* 1999, suppl. 1,16,S37-39
- Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, End A, Müller MR, Wolner E, Eckersberger F. Long-Term Results After Repeated Surgical Removal of Pulmonary Metastases. *Ann Thorac Surg* 1998,65,909-12
- Groeger AM, Kandioler D, Mueller MR, End A, Eckersberger F, Wolner E. Survival after surgical treatment of recurrent pulmonary metastases. *Eur J Cardiovasc Surg* 1997,12,703-5
- Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is There a Role for Pneumonectomy in Pulmonary Metastases? *Ann Thorac Surg* 1999, 68, 2039-43
- Kamiyoshihara M, Hirai T, Kawashima O, Morishita Y. Resection of Pulmonary Metastases in Six Patients with Disease-Free Interval Greater Than 10 Years. *Ann Thorac Surg* 1998,66,231-3
- Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observation on growth rates of human tumours. *Am J Roentgenol* 1956,76,988-1000
- Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for Pulmonary Metastases From Colorectal Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002,70,380-3
- DeGiacomo T, Rendina EA, Venuta F, Ciccone AM, Coloni GF. Thoracoscopic Resection of Solitary Lung Metastases From Colorectal Cancer Is a Viable Therapeutic Option. *Chest* 1999,115,1441-1443
- Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A, Nagamatsu Y, Kakegawa T. Surgical Treatment for Patients with Pulmonary Metastases after Resection of Primary Colorectal Carcinoma. *Cancer* 1995,76,393-8
- Saclarides TJ, Krueger BL, Szeluga DJ, Warren WH, Faber P, Economou SG. Thoracotomy for Colon and Rectal Cancer Metastases. *Col Rectum* 1993,36,425-9
- Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, Naruke T. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: Experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 112, 867-74.
- Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, Baldeyrou, Levasseur P. Surgical Treatment of Hepatic and Pulmonary Metastases From Colorectal Cancers. *Ann Thorac Surg* 1998,66,214-9
- Fourquier P, Regnard JF, Rea S, Levi JF, Levasseur P. Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection. *Eur J Cardiovasc Surg* 1997,11,17-21
- Pogrebniak HW, Haas G, Linehan WM, Rosenberg SA, PassHI. Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastasis. *Ann Thorac Surg* 1992,54,33-38
- Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C et al. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994,57,339-344.
- Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999,118,1090-6.
- Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. Results of Aggressive Resection of Lung Metastases from Colorectal Carcinoma Detected by Intensive Follow-Up. *Dis Colon Rectum* 2002,45,468-475.
- Nakagawa K, Tsuchiya S, Seki M, Matsubara T, Ohta H. Surgical treatment of metastatic tumor from colorectal cancer. *Shujutsu* 1989,43,1699-705.
- Mogulkoc N, Goker E, Atasever A, Veral A, Ozkok S, Bishop PW. Endobronchial Metastasis From Osteosarcoma of Bone. Treatment With Osteosarcoma of Bone. *Chest* 1999,116,6,1811-3
- Temeck BK, Wexler LH, Steinberg SM, McClure LL, Horowitz MA, Pass HI. Reoperative Pulmonary Metastasectomy for Sarcomatous Pediatric Histologies. *Ann Thorac Surg* 1998,66,908-13
- Spaggiari L, Grunenwald DH, Girard P, Solli P, LeChevalier T. Pneumonectomy for Lung Metastases: Indications, Risks, and Outcome. *Ann Thorac Surg* 1998,66,1930-3.
- Pairolero PC. Invited Commentary to Paper Spaggiari, Pneumo-nectomy... *Ann Thorac Surg* 1998,66,1933.
- Putnam JB, Suell DM, Natarajan G, Roth JA. Extended Resection of Pulmonary Metastases: Is the Risk Justified? *Ann Thorac Surg* 1993,55, 1440-6.
- Ris HB, Vorburger T, Noce R, Maibach R, Stirnemann P, Nachbur B, Althaus U. Surgery and Chemotherapy for Pulmonary Metastases: Long-Term Results from a Combined Modality Approach. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1991,39,224-7
- Rutten HJT, Van Geel AN, Van Ooijen B. Pulmonary metastasectomy by median sternotomy. *Netherlands J Surg* 1991,43,4,126-8.
- Stewart JR, Carey JA, Merrill WH, Frist WH, Hammon JW, Bender HW. Twenty Years Experience With Pulmonary Metastasectomy. *American Surg* 1992,58,2,100-103.
- Murray KD. Excision of Pulmonary Metastasis of Colorectal Cancer. seminars in *Surg Oncol* 1991,7,157-161.
- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal Lung Metastases: Results of Surgical Excision. *Ann thorac Surg* 1992, 53,780-6.
- Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Maeda K, Yano T, Sugio K, Sugimachi K. Metastatic Lung Tumors and Extended Indications for Surgery. *Int Surg* 1992,77,173-7.
- Shirakusa T, Tsutsui M, Motonaga R, Ando K, Kusano T. Resection of Metastatic Lung Tumor: The Evaluation of Histologic Appearance in the Lung. *American Surgeon* 1988,54,655-8.
- Van Rijk-Zwikker GL, Nooy MA, Taminiu A, Kappetein AP, Huysmans HA. Pulmonary metastasectomy in patients with osteosarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991,5,406-409.
- Vogt-Moykopf I. Discussion to manuscript van Rijk-Zwikker. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991,5,409.
- Anyanwu E, Krysa S, Buelzebruck H, Vogt-Moykopf I. Pulmonary Metastasectomy as Secondary Treatment for Testicular Tumors. *Ann Thorac Surg* 1994,57,1222-8.
- McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung Resection for Colorectal Metastases. 10-Year Results. *Arch Surg* 1992,127,1403-6.
- Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, Rusch VW, Bosl GJ, Ginsberg RJ. Pulmonary Metastasectomy for Testicular Germ Cell Tumors: A 28-Year Experience. *Ann Thorac Surg* 1998, 66, 1709-14.
- Klener P. Protinádorová chemoterapie. Galén I. vydání. 1994, str.494.
- Davis SD, Koizumi JH, Pitts WR. Spontaneous regression of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Urology* 1989,33,2,141-4.
- Ambrogi V, Paci M, Pompeo E, Mineo TC. Transxiphoid Video-Assisted Pulmonary Metastasectomy: Relevance of Helical Computed Tomography Occult Lesions. *Ann Thorac Surg* 2000,70,1847-52.
- Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, Baas P, Hart AA, Rutgers EJ. Outcome of Thoracoscopic Pulmonary Metastasectomy Evaluated by Confirmatory Thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2001,72,230-3.
- Veverková L, Růžička M. Optimal approach to renal tumor surgery in terms surgical management of venous tumour thrombi. II. Congressus Phlebologiae cum participatione internationali, Praha 1990, Sborník abstrakt s.56
- Pfanschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer Ch, Dienemann H. Prognostic Factors for Survival after Pulmonary Resection of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002,74,1653-7.
- Rolle A, Koch R, Alpard SK, Zwischenberger JB. Lobe-Sparing Resection of Multiple Pulmonary Metastases With a New 1318-nm Nd:YAG Laser—First 100 Patients. *Ann Thorac Surg* 2002,74,865-9.
- Belal A, Salah E, Hajjar W, El-Foudeh M, Memon M, Ezzat A, Al-Kattan K. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it valuable? *J Cardiovasc Surg* 2001,42,835-40.
- Klein J, Johanes T, Tichý T, Král V, Kolek V, a další. Odhad metastatického potenciálu plicního karcinomu. *Rozhl Chir* 2000, 79, 10,460-3.
- Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical Treatment of Hepatic and Pulmonary Metastases From Colon Cancer. *Ann Thorac Surg* 2001,71,975-80.
- Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, Macmurthrey MC. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992,69,662-9.
- Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-Term Results After Pulmonary Resection of Renal Cell Carcinoma Metastases. *Ann Thorac Surg* 2002,73,1082-7
- Maniwa Y, Kanki M, Okita Y. Importance of the Control of Lung Recurrence Soon after Surgery of Pulmonary Metastases. *Am J Surg*, 2000, 179,122-5