

> REVISIÓN

Cirugía de las metástasis pulmonares

Jorge Quiroga Martínez

Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España

1. INTRODUCCIÓN

En 1882 Winlechner describe por primera vez la resección de una metástasis pulmonar (MP), hallada casualmente, en el transcurso de la resección de un sarcoma de pared torácica¹; sin embargo hasta las últimas décadas no ha sido reconocido el potencial curativo de la metastasectomía pulmonar en determinados casos.

Se estima que la incidencia global de las metástasis pulmonares es del 25-30%, según estudios realizados en autopsias de pacientes fallecidos por enfermedad maligna².

La supervivencia global de los pacientes con MP tratados no quirúrgicamente es inferior a 12 meses, excediendo en raras ocasiones los 2 años. Por otra parte la supervivencia global a los 5 años tras metastasectomía completa (R0) es del 36% (media 35 meses). Por lo tanto, la cirugía de las metástasis pulmonares ofrece, en determinados casos, un aumento significativo de la supervivencia, y también del intervalo libre de enfermedad, sin olvidar que existe una importante variabilidad de la misma dependiendo de múltiples factores, siendo el más importante la agresividad biológica del tumor primitivo.

Sin embargo no todos los pacientes son candidatos al tratamiento quirúrgico, debiendo ofrecerles las mejores alternativas terapéuticas para obtener la mejor relación riesgo-beneficio-calidad de vida.

2. ETIOLOGÍA

Las vías de diseminación tumoral hacia el parénquima pulmonar o ganglios mediastínicos e hiliares pueden ser hematógena o, menos frecuente, linfática. Braman et al⁴ demostraron la afectación intra-bronquial en más del 18% de los pacientes con MP en autopsias, aunque en menos del 3% podrían haberse detectado broncoscópicamente. La tos persistente y hemoptisis en ausencia de otros síntomas han de hacernos pensar en su presencia. Los tumores que con mayor frecuencia metastatizan a la vía aérea son los carcinomas de mama, colorrectal y renal⁵, mientras que con menor frecuencia también pueden presentarse de esta manera los melanomas, sarcomas, feocromocitomas, origen gastrointestinal alto, enfermedad de Hodgkin y carcinomas tiroideos.

Existe una gran variabilidad etiológica de las metástasis pulmonares. Los tumores que más frecuentemente se diseminan al parénquima pulmonar, en ausencia de enfermedad a distancia, son los sarcomas, carcinomas renales y los carcinomas de cabeza y cuello. Por otra parte los carcinomas mamarios, melanomas y carcinomas colorrectales típicamente metastatizan a múltiples órganos y por lo tanto cumplen con menos frecuencia los criterios básicos de la metastasectomía pulmonar¹. Según el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, en su publicación de 5206 casos intervenidos quirúrgicamente, el 42% de los pacientes tenían un sarcoma como tumor primario, el 14% colorrectal, el 9% mama, el 8% renal, el 7% germinales y el 6% melanoma⁶. Los tumores que más

Correspondencia: Jorge Quiroga Martínez. Servicio de Cirugía Torácica
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Choupana s/n. 15706. Santiago de Compostela. A Coruña

Correo electrónico: quirojo@hotmail.com

frecuentemente se diseminan a las adenopatías mediastínicas son los melanomas, carcinoma de mama, colorrectal y renal.

3. DIAGNÓSTICO: PRUEBAS DE IMAGEN

Toda nueva lesión pulmonar en pacientes tratados previamente de neoplasias extrapulmonares puede ser de naturaleza benigna o maligna, tanto metastásica como primaria pulmonar. Ya en 1968 Adkins et al encontraban que estas nuevas lesiones correspondían en un 46% a lesiones metastásicas, en un 32% a primarios pulmonares y en un 18% a lesiones benignas⁷.

El diagnóstico histopatológico de las nuevas lesiones resulta de vital importancia para el enfoque terapéutico posterior. Sin embargo, en muchas ocasiones esto no es posible, sobre todo en nódulos de pequeño tamaño difícilmente accesibles a la PAAF y no visibles broncoscópicamente. Es en este punto donde resultan imprescindibles los métodos de imagen, no sólo como diagnóstico inicial sino como prueba de diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de lesiones.

Los nódulos metastáticos generalmente no tienen ningún patrón radiográfico específico y pueden verse como lesiones únicas o múltiples, con bordes bien o mal definidos, con patrón miliar o masas de gran tamaño⁸.

Aunque en muchos centros la radiografía de tórax convencional se utiliza como método de screening, a día de hoy, la TAC es la prueba de imagen más utilizada para el diagnóstico de lesiones metastáticas en el seguimiento de neoplasias extratorácicas. La RNM no se usa de rutina y tiene un papel muy limitado como diagnóstico inicial. La sensibilidad de la TAC es tamaño dependiente; así encontramos para nódulos mayores al centímetro una sensibilidad del 100%, 68% para nódulos entre 6 y 10 mm y 62% para nódulos menores de 6 mm⁹. A día de hoy la técnica más recomendada es la realización de TAC helicoidal con cortes entre 3 y 5 mm. Existe evidencia científica que sugiere que la secuenciación MIP ("maximum intensity projection") es la técnica más efectiva y aumenta considerablemente la sensibilidad para detectar nódulos y distinguirlos de forma correcta de los vasos pulmonares¹⁰. Se recomienda su realización dentro de las 4 semanas previas a la intervención.

Durante los últimos años la utilización de la PET con fluoro-desoxiglucosa ha ido en aumento. Este método de rastreo corporal puede ser útil en la detección de enfermedad extratorácica e intratorácica (parénquima y adenopatías mediastínicas e hiliares).

En dos estudios retrospectivos encontraron metástasis extratorácicas inesperadas en 9-15% de los pacientes con MP, con un 8% de falsos positivos^{11,12}. La sensibilidad global para detectar nódulos pulmonares metastáticos es del 89%. Para nódulos entre 8 y 10 mm es del 78%, con el 100% de falsos negativos para nódulos menores a 5 mm y 41% para nódulos entre 6 y 10 mm, incluso usando técnicas de fusión PET-TAC. Por lo tanto parece tener escaso valor en la detección de nuevos pequeños nódulos pulmonares salvo en algunas circunstancias¹⁰. Entre un 15 y 20% de los pacientes con MP existe afectación ganglionar hilar o mediastínica, sin embargo no existen estudios aleatorizados prospectivos que demuestren la utilidad de la PET en el diagnóstico de afectación ganglionar en pacientes con MP.

Por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda el uso de la PET como prueba complementaria previa a la cirugía de las metástasis pulmonares en los centros donde esté disponible para descartar enfermedad extratorácica, ya que mejora la estadificación de la enfermedad y puede ayudar en la toma de decisiones.

4. INDICACIONES QUIRÚRGICAS Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los criterios de selección para la metastasectomía, "universalmente" aceptados, y ya expuestos parcialmente por Alexander y Haight¹ en 1947 figuran en la tabla I. Estos criterios son, a día de hoy, dinámicos. Así pues, en las metástasis pulmonares de origen colorrectal, la existencia de metástasis hepáticas no contraindica la resección pulmonar, siempre y cuándo ésta sea técnicamente posible y no exista contraindicación funcional ni otros criterios de exclusión. Para pacientes con metástasis en otras localizaciones potencialmente resecables, es primordial realizar una evaluación multidisciplinar, sin ser excluidos de forma directa para la cirugía.

En pacientes con metástasis sincrónicas, generalmente se realiza tratamiento del tumor primario seguido de adyuvancia y, tras reevaluación sistémica, si

no hay diseminación al resto del organismo, se planea la resección de las MP¹³. Para MP metacrónicas, es indispensable descartar o tratar, si la hubiera, la recurrencia local a nivel del tumor primario. Otros criterios de inclusión en determinados pacientes podrían ser el diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares cuyo diagnóstico no se ha logrado con otras técnicas menos invasivas, y el tratamiento de metástasis sintomáticas (por ejemplo neumotórax o hemoptisis)¹⁴, aunque todo paciente con enfermedad metastásica pulmonar, como se ha apuntado anteriormente, debería ser evaluado por un equipo multidisciplinario para ofrecerle la mejor alternativa terapéutica, sin dañar su principio de autonomía.

Tabla 1: Criterios generales de selección para metastasectomía pulmonar

1. Tumor primario controlado o potencialmente controlable.
2. No evidencia de metástasis extrapulmonares.
3. Completa resecabilidad de todas las metástasis pulmonares.
4. Resección pulmonar funcionalmente tolerada por el paciente.
5. No existencia de otras terapias mejores.

5. TÉCNICA QUIRÚRGICA

5.1. Videotoracoscopia (VTC) vs cirugía abierta.

El abordaje y la técnica quirúrgica más apropiada en la cirugía de las MP es un tema en continua evolución y discusión. La finalidad de la cirugía es la resección completa ya que es el factor pronóstico más importante como veremos más adelante. Uno de los puntos “calientes” es la elección entre cirugía abierta y cirugía VTC, sin palpación del parénquima pulmonar. La principal ventaja de la VTC es la rápida recuperación del paciente al ser una técnica mínimamente invasiva, mejorando la calidad de vida postoperatoria. Como principal inconveniente nos encontramos ante la imposibilidad de explorar manualmente todo el pulmón, convirtiéndose así en una cirugía “dirigida” según los hallazgos encontrados en los métodos de imagen. Un reciente metaanálisis sobre la fiabilidad de la TAC helicoidal en la enfermedad metastásica concluye que si la finalidad de la intervención es la resección de todos los nódulos, este método de imagen no puede sustituir a la palpación manual para identificar nódulos pulmonares, ya que se encuentran presentes lesiones no vistas hasta en un 25 % de los pacientes, no siendo detectadas hasta un 25 % de

las metástasis (16-46%) en estudios realizados con TAC helicoidal y cortes a 5 mm y 3 mm^{9,10}. Sin embargo no se ha podido demostrar una disminución de la supervivencia al utilizar esta técnica en comparación con la cirugía abierta^{15,16}. Para algunos autores, la VTC sólo estaría justificada como método diagnóstico, mientras que para otros también sería una buena vía de abordaje en aquellos nódulos únicos, periféricos y menores o iguales a 3 cm tras estudios de imagen; en estos casos seleccionados, la supervivencia y la recurrencia sería similar a las otras vías de abordaje, con una menor morbilidad¹⁷. La palpación manual del parénquima pulmonar, sigue siendo, a día de hoy, la principal protagonista para la detección de nódulos y posterior exéresis si el propósito es resecar toda la masa tumoral^{3,11,18,19,20,21}. Quizá en un futuro con la estandarización de la ecografía intraoperatoria con una alta sensibilidad para el diagnóstico de nódulos pulmonares (92.5%)²², o mejoras técnicas en la TAC, la videotoracoscopia será una vía de abordaje óptima par la resección de todos los nódulos pulmonares metastásicos.

5.2. Vías de abordaje en cirugía abierta.

Existen múltiples vías de abordaje en cirugía abierta para la resección de metástasis pulmonares. Todas ellas son válidas y su utilización está basada más en preferencias personales que en evidencia científica. Para el abordaje unilateral se suelen utilizar toracotomías pósterolaterales, laterales, anterolaterales, anteriores, axilares, amiotómicas, etc., mientras que para el abordaje bilateral en el mismo acto operatorio se utilizan la esternotomía o la vía subxifoidea²³(técnica que combina la VTC con la palpación bilateral del parénquima y considerada como mínimamente invasiva). Todas ellas tienen sus ventajas e inconvenientes, aunque no existe ninguna contraindicación absoluta para su utilización. En un estudio reciente sobre las preferencias en la cirugía de las MP en miembros de la sociedad europea de cirugía torácica (ESTS), el 36% de los cirujanos utilizaban toracotomías anterolaterales y el 28.8% VTC, para el abordaje unilateral, mientras que el 66.2% utilizaban toracotomías secuenciales y el 26.9% esternotomía para el abordaje bilateral²⁴.

5.3. Resección.

La finalidad de la intervención es la resección com-

pleta con el mayor ahorro posible de parénquima pulmonar. La resección atípica, o en cuña, es la más utilizada por la mayor parte de los cirujanos, tanto en cirugía abierta como en VTC. Sin embargo la segmentectomía típica, lobectomía o incluso neumonectomía (3 a 6% según las series) para lograr la resección completa podrían ofrecer mejor pronóstico, en casos seleccionados, que las terapias quimio-radioterápicas o la abstención de tratamiento quirúrgico^{11,25}. Sin embargo no existen grados de recomendación evidentes sobre la neumonectomía. Algunos autores la considerarían si existiera un intervalo libre de enfermedad prolongado desde el tumor primario y la primera metastasectomía (si fuera de completamiento)²⁶, mientras que otros prefieren evitarla, salvo excepciones, debido a la ausencia de estudios que proporcionen niveles de evidencia ante este hecho²⁷. En casos muy seleccionados, como hemos comunicado previamente²⁸, podría evaluarse para resección quirúrgica pacientes con pulmón único, con buenos resultados.

La resección generalmente se lleva a cabo mediante grapadoras quirúrgicas, electrocauterio, suturas directas, láser²⁹ y otros (ligasure-R, Ultracision-R, etc.). Las técnicas de ablación por radiofrecuencia y radio-cirugía estereotáctica (CyberKnife-R), se utilizan en muy pocos centros y generalmente cuando existe contraindicación para la cirugía convencional.

La ablación por radiofrecuencia (guiada por TAC o aplicada mediante cirugía abierta), usada en sus inicios para el tratamiento de tumores hepáticos, es una novedosa alternativa para aquellos pacientes no candidatos a la cirugía o para aquellos que la rechazan. Los resultados de recientes estudios concluyen que éste método obtiene buenos resultados³⁰ (87% de pacientes vivos al año y 57% a los 5 años para pacientes con MP de origen colo-rectal) con una baja tasa de efectos secundarios graves, aunque con aparición de neumotórax hasta en un 43% de los pacientes³¹. La respuesta a esta terapia es más beneficiosa para lesiones menores a 3.5 cm³², siendo preferible su uso en lesiones periféricas por el riesgo de complicaciones mayores. No obstante todavía no existen datos en la evolución a largo plazo ni estudios con muestras más amplias por lo que el porvenir de esta nueva terapia sigue todavía en el aire^{33,34,35,36,37}.

Nuevos regímenes quimioterápicos, en perfusión sobre pulmón aislado de la circulación sistémica que permiten administrar una mayor dosis con bajos efec-

tos secundarios, están todavía en estudio, aunque podrían ser una buena alternativa en determinados casos³⁸.

6. FACTORES PRONÓSTICO GENERALES Y ESPECÍFICOS POR TUMOR

Existe una elevada variabilidad en términos de supervivencia tras la metastasectomía pulmonar. Esta variabilidad está determinada por múltiples factores, algunos comunes a todas las histologías (características de las metástasis, tipo de resección, afectación ganglionar, tiempo de duplicidad, intervalo libre de enfermedad, etc.) y otros específicos de tumor. Sin embargo ante la ausencia de estudios prospectivos randomizados, los grados de evidencia actuales se basan en estudios retrospectivos de series de casos, por lo que resulta comprometedor hacer recomendaciones explícitas en cuanto al manejo más adecuado y determinación de los factores pronóstico de las MP.

6.1. Factores pronóstico generales.

Después de los trabajos de Pastorino y el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares (RIMP)⁶, los factores generales basados en la anatomía (número y resección completa de las MP) y en la biología (intervalo libre de enfermedad -ILE-) parecen tener un papel de suma importancia en el pronóstico tras la resección de las MP³⁹, existiendo por lo tanto 4 grupos (tabla II). Así el grupo I presenta una supervivencia media de 61 meses, el II de 34, el III de 24 y el IV de 14. Estos factores generales no son válidos para el tumor de Wilms y el tumor de células germinales.

Tabla 2: grupos pronóstico tras metastasectomía según el Registro Internacional de metástasis pulmonares.

- | | |
|----|---|
| 1. | Grupo I: resecable, sin factores de riesgo (ILE $\geq$ 36 meses y MP única). |
| 2. | Grupo II: resecable, con un factor de riesgo (ILE < 36 meses o MP múltiples). |
| 3. | Grupo III: resecable, con dos factores de riesgo (ILE < 36 meses y MP múltiples). |
| 4. | Grupo IV: irresecables. |

La resección completa (R0) desde el punto de vista macroscópico parece ser el factor pronóstico independiente más importante en la metastasectomía pulmo-

nar. La resección microscópicamente incompleta (R1) puede mostrar un ligero aumento de la supervivencia, pero tanto ésta como la incompleta macroscópicamente (R2) no están recomendadas aunque se disminuya la carga tumoral. A día de hoy, no parece existir un punto claro de inflexión en el ILE para predecir un mejor o peor pronóstico, siendo más favorable si supera los 12-36 meses^{40,41,42}. No obstante, existen casos de MP con ILE muy prolongado, por lo que el seguimiento a largo plazo de los pacientes oncológicos parece razonable. Kamiyoshihara et al⁴³ publicaron 6 casos de pacientes con MP con ILE mayores a 10 años.

Uno de los puntos que hoy en día todavía genera controversia es el número de metástasis encontradas y resecadas. No cabe duda que cuantas más metástasis, mayor masa tumoral existe, y por lo tanto, mayor probabilidad de una resección incompleta, siendo este quizá el factor de mal pronóstico enlazado con el número de lesiones pulmonares y no el número de lesiones per se^{10,44,45}.

Del mismo modo la bilateralidad y el tamaño de las MP (aunque no han demostrado una significación estadística en el pronóstico de la enfermedad) también está en relación con la resección completa o incompleta, siendo por lo tanto la carga tumoral y la agresividad del tumor primitivo, en términos biológicos, los que determinen el pronóstico de los pacientes.

Otro de los factores que todavía está en estudio es la afectación metastásica de los ganglios hiliares o mediastínicos. Se calcula que existe una positividad entre un 8 y un 30% según las series. La TAC presenta un 56%⁴⁶ de falsos positivos mientras que el valor predictivo positivo para la PET de la afectación ganglionar mediastínica es de tan sólo el 78%¹¹, por lo que sería necesaria la confirmación histológica para asegurar su positividad. Numerosos estudios han demostrado que la presencia de afectación ganglionar disminuye la probabilidad de supervivencia, con mayor probabilidad de recidiva^{10,47,48}. Por lo tanto, la metastasectomía sin linfadenectomía de ganglios positivos debe considerarse como incompleta y por lo tanto no curativa; sin embargo todavía no está demostrado que una disección ganglionar completa aumente la supervivencia tras la metastasectomía sino más bien que su realización puede dar una mayor claridad al pronóstico, y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas posteriores. Algunos autores incluso desacon-

sejan, en la medida de lo posible, intervenir con intención curativa a aquellos pacientes con afectación ganglionar⁴⁹. La confirmación histológica mediastínica premetastasectomía podría considerarse una contraindicación relativa en determinados casos, aunque son necesarios más estudios que aporten nuevos datos sobre protocolos de actuación (quimioterapia de inducción, adyuvante, contraindicación quirúrgica, etc.), según histologías, para esta situación. En el estudio previamente mencionado sobre la práctica quirúrgica en las MP de los cirujanos torácicos de la ESTS²⁴, un 67.8% nunca o en raras ocasiones realizan mediastinoscopia previa a la cirugía, y un 32.2% no realizan linfadenectomía mediastínica sistemática ni sampling mediastínico durante la cirugía.

La presencia de sintomatología respiratoria en el momento del diagnóstico (34.6 % para tumores epiteliales) también implica un peor pronóstico para algunos autores^{50,51}; sin embargo esto puede estar relacionado con una mayor agresividad y por lo tanto con una mayor extensión tumoral e imposibilidad de realizar una resección completa.

6.2. Factores pronóstico específicos por tumor.

Carcinoma colorrectal:

La supervivencia actuarial tras la resección completa de las MP de origen colorrectal a los 5 años oscila entre el 30 y el 68%, según las distintas series, muy similar (31-60%) a la encontrada tras resección de MP hepática y pulmonares, tanto sincrónicas como metacrónicas⁵². La incidencia de MP, como único sitio de diseminación, es dos veces más frecuente en el origen rectal que en el colónico⁵³. Existen múltiples factores pronóstico descritos, incluso alguno de ellos con resultados contradictorios, aunque los factores que más peso parecen tener en cuanto al porvenir de estos pacientes son la afectación ganglionar, el intervalo libre de enfermedad, el número de MP y la cifra precirugía del antígeno carcinoembrionario^{54,55}. Ante la falta de estudios prospectivos randomizados, no existen datos concluyentes sobre el aumento de la supervivencia en la quimioterapia de inducción y adyuvante en la cirugía de las MP de este origen⁵⁶.

Carcinoma de mama:

La metastasectomía pulmonar en este tipo de carcinomas es un tema muy controvertido, y aunque el

nivel de evidencia es bajo para esta práctica, es un tratamiento comúnmente utilizado por muchos cirujanos torácicos. Un elevado número de pacientes con nódulos pulmonares y antecedentes de carcinoma de mama no son metastásicos, por lo que parece razonable, ante nódulos únicos, el abordaje quirúrgico con finalidad diagnóstica, y terapéutica si fuera de origen mamario, seguido de tratamiento adyuvante (quimio, hormonoterapia, etc). Sin embargo, para nódulos múltiples, habría que considerar otros tratamientos no quirúrgicos como primera opción¹⁴. Como factores pronóstico específicos, los receptores estrogénicos y el receptor Her 2 neu parecen tener un papel importante⁵⁷.

Tumores germinales:

El pronóstico de estos pacientes tras quimioterapia y metastasectomía es muy favorable (supervivencia de 80% a los 5 años). La primera línea de tratamiento es la quimioterapia y su respuesta, el factor pronóstico más importante descrito (no son válidos los grupos pronósticos fijados por el Registro Internacional). La metastasectomía pulmonar uni o bilateral (si se demuestran células viables o presencia de teratomas en el primer pulmón intervenido) toma un papel importante si persisten lesiones pulmonares residuales tras el tratamiento quimioterápico⁵⁸.

Sarcomas:

La importancia del momento de aparición de las MP, en los osteosarcomas, en el transcurso de la enfermedad es un factor pronóstico importante, presentando mejor supervivencia aquellos pacientes en los que se diagnostican tras la cirugía y el tratamiento adyuvante del tumor primario⁵⁹. Para los sarcomas de partes blandas, al contrario que en los osteosarcomas, la remetastasectomía compromete la supervivencia ya que la recidiva pulmonar es un factor pronóstico a tener en cuenta, existiendo un dudoso beneficio de la quimioterapia adyuvante. Ciertas histologías como el sarcoma de nervio periférico y el liposarcoma, así como un intervalo libre corto presentan un peor pronóstico⁶⁰.

Melanoma:

Sin duda alguna, uno de los tumores que peor pronóstico tiene tras la metastasectomía pulmonar⁶. Los resultados del tratamiento con quimioterapia no son

alentadores y los de la inmunoterapia con interferón alfa e interleukina 2, inciertos, por lo tanto, el papel de la metastasectomía parece justificado en determinados casos. Petersen et al⁶¹, en un estudio sobre 1720 pacientes con MP (intervenidos 318) no encuentra significación estadística en la presencia de adenopatías mediastínicas positivas, presentando mayor peso pronóstico el intervalo libre de enfermedad (5 años), la histología nodular, el número de MP, la presencia de metástasis extratorácicas y la metastasectomía (factor positivo).

BIBLIOGRAFÍA

- Robert S. Davidson. The surgical management of pulmonary metastases: current concepts. *J Surg Oncol* 2001;10 (1-2): 35-42.
- Ollila DW, Morton DL. Surgical resection as the treatment of choice for melanoma metastasis to the lung. *Metastasis Disease to the lung. Chest Surgical Clinics of North America* 1998; 8 (1): 183-96.
- Pastorino, Ugo. Lung metastasectomy: why, when, how. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 26 (1997);26(3): 137-145.
- Braman Ss, Whitcomb ME. Endobronchial metastasis. *Arch Intern Med.* 1975;135:543-7.
- Akoglu S, Uçan ES, Celik G, Sener G, Sevinç C, Kiliç O, et al. Endobronchial metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22(7):587-91.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37-49.
- Adkins PC, Wesselhoeft CW Jr, Newman W, Blades B. Thoracotomy on the patient with previous malignancy. Metastases or new primary?. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1968;56:351-61.
- Snyder BJ, Pugatch RD. Imaging characteristics of metastatic disease to the chest. *Chest Surg Clin N Am.* 1998;8(1):29-48.
- Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(6):1111-4.
- Detterbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, Robert JH. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol.* 2010;5(6 Suppl 2):S134-9.
- Pastorino U, Veronesi G, Landoni C, Leon M, Picchio M, Solli PG, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1906-10.
- Dalrymple-Hay MJ, Rome PD, Kennedy C, Fulham M, McCaughan BC. Pulmonary metastatic melanoma - the survival benefit associated with positron emission tomography scanning. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(4):611-4.
- Demmy TL, Dunn KB. Surgical and nonsurgical therapy for lung metastasis: indications and outcomes. *Surg Oncol Clin n Am* 2007;16:579-605.
- Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. *Pulmonary metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol.* 2005;10(2):81-5.
- Nakas A, Klimatsidas MN, Entwisle J, Martin-Ucar AE, Waller DA. Video-assisted versus open pulmonary metastasectomy: the surgeon's finger or the radiologist's eye?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(3):469-74.
- Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, Holmes CE. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg.* 2009; 24:4-13.
- Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, Baas P, Hart AA, Rutgers EJ. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Dec; 28 (8): 864-8.
- McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996;62:213-7.
- Dowling RD, Landreneau RJ, Miller DL. Video-assisted Thoracoscopic surgery for resection of lung metastases. *Chest.* 1998; 113 (Suppl): 2S-5S.
- C. Pagés Navarrete, J. Ruiz Zafra, C. Simón Adiego, J. M. Díez Piña, A. Cueto Ladrón de Guevara y A. Sánchez-Palencia Ramos. Tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares: estudio de supervivencia. *Arch Bronconeumol* 2000;36:569-573.
- Alden M. Parsons, MD, Frank C. Detterbeck, MD, and Leonard A. Parker, MD. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1910-8.
- Piolanti M, Coppola F, Papa S, Pilotti V, Mattioli S, Gavelli G. Ultrasonographic localization of occult pulmonary nodules during video-assisted thoracic surgery. *Eur Radiol.* 2003; 13 (10):2358-64.
- Mineo TC, Ambrogio V, Paci M, Iavicoli N, Pompeo E, Nofroni I. Transxiphoid bilateral palpation in video-assisted thoracoscopic lung metastasectomy. *Arch Surg* 2001;136:783-8.
- Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T; ESTS Pulmonary Metastasectomy Working Group. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst

- members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2008;3(11):1257-66.
25. Heng Nung Koong, MD, Ugo Pastorino, MD, and Robert J. Ginsberg, MD, for the International Registry of Lung Metastases. Is there a role for Pneumonectomy in Pulmonary metastases? *Ann Thorac Surg*. 1999; 68:2039-43.
 26. Migliore M, Jakovic R, Hensens A, Klepetko W. Extending surgery for pulmonary metastasectomy: what are the limits? *J Thorac Oncol*. 2010;5(6 Suppl 2):S155-60.
 27. Spaggiari L, Grunenwald DH, Girard P, Solli P, Le Chevalier T. Pneumonectomy for lung metastases: indications, risks, and outcome. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6):1930-3.
 28. Quiroga J, Prim GJM, Moldes M, Ledo R. Middle lobectomy after pneumonectomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2009;17:300-1.
 29. Axel Rolle, Rainer Koch, Scott K. Alpard, Joseph B. Zwischenberger. 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.
 30. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology*. 2007;243(1):268-75.
 31. Steinke K, Glenn D, King J, Clark W, Zhao J, Clingan P, et al. Percutaneous imaging-guided radiofrequency ablation in patients with colorectal pulmonary metastases: 1-year follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(2):207-12.
 32. Simon CJ, Dupuy DE. Current role of image-guided ablative therapies in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005;5(4):657-66.
 33. Curley SA, Izzo F, D'Iorio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg*. 1999;230:1-8.
 34. Fernando HC, De Hoyos A, Landreneau RJ, Gilbert S, Gooding WE, Buenaventura PO, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:639-44.
 35. VanSonnenberg E, Shankar S, Morrison PR, Nair RT, Silverman SG, Jaklitsch MT, et al. Radiofrequency ablation of thoracic lesions: part 2, initial clinical experience—technical and multidisciplinary considerations in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(2):381-90.
 36. Namita S. Gandhi and Damian E. Dupuy. Image-guided radiofrequency ablation as a new treatment option for patients with lung cancer. *Semin Roentgenol*. 2005 ;40(2):171-181.
 37. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Mussi A, Fontanini G, Ambroggi M, et al. Radiofrequency ablation of lung malignancies: where do we stand? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004;27(6):581-90.
 38. Van Putte BP, Hendriks JM, Romijn S, Van Schil PE. Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases current mini-review of work in progress. *Surg Oncol*. 2003; 12 (3): 187-93.
 39. Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 14 (1): 18-28.
 40. Putman JB Jr., Roth JA. Prognostic indicators in patients with pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 291-6.
 41. Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, Rosemberg SA. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft-tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55: 1361-6.
 42. Robert JH, Ambroggi V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P. Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63 (3) :777-84
 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(1):231-3.
 44. Philippe Girard, Perre Baldeyrou, Thierry Le Chevalier, Georges Lemoine, Candide Tremblay, Marc Spielmann, et al. Surgical resection of pulmonary metastases. Up to what number?. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;49:469-476.
 45. John H. Robert, Vincenzo Ambroggi, Bernadette Mermillod, Djebri Dahabreh, Peter Goldstraw, FRCS. Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. *Ann thorac Surg* 1997;63:777-84.
 46. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(3):732-9.
 47. Sina Ercan, Francis C. Nichols III, Victor F. Trastek, Claude Deschamps, Mark S. Allen, Daniel L. Miller, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1786-91

48. Veronesi G, Petrella F, Leo F, Solli P, Maissoneuve P, Galetta D, et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):967-72.
49. García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. Thoracic lymphatic involvement in patients having pulmonary metastasectomy: incidence and the effect on prognosis. *J Thorac Oncol.* 2010;5(6 Suppl 2):S166-9.
50. Alexandre Monteiro, Nuria Arce, Joao Bernardo, Luís Eugénio, Manuel J. Antunes. Surgical Resection of lung metastases from epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:431-7.
51. Roberts DG, Lepore V, Cardillo G. Long- term follow up of operative treatment for pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989;3:292-6.
52. Lee WS, Yun HR, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, et al. Treatment outcomes of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(8 Pt 2):e367-72.
53. Tan KK, Lopes Gde L Jr, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):642-8.
54. Rena O, Casadio C, Viano F, Cristofori R, Ruffini E, Filosso PL, et al. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(5):906-12.
55. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, Eugénio L, Antunes MJ. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(3):444-9.
56. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):324-38.
57. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Tötsch M, Stamatis G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(6):1228-34.
58. Besse B, Grunenwald D, Fléchon A, Caty A, Chevreau C, Culine S, et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):448-52.
59. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, Asada N, Abe S, Isu K, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3470-7.
60. Smith R, Pak Y, Kraybill W, Kane JM 3rd. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(4):356-61.
61. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC 3rd, Burfeind WR Jr, Tyler DS, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):104-10.