



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARINA TERESA LOPES DUARTE

***FACTORES DE PROGNÓSTICO DA
METASTASECTOMIA PULMONAR EM TUMORES
MÚSCULO-ESQUELÉTICOS***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE ORTOPEDIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ CASANOVA
DR^a CRISTINA PISSARRO**

FEVEREIRO/2011

Índice

Resumo	3
Abstract	5
1. Introdução	7
2. Material e métodos	7
3. Resultados	9
3.1 Tumores ósseos	10
3.2 Tumores de tecidos moles	20
4. Discussão	28
5. Conclusão	34
Agradecimentos	35
Referências bibliográficas	36

Factores de prognóstico da metastasectomia pulmonar em tumores músculo-esqueléticos

^aMarina L. Duarte*, ^bCristina P. Azevedo, ^cJosé M. Casanova, ^dJoão Bernardo,
^cPaulo F. Tavares, ^dManuel Antunes

^aFaculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

^bServiço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra FG EPE, Portugal.

^cUnidade de Tumores do Aparelho Locomotor, Hospitais da Universidade de Coimbra EPE, Portugal.

^dServiço de Cirurgia Cardio-torácica, Hospitais da Universidade de Coimbra EPE, Portugal

*Endereço do autor:

E-mail: marinaduarte_str@hotmail.com

Resumo

Introdução: O pulmão é a principal localização de metástases de tumores músculo-esqueléticos. Em doentes seleccionados, a metastasectomia pulmonar pode aumentar substancialmente a sobrevivência. **Objectivos:** Identificar quais os factores de prognóstico com impacto estatisticamente significativo na sobrevivência global dos doentes com tumores músculo-esqueléticos submetidos a metastasectomia pulmonar. **Metodologia:** Estudo retrospectivo dos doentes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases pulmonares de tumores músculo-esqueléticos, no período decorrido entre 1989 e 2010, nos Hospitais da Universidade de Coimbra. **Resultados:** Num período de 21 anos, foram realizadas 127 toracotomias no tratamento de metástases pulmonares de tumores músculo-esqueléticos. Neste contexto, no que respeita aos 41 doentes com tumores ósseos, todos foram submetidos a ressecção em cunha das metástases, em 7 doentes foi realizada lobectomia e em outro segmentectomia; o número mediano de metastasectomias pulmonares por doente foi de 6; a sobrevivência global mediana foi de 131 meses; o intervalo livre de doença mediano foi de 17

meses; a taxa de sobrevivência global aos 3 e 20 anos foi de 72% e 46%, respectivamente. Relativamente aos doentes com tumores de tecidos moles, todos foram submetidos a ressecção em cunha de metástases pulmonares e em 1 foi realizada também lobectomia; o número mediano de metastasectomias pulmonares por doente foi de 5; a sobrevivência global mediana foi de 42 meses, o intervalo livre de doença mediano foi de 13 meses; a taxa de sobrevivência global aos 5 e 10 anos foi de 35% e 18%, respectivamente. Os factores de prognóstico com impacto estatisticamente significativo na sobrevivência global dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar foram: intervalo livre de doença ($p=0,0001$), tempo até primeiras metástases pulmonares ($p=0,003$) e número de metástases pulmonares ($p=0,038$). Por sua vez, nos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar, o único parâmetro com valor prognóstico foi a recidiva local da lesão primária ($p=0,003$). **Conclusões:** No nosso estudo, os factores de prognóstico com impacto na sobrevivência global de doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar foram o intervalo livre de doença, o tempo até primeiras metástases pulmonares e o número de metástases pulmonares, enquanto nos tumores de tecidos moles apenas se identificou como parâmetro de prognóstico a recidiva local da lesão primária.

Palavras-chave: Metastasectomia pulmonar; Factores de prognóstico; Tumores músculo-esqueléticos; Sarcomas ósseos; Sarcomas de tecidos moles; Tumor de células gigantes

Abstract

Background: The lung is the primary site of metastases from musculoskeletal tumors. Pulmonary metastasectomy can substantially prolong survival of appropriately selected patients. **Material and Methods:** Sixty-seven patients who underwent resection of lung metastases from musculoskeletal tumors, between 1989 and 2010, at a single tertiary referral center, were evaluated. Several factors were analyzed as to identify which ones had prognostic value and statistically significant impact in the overall survival of these patients. **Results:** In a 21-year period, 127 thoracotomies were performed for the treatment of lung metastases from musculoskeletal tumors. In relation to the 41 patients with bone tumors undergoing pulmonary metastasectomy: all patients underwent wedge resection of metastases, lobectomy was performed in 7 patients and segmentectomy in 1 patient; the median value of pulmonary metastasectomies per patient was 6; the median overall survival was 131 months, the median disease-free interval was 17 months; the 3- and 20-year overall survival rates were 72% and 46%, respectively. In relation to the 26 patients with soft tissue tumors undergoing pulmonary metastasectomy: all patients underwent wedge resection of metastases and 1 patient also underwent lobectomy; the median value of pulmonary metastasectomies per patient was 5; the median overall survival was 42 months; the median disease-free interval was 13 months; the 5- and 10-year overall survival rates were 35% and 18%, respectively. The factors with statistically significant prognostic factors in patients with bone sarcomas undergoing pulmonary metastasectomy were disease-free interval ($p=0,0001$), interval from diagnosis to development of first lung metastases ($p=0,003$) and number of pulmonary metastases ($p=0,038$). In patients with soft tissue sarcomas undergoing pulmonary metastasectomy, the only factor with significant impact in overall survival of was local recurrence ($p= 0,003$). **Conclusions:** In our study, the significant prognostic factors were disease-free interval, interval from diagnosis to development of first lung metastases and

number of pulmonary metastases in patients with bone sarcomas undergoing pulmonary metastasectomy, where as local recurrence was the only factor with significant impact in overall survival of patients with soft tissue sarcomas undergoing pulmonary metastasectomy.

Keywords: Pulmonary metastasectomy; Prognostic factors; Musculoskeletal tumors; Bone sarcomas; Soft tissue sarcomas; Giant cell tumor

1. Introdução

A maioria das lesões metastáticas decorrentes de tumores malignos surge no pulmão.¹⁻³ O pulmão é, desta forma, o principal local de aparecimento de metástases dos sarcomas de tecidos moles localizados às extremidades, tal como acontece nos tumores ósseos, em que a metastização pulmonar ocorre em aproximadamente 40% dos casos.^{1,2}

Na maioria dos doentes, o tratamento da doença metastática inclui a quimioterapia. No entanto, em doentes seleccionados, a metastasectomia pulmonar (MP) pode aumentar substancialmente a sobrevivência.¹⁻³ Até à data, a identificação de factores de prognóstico associados ao aumento da sobrevivência após ressecção de metástases pulmonares decorrentes de tumores músculo-esqueléticos permanece ainda envolvida em alguma controvérsia.⁴⁻⁷

O presente estudo apresenta a experiência a longo prazo de um centro de referência no tratamento cirúrgico de metástases pulmonares em doentes com tumores ósseos e de tecidos moles, no sentido de identificar os factores de prognóstico com impacto significativo na sobrevivência.

2. Material e métodos

O presente estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes com tumores músculo-esqueléticos, tratados num centro hospitalar de referência - Hospitais da Universidade de Coimbra -, cuja abordagem terapêutica incluiu MP, realizada no período decorrido entre Janeiro de 1989 e Setembro de 2010.

Os casos clínicos foram identificados através de pesquisa na base de dados informatizada do Serviço de Cirurgia Cardiorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra. O estudo incluiu um total de 67 casos, tendo sido registados os seguintes dados clínicos: idade, sexo, localização anatómica do tumor primário, diagnóstico histológico, estadiamento, abordagem

terapêutica, tipo de cirurgia, margens cirúrgicas, esquema de quimioterapia, dose de radioterapia, recidiva local, metastização, tratamento da recidiva, complicações e resposta ao tratamento, intervalo livre de doença (ILD) e tempo de *follow up*.

O estadiamento dos tumores ósseos foi feito de acordo com o Sistema de Enneking/MSTS,⁸ enquanto que os tumores de tecidos moles foram estadiados segundo o Sistema AJCC.⁹ Por sua vez, os sarcomas de Ewing foram estadiados como localizados ou metastizados.¹⁰

Em todos os casos, o diagnóstico de doença metastática pulmonar e extra-pulmonar foi feito com recurso a Tomografia Computorizada, sendo esta repetida regularmente (trimestralmente até ao terceiro ano, semestralmente do terceiro ao quinto ano e anualmente a partir do quinto ano de *follow-up*) no sentido de avaliar a resposta ao tratamento e detectar recidiva da doença. A Quimioterapia, usada em contexto neo-adjuvante, adjuvante ou paliativo, consistiu numa associação de vários citostáticos que incluiu, na maioria dos casos, esquemas com doxorubicina, ifosfamida, cisplatina, metotrexato, etoposido, paclitaxel e gemcitabina. Os doentes submetidos a MP reuniam as seguintes condições: possibilidade de ressecabilidade das lesões pulmonares com base em critérios imagiológicos; boas condições gerais de operabilidade do doente; controlo loco-regional do tumor primário; ausência de doença metastática extra-pulmonar ou, se presente, com possibilidade de ser controlada por cirurgia ou outra terapêutica.

A definição de ressecção completa assenta na ausência de células neoplásicas nas margens de ressecção cirúrgica, avaliadas macroscópica e histologicamente.

Todos os nódulos visíveis e palpáveis no decurso da cirurgia pulmonar foram sujeitos a ressecção, sempre que esta foi possível, e posterior avaliação histológica no sentido de confirmar o diagnóstico de doença metastática. A abordagem cirúrgica – ressecção em cunha, segmentectomia ou lobectomia – foi seleccionada de acordo com a localização, número e

tamanho dos nódulos pulmonares. Dos 99 doentes submetidos a ressecção de nódulos pulmonares, o diagnóstico histológico de metástase apenas se confirmou em 67. Os casos em que não houve confirmação histológica de metástases pulmonares não foram incluídos neste estudo. Excluíram-se também os doentes cujos registos clínicos se encontravam incompletos.

Sobrevivência global (SG) foi definida como o tempo (meses) entre a data do diagnóstico e a data do último *follow-up* ou da morte do doente. A sobrevivência após a primeira metastasectomia foi definida como o tempo (meses) decorrido entre a primeira cirurgia pulmonar e a data do último *follow-up* ou morte. ILD foi definido como o intervalo de tempo (meses) sem evidência de doença após o tratamento curativo da apresentação inicial da doença. O intervalo (meses) entre o diagnóstico inicial e o aparecimento das primeiras metástases pulmonares também foi avaliado, sendo designado por tempo até primeiras metástases pulmonares.

Análise Estatística

As curvas de SG e a Sobrevivência Livre de Doença foram obtidas de acordo com o método de Kaplan-Meier e comparadas utilizando o teste de Log-Rank. A significância estatística foi considerada quando o valor de p foi inferior a 0,05. O suporte informático utilizado para a análise estatística foi o programa SPSS versão 19.0.

3. Resultados

Sessenta e sete doentes com tumores músculo-esqueléticos confirmados histologicamente foram submetidos a MP nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Janeiro de 1989 e Setembro de 2010. Dos 67 doentes, 24 (36%) eram do sexo feminino e 43 (64%) do sexo masculino. A idade mediana à data do diagnóstico foi de 32 anos, sendo a idade mínima 12 e a máxima 75. A população estudada incluiu 41 casos (61%) de tumores ósseos e 26 (39%) de

tumores de tecidos moles. O período de *follow-up* variou entre os 6 e os 297 meses, com um valor mediano de 53 meses.

3.1 Tumores ósseos

Dos 41 doentes com tumores ósseos submetidos a MP, 27 (66%) eram do sexo masculino. A idade mediana dos doentes foi de 23 anos, variando de 12 a 64. Na maior parte dos casos (85%), o tumor ósseo encontrava-se localizado nas extremidades. Relativamente ao tipo histológico, a nossa amostra incluiu 39 sarcomas e 2 casos de tumor de células gigantes. No subgrupo dos sarcomas, os tumores mais frequentes foram: osteossarcoma (23 doentes), condrossarcoma (6 doentes) e sarcoma de Ewing (6 doentes). Na maioria dos casos os tumores eram de alto grau de malignidade (93%). Todos os doentes com sarcoma de Ewing ósseo apresentavam doença localizada. No que diz respeito aos restantes sarcomas ósseos, 49% eram incluídos no estágio IIB. Cinco doentes apresentavam metástases à data do diagnóstico, sendo que em 4 deles a localização era pulmonar. 59% dos doentes submetidos a MP tinham metástases pulmonares bilaterais. O número mediano de metástases pulmonares por doente foi de 10, com um valor mínimo de 1 e um máximo de 50. As características clínico-patológicas dos doentes com tumores ósseos submetidos a MP estão sumarizadas na tabela 1. A localização anatómica dos tumores ósseos está esquematizada na figura 1.

Tabela 1 – Características clínico-patológicas dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar (n=41 doentes)

Parâmetro	Número (%)
Idade	
Mediana (anos)	23
Min – Máx (anos)	12 – 64
Sexo	
Feminino	14 (34,1%)
Masculino	27 (65,9%)

Localização do tumor primário	
Axial	6 (14,6%)
Extremidades	35 (85,4%)
Histologia	
Osteossarcoma	23 (56,1%)
Condrossarcoma	6 (14,6%)
Sarcoma de Ewing	6 (14,6%)
Fibrossarcoma	2 (4,9%)
Tumor de Células Gigantes	2 (4,9%)
Outros	2 (4,9%)
Grau histológico	
Baixo	3 (7,3%)
Alto	38 (92,7%)
Estadio	
Tumor de células gigantes	
1c	2 (4,9%)
Sarcoma de Ewing	
Localizado	6 (14,6%)
Outros Sarcomas	
IA	1 (2,4%)
IB	2 (4,9%)
IIA	5 (12,2%)
IIB	20 (48,8%)
III	5 (12,2%)
Metástases à data do diagnóstico	
Pulmonares	4 (9,8%)
Extra-pulmonares	1 (2,4%)
Metástases pulmonares	
Unilaterais	17 (41,5%)
Bilaterais	24 (58,5%)
Número metástases pulmonares/doente	
1	4 (9,8%)
2 - 5	11 (26,8%)
6 - 10	6 (14,6%)
11 - 20	6 (14,6%)
> 20	14 (34,2%)
Metástases extra-pulmonares	
Sim	14 (34,1%)
Não	27 (65,9%)

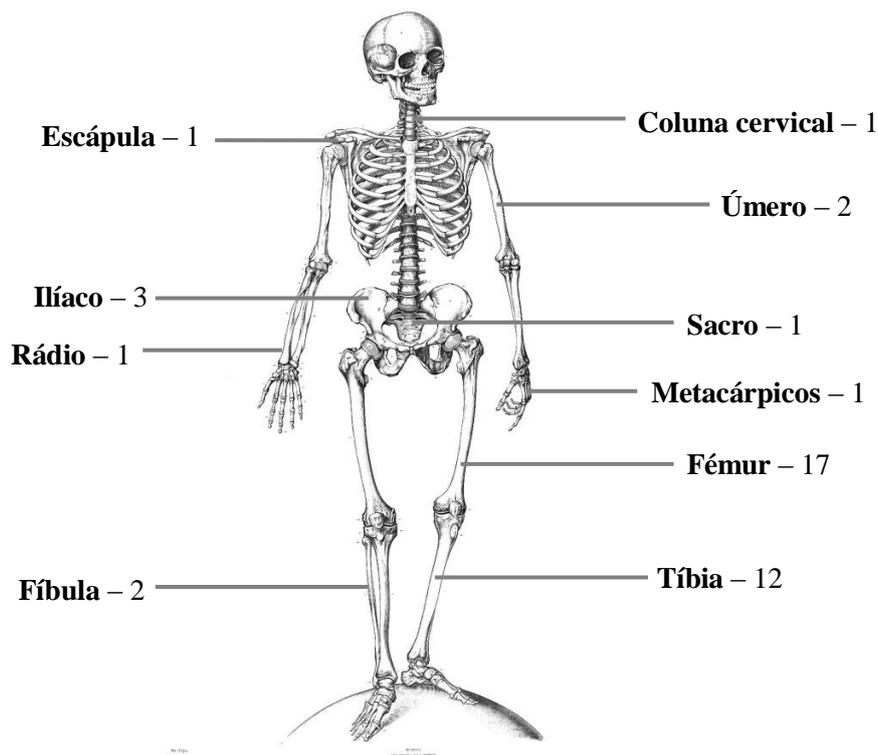


Figura 1 – Localização anatómica dos tumores ósseos nos doentes submetidos a metastasectomia pulmonar.

Tratamento

Quarenta doentes foram submetidos a cirurgia do tumor primário, tendo sido a abordagem conservadora a mais frequente (60%). Em 83% dos casos as margens cirúrgicas foram alargadas ou radicais, (foram consideradas margens marginais todos os casos em que, apesar de grande parte da ressecção ser alargada, em algum local da mesma, a linha de ressecção foi focalmente marginal). 76% dos doentes receberam quimioterapia neo-adjuvante e adjuvante e 12% radioterapia, no contexto do tratamento do tumor primário.

Relativamente à MP, todos os doentes foram submetidos a ressecção em cunha. Ainda assim, em 7 doentes também foi realizada lobectomia e em 1 segmentectomia. No entanto, em alguns casos não foi possível a ressecção da totalidade das metástases pulmonares. O número mediano de metastasectomias pulmonares por doente foi de 6, variando entre 1 e 37. O

número mediano de toracotomias por doente foi de 2, variando de 1 a 6, num total de 86 toracotomias realizadas. As complicações cirúrgicas incluíram a ocorrência de pneumotórax em 2 doentes. Relativamente à cirurgia do tumor primário, verificaram-se 4 casos de infecção. Não se registou mortalidade peri-operatória. A maioria dos doentes (90%) recebeu quimioterapia, enquanto apenas um recebeu radioterapia torácica.

O tratamento do tumor primário e da doença metastática está sumarizado nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Tratamento do tumor primário nos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar

Parâmetro	Número (%)
Tratamento	
Cirurgia	40 (97,6%)
Quimioterapia	31 (75,6%)
Radioterapia	5 (12,2%)
Tipo de cirurgia	
Conservadora	24 (60,0%)
Amputação	16 (40,0%)
Margens cirúrgicas	
Marginal	7 (17,5%)
Alargada	16 (40,0%)
Radical	17 (42,5%)

Tabela 3 – Tratamento da doença metastática nos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar

Parâmetro	Número (%)
Tipo de cirurgia pulmonar	
Ressecção em cunha	41 doentes
Segmentectomia	1 doente
Lobectomia	7 doentes
Número metastasectomias pulmonares/doente	
1	6 (14,6%)
2	4 (9,8%)
3	8 (19,5%)
4	1 (2,4%)
5 - 10	13 (31,7%)
> 10	9 (22,0%)
Quimioterapia	
Sim	37 (90,2%)
Não	4 (9,8%)

Radioterapia tóraca	
Sim	1 (2,4%)
Não	40 (97,6%)

Outcome

O período de *follow-up* dos doentes com tumores ósseos submetidos a MP variou entre os 6 e os 297 meses, com um valor mediano de 53 meses. O ILD mediano foi de 17 meses, com um mínimo de 0 e máximo de 207. Observaram-se 13 casos (32%) de recidiva local da lesão primária. Relativamente à resposta ao tratamento inicial, verificaram-se 26 casos (63%) de resposta completa e 15 casos (37%) de progressão de doença. O intervalo de tempo mediano desde o diagnóstico inicial até ao aparecimento das primeiras metástases pulmonares foi de 23 meses. A maioria dos doentes (54%) faleceu da doença, no entanto, há um número significativo (15 doentes) que se encontram vivos sem evidência de doença, embora tenham apresentado anteriormente progressão ou recidiva da doença. De referir que um destes doentes permaneceu sempre livre de doença após resposta completa ao tratamento inicial da doença metastática. O *outcome* dos doentes está sumarizado na tabela 4.

Tabela 4 – *Outcome* dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar

	Mediana (Min – Máx)
<i>Follow-up</i> (meses)	53 (6 – 297)
	Mediana (Min – Máx)
Intervalo livre de doença (meses)	17 (0 – 207)
	Número (%)
Recidiva local da lesão primária	
Sim	13 (31,7%)
Não	28 (68,3%)

Resposta ao tratamento inicial	
Completa	26 (63,4%)
Doença progressiva	15 (36,6%)
Status	
CDF	1 (2,4%)
NED	15 (36,6%)
DOD	22 (53,7%)
AWD	3 (7,3%)

CDF - continuously disease free; NED - no evidence of disease; DOD - dead of disease; AWD - alive with disease

A SG mediana foi de 131 meses. A sobrevivência livre de doença mediana foi de 17 meses. A sobrevivência mediana após a primeira MP foi de 98 meses. As curvas de sobrevivência são apresentadas nas figuras 2, 3 e 4.

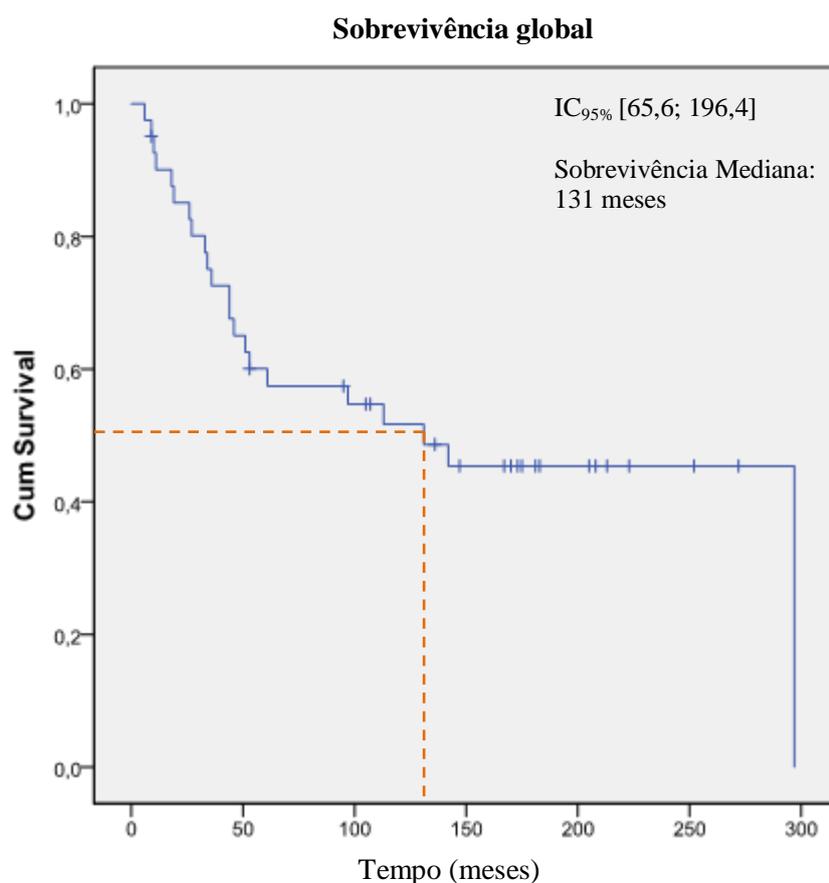


Figura 2 – Sobrevivência global dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar.

Sobrevivência livre de doença

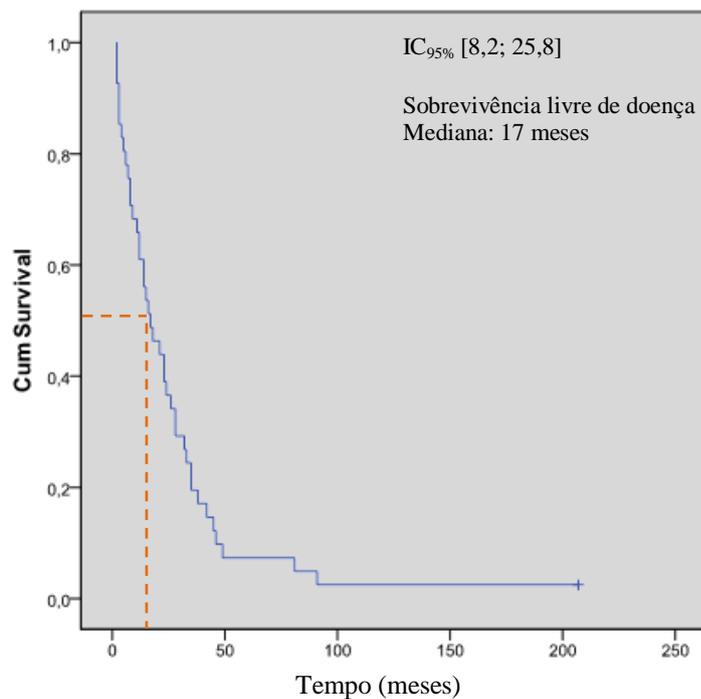


Figura 3 – Sobrevivência livre de doença dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar.

Sobrevivência após primeira metastasectomia

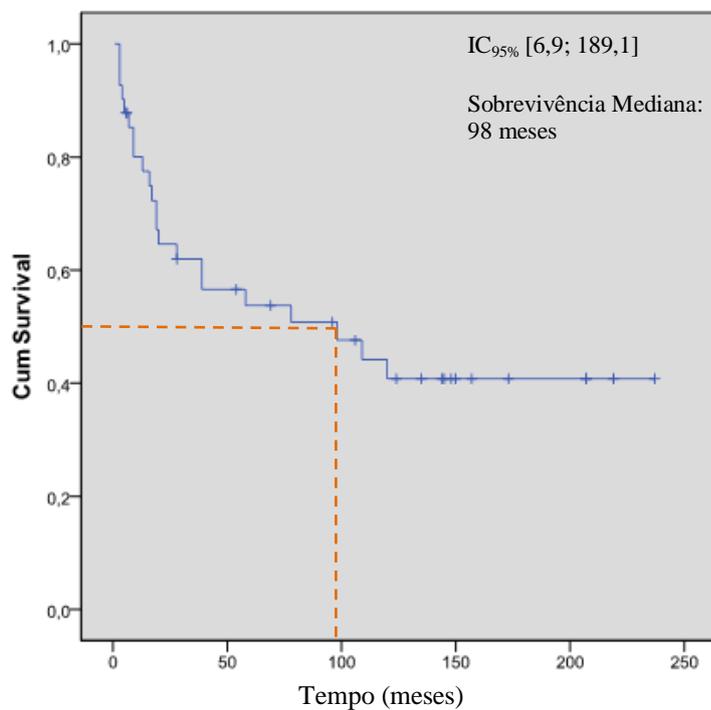


Figura 4 – Sobrevivência após primeira metastasectomia pulmonar dos doentes com tumores ósseos.

As características clínico-patológicas que apresentaram um impacto estatisticamente significativo na SG dos doentes com tumores ósseos submetidos a MP foram: ILD ($p=0,0001$); tempo até primeiras metástases pulmonares ($p=0,003$) e número de metástases pulmonares ($p=0,038$). A análise univariada dos parâmetros clínico-patológicos na sobrevivência dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar é apresentada na tabela 5 e figuras 5, 6 e 7.

Tabela 5 - Análise univariada dos parâmetros clínico-patológicos na sobrevivência dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar

Parâmetro	Sobrevivência Mediana (meses) (*Sobrevivência Média)	Valor de <i>p</i>
Sexo		
Feminino	51	0.89
Masculino	131	
Idade		
< 18 anos	97	0.98
≥ 18 anos	131	
Localização do tumor primário		
Axial	34	0.82
Extremidades	131	
Recidiva local da lesão primária		
Sim	297	0.14
Não	61	
Metástases extra-pulmonares		
Sim	142	0.58
Não	113	
Histologia		
Osteossarcoma	139*	
Condrossarcoma	109*	0.29
Sarcoma de Ewing	141*	
Outros	171*	
Grau histológico		
Baixo	215*	0.35
Alto	157*	
Intervalo livre de doença		
< 17 meses	34	0.0001
≥ 17 meses	297	
Tempo até primeiras metástases pulmonares		
< 23 meses	34	0.003
≥ 23 meses	297	

Tipo de cirurgia pulmonar		
Ressecção em cunha	131	0.91
Lobectomia	97	
Número metástases pulmonares		
< 10	165*	0.038
≥ 10	112*	
Metástases pulmonares		
Unilateral	190*	0.08
Bilateral	132*	
Margens de ressecção cirúrgica do tumor primário		
Marginal	141*	0.62
Alargada/Radical	155*	
Quimioterapia		
Sim	113	0.80
Não	142	
Número metastasectomias pulmonares		
1	142	0.68
> 1	113	

A Sobrevivência Média foi considerada nos casos em que a Mediana foi significativamente ultrapassada

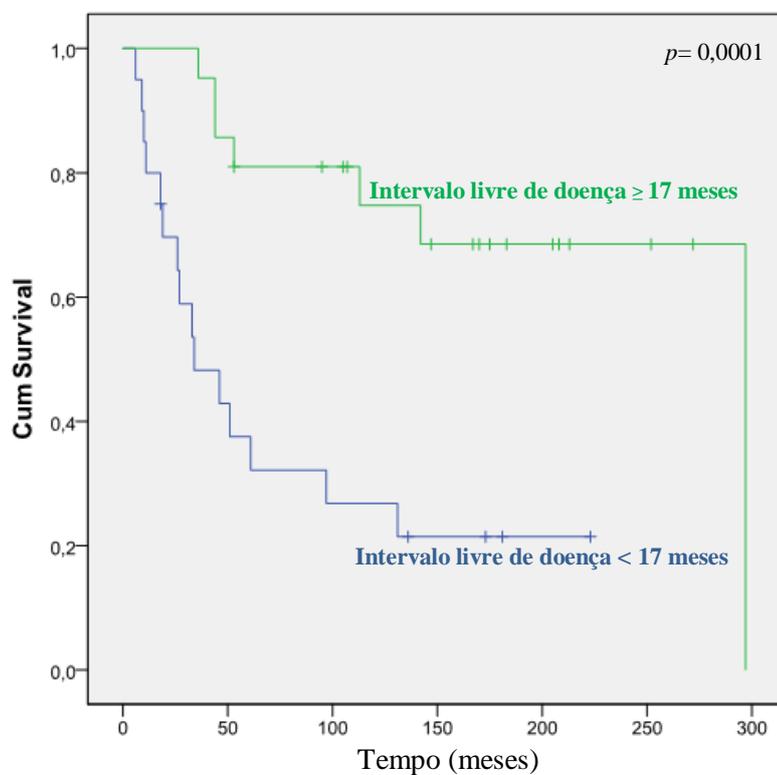


Figura 5 – Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar de acordo com intervalo livre de doença < ou ≥ 17 meses.

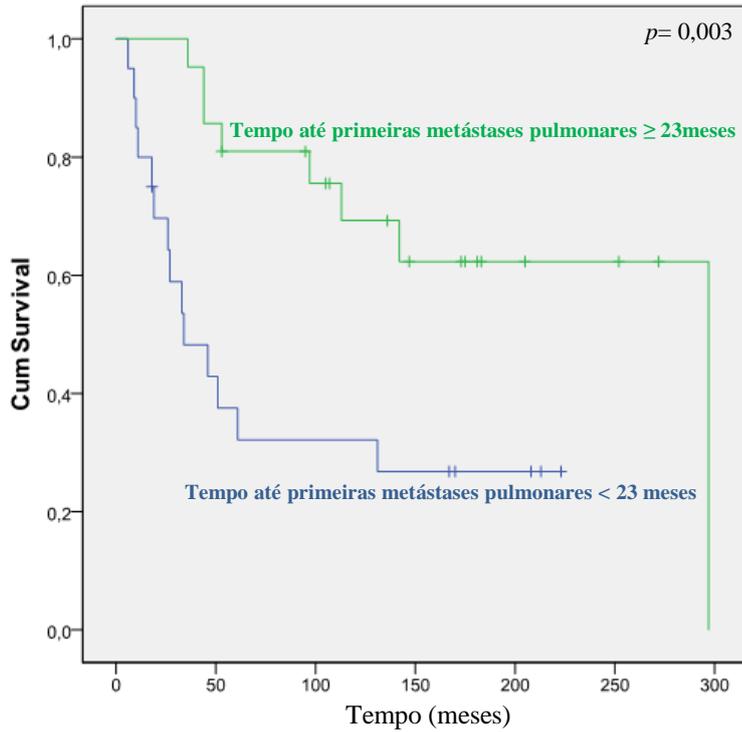


Figura 6 – Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar de acordo com o tempo até primeiras metástases pulmonares $<$ ou ≥ 23 meses.

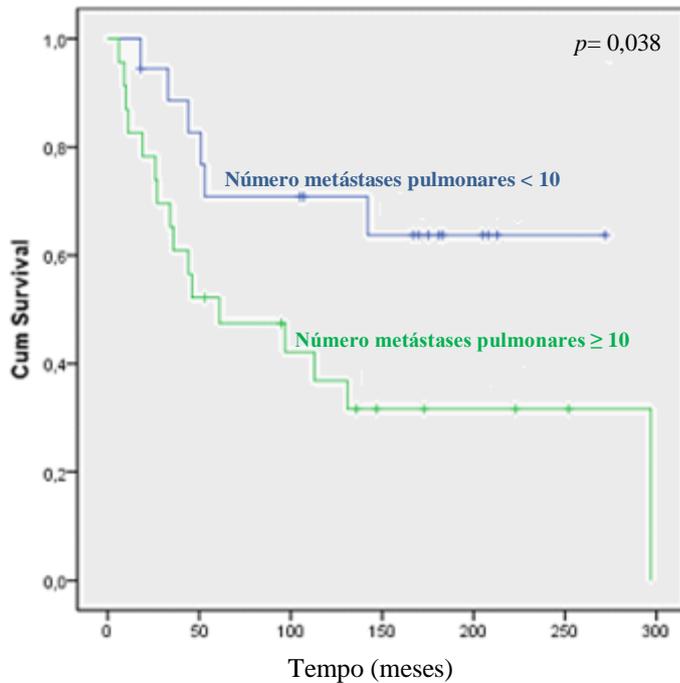


Figura 7 – Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos doentes com tumores ósseos submetidos a metastasectomia pulmonar de acordo com o número de metástases pulmonares $<$ ou ≥ 10 .

3.2 Tumores de tecidos moles

Vinte e seis doentes com sarcomas de tecidos moles foram submetidos a MP. Na amostra estudada verificou-se o predomínio do sexo masculino (62%). A idade mediana dos doentes foi de 51 anos, variando de 15 a 75. Apenas um doente apresentou tumor com localização axial. Os tipos histológicos mais frequentes foram: Sinoviossarcoma (35%) e Leiomiiossarcoma (16%). O doente com sarcoma de Ewing apresentava doença localizada. No que diz respeito aos restantes sarcomas, 50% eram incluídos no estadio III. Apenas um doente apresentava metástases pulmonares à data do diagnóstico. 54% dos doentes submetidos a MP tinham metástases pulmonares unilaterais. O número mediano de metástases pulmonares foi de 9 variando de 1 a 30. De todos os doentes, 12 (46%) desenvolveram metástases extra-pulmonares. As características clínico-patológicas dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a MP estão sumarizadas na tabela 6.

Tabela 6 – Características clínico-patológicas dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar (n=26)

Parâmetro	Número (%)
Idade	
Mediana (anos)	51
Min – Máx (anos)	15 – 75
Sexo	
Feminino	10 (38,5%)
Masculino	16 (61,5%)
Localização do tumor primário	
Axial	1 (3,8%)
Extremidades	25 (96,2%)
Histologia	
Sinoviossarcoma	9 (34,7%)
Leiomiiossarcoma	4 (15,5%)
Schwanoma maligno	3 (11,5%)
Fibrossarcoma	2 (7,7%)
Sarcoma de Ewing	1 (3,8%)
Rabdomiossarcoma	1 (3,8%)
Lipossarcoma mixóide	1 (3,8%)
Histiocitoma fibroso maligno	1 (3,8%)

Outros	4 (15,4%)
Grau histológico	
Baixo	3 (11,5%)
Intermédio	8 (30,8%)
Alto	15 (57,7%)
Estadio	
IB	3 (11,6%)
IIA	2 (7,7%)
IIB	6 (23,1%)
III	13 (50,0%)
IV	1 (3,8%)
Sarcoma de Ewing	
Localizado	1 (3,8%)
Metástases à data do diagnóstico	
Pulmonares	1 (3,8%)
Metástases pulmonares	
Unilaterais	14 (53,8%)
Bilaterais	12 (46,2%)
Número metástases pulmonares/doente	
1	9 (34,7%)
2 - 5	7 (26,9%)
6 - 10	5 (19,2%)
11 - 20	5 (19,2%)
Metástases extra-pulmonares	
Sim	12 (46,2%)
Não	14 (53,8%)

Tratamento

Todos os doentes foram submetidos a cirurgia do tumor primário, sendo a abordagem conservadora a mais frequente (65%). Em metade dos doentes (50%) as margens cirúrgicas foram marginais, sendo de referir que foram incluídos neste grupo todos os casos em que, apesar de grande parte da ressecção ser alargada, em algum local da mesma, a linha de ressecção foi focalmente marginal. 77% dos doentes receberam quimioterapia neo-adjuvante e adjuvante e 39% radioterapia, no contexto do tratamento do tumor primário.

Relativamente à MP, todos os doentes foram submetidos a ressecção em cunha. Ainda assim, 1 doente foi também submetido a lobectomia. Tal como se verificou nos tumores

ósseos, em alguns casos não foi possível a ressecção da totalidade das metástases pulmonares. O número mediano de metastasectomias pulmonares por doente foi de 5, variando entre 1 e 22. O valor mediano de toracotomias por doente foi de 1, variando de 1 a 5, num total de 41 toracotomias realizadas. Observaram-se 2 casos de complicações cirúrgicas do tratamento do tumor primário. Não se registaram complicações cirúrgicas decorrentes da cirurgia pulmonar. Não houve mortalidade peri-operatória. Todos os doentes (100%) receberam quimioterapia, enquanto apenas sete (27%) receberam radioterapia torácica.

O tratamento do tumor primário e da doença metastática está sumarizado nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 - Tratamento do tumor primário nos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar

Parâmetro	Número (%)
Tratamento	
Cirurgia	26 (100,0%)
Quimioterapia	20 (76,9%)
Radioterapia	10 (38,5%)
Tipo de cirurgia	
Conservadora	17 (65,4%)
Amputação	9 (34,6%)
Margens cirúrgicas	
Marginal	13(50,0%)
Alargada	4 (15,4%)
Radical	9 (34,6%)

Tabela 8 – Tratamento da doença metastática nos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar

Parâmetro	Número (%)
Tipo de cirurgia pulmonar	
Ressecção em cunha	26
Lobectomia	1
Número metastasectomias pulmonares/doente	
1	2 (7,7%)
2	5 (19,2%)
3	4 (15,4%)
4	2 (7,7%)
5 - 10	7 (26,9%)
> 10	6 (23,1%)

Quimioterapia		
Sim		26 (100,0%)
Radioterapia torácica		
Sim		7 (26,9%)
Não		19 (73,1%)

Outcome

O período de *follow-up* dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a MP variou entre os 9 e os 167 meses, com um valor mediano de 42 meses. O ILD mediano foi de 13 meses, com um mínimo de 0 e máximo de 80 meses. Observaram-se 10 casos (39%) de recidiva local da lesão primária. Relativamente à resposta ao tratamento inicial, verificaram-se 14 casos (54%) de resposta completa e 12 casos (46%) de progressão da doença. O tempo mediano até aparecimento das primeiras metástases pulmonares foi de 19 meses. A maioria dos doentes (85%) faleceu da doença. O *outcome* dos doentes está sumarizado na tabela 9.

Tabela 9 – *Outcome* dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar

	Mediana (Min – Máx)
<i>Follow-up</i> (meses)	42 (9 – 167)
	Mediana (Min – Máx)
Intervalo livre de doença (meses)	13 (0 – 80)
	Número (%)
Recidiva local da lesão primária	
Sim	10 (38,5%)
Não	16 (61,5%)
Resposta ao tratamento inicial	
Resposta completa	14 (53,8%)
Doença progressiva	12 (46,2%)
Status	
NED	4 (15,4%)
DOD	22 (84,6%)

NED - no evidence of disease; DOD - dead of disease

A SG mediana foi de 42 meses. A sobrevivência livre de doença mediana foi de 13 meses. A sobrevivência mediana após a primeira MP foi de 21 meses. As curvas de sobrevivência são apresentadas nas figuras 8, 9 e 10.

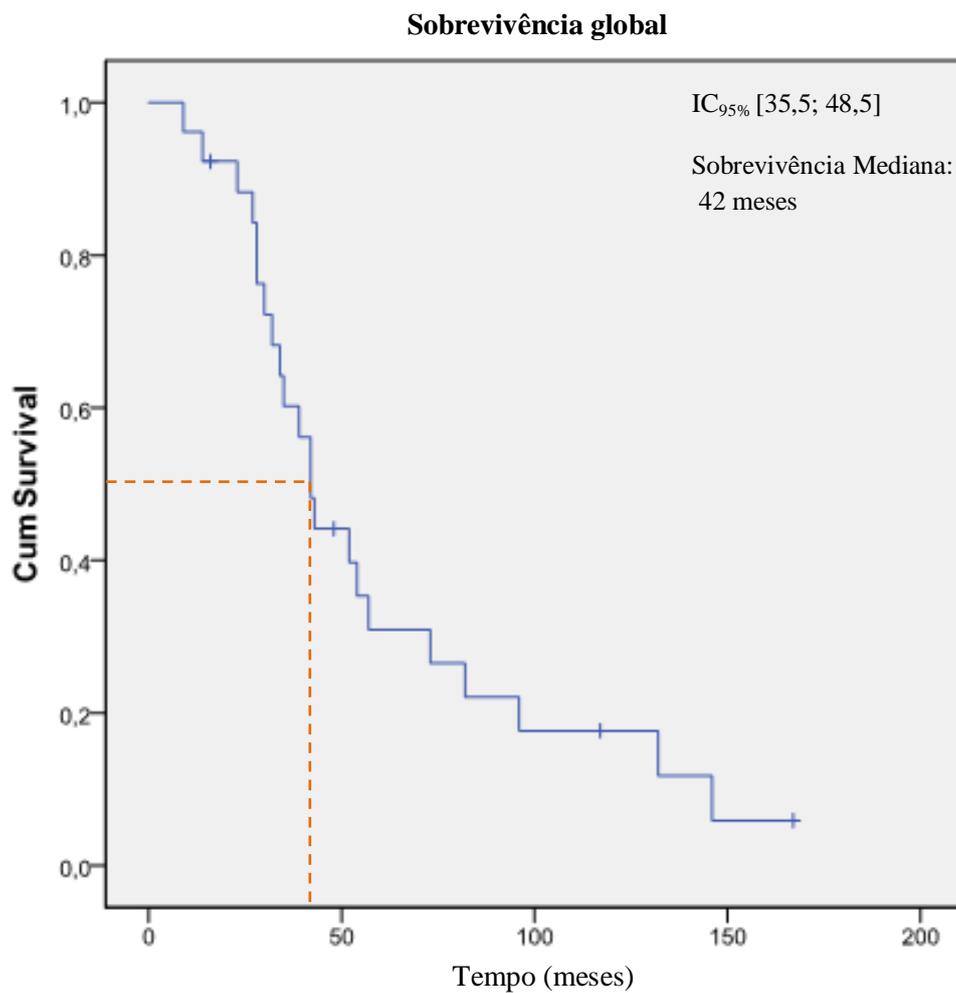


Figura 8 – Sobrevivência global dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar.

Sobrevivência após primeira metastasectomia

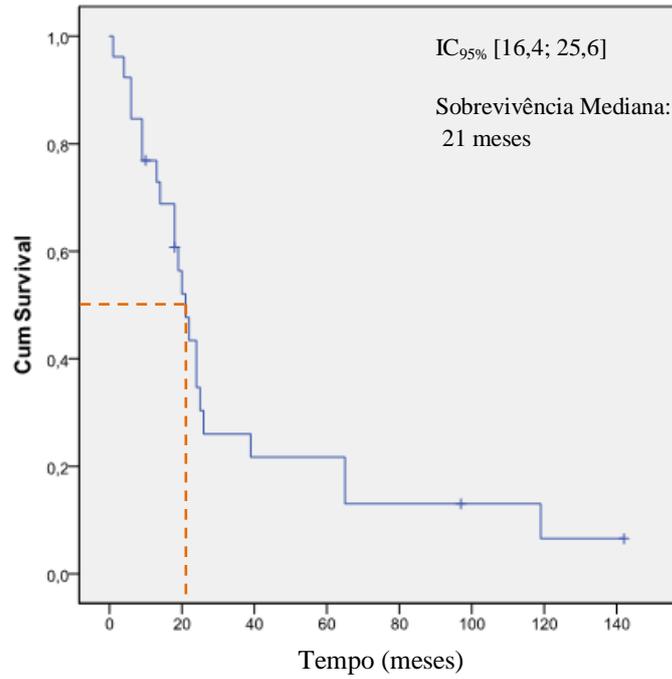


Figura 9 – Sobrevivência após primeira metastasectomia pulmonar dos doentes com tumores de tecidos moles.

Sobrevivência livre de doença

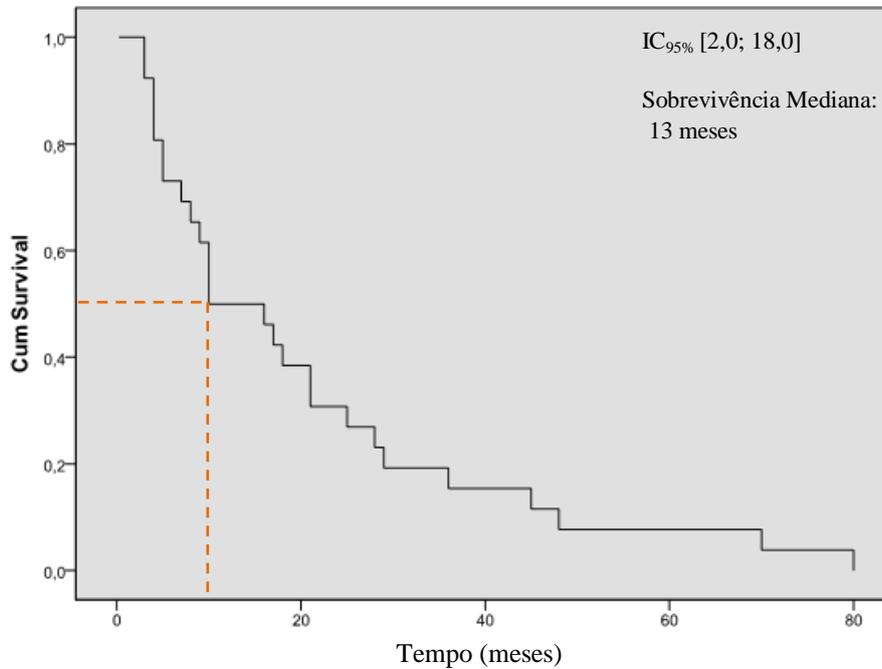


Figura 10 – Sobrevivência livre de doença dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar.

Nos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a MP a única variável que apresentou um impacto estatisticamente significativo na SG foi a existência de recidiva local da lesão primária ($p=0,003$). A análise univariada dos parâmetros clínico-patológicos na sobrevivência dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar encontra-se sumarizada na tabela 10 e figura 11. A diferença das sobrevivências entre os doentes com tumores ósseos e de tecidos moles submetidos a MP foi estatisticamente significativa ($p=0,003$) (figura 12).

Tabela 10 – Análise univariada dos parâmetros clínico-patológicos na sobrevivência dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar

Parâmetro	Sobrevivência Mediana (meses)	Valor de p
Sexo		
Feminino	57	0.46
Masculino	32	
Idade		
< 51 anos	30	0.18
≥ 51 anos	54	
Localização do tumor primário		
Axial	39	0.54
Extremidades	43	
Recidiva local da lesão primária		
Sim	30	0.003
Não	73	
Metástases extra-pulmonares		
Sim	52	0.96
Não	39	
Histologia		
Sinoviossarcoma	34	
Leiomiiossarcoma	82	0.36
Outros	43	
Grau histológico		
Baixo	52	
Intermédio	34	0.55
Alto	42	
Intervalo livre de doença		
< 13 meses	35	0.17
≥ 13 meses	54	
Tempo até primeiras metástases pulmonares		
< 19 meses	35	0.097
≥ 19 meses	57	

Número metástases pulmonares		
< 9	57	0.48
≥ 9	42	
Metástases pulmonares		
Unilateral	52	0.46
Bilateral	42	
Margens de ressecção cirúrgica do tumor primário		
Marginal	54	0.27
Alargada/ Radical	35	
Radioterapia do tórax		
Sim	32	0.42
Não	52	
Número metastasectomias pulmonares		
1	57	0.48
> 1	42	

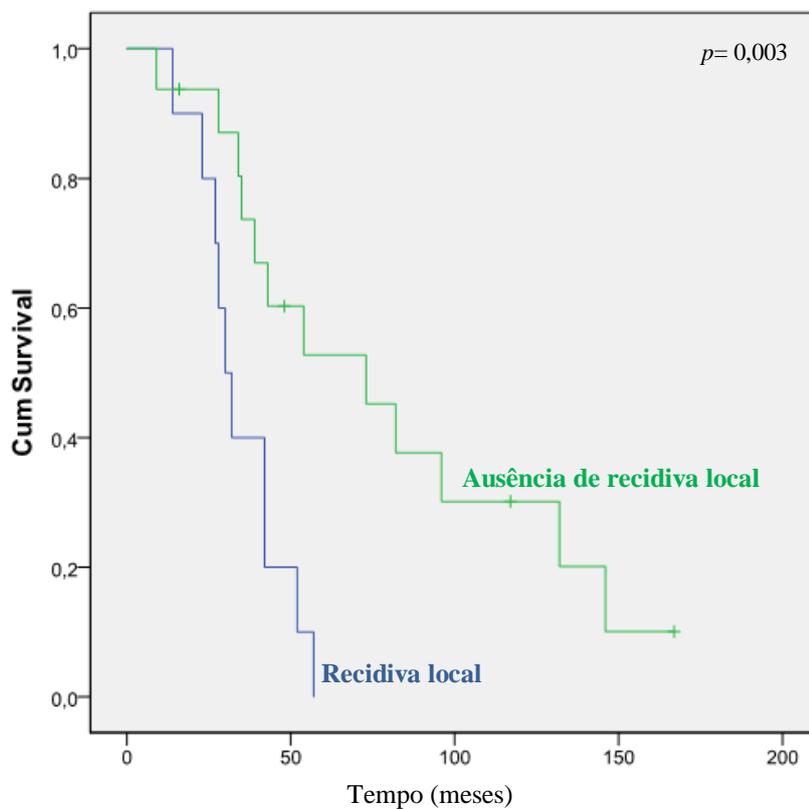


Figura 11 – Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar de acordo com a presença *versus* ausência de recidiva local da lesão primária.

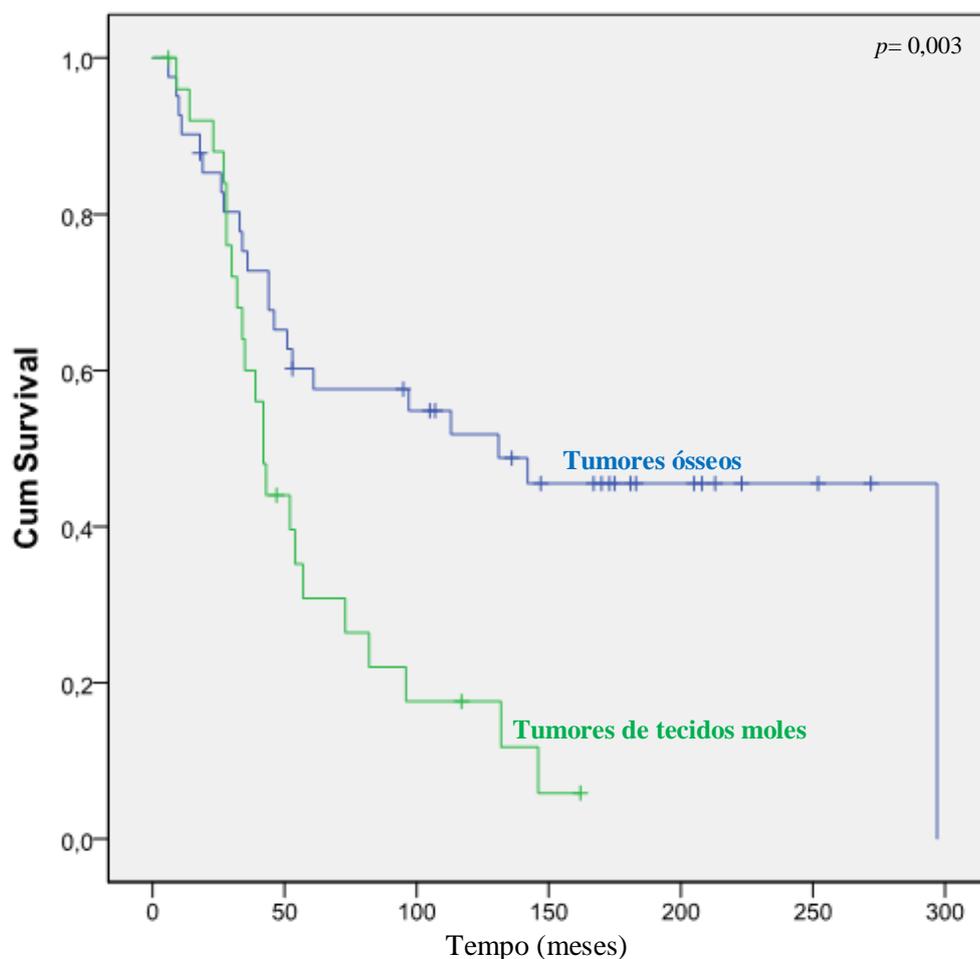


Figura 12 – Curvas de sobrevivência global dos doentes com tumores ósseos *versus* tumores de tecidos moles submetidos a metastasectomia pulmonar.

4. Discussão

A MP tornou-se a terapêutica padrão de várias neoplasias metastáticas do pulmão.^{1,7} No entanto, estudos referentes aos factores de prognóstico da MP nos tumores músculo-esqueléticos têm-se revelado controversos.^{4,7,11-14} O presente estudo apresenta a experiência a longo prazo de um centro de referência nos doentes com tumores ósseos e de tecidos moles, submetidos a tratamento cirúrgico de metástases pulmonares, no sentido de identificar os factores de prognóstico com correlação significativa com a sobrevivência.

Relativamente aos doentes com tumores ósseos submetidos a MP, o nosso estudo mostrou uma SG mediana de 131 meses e um ILD mediano de 17 meses. A taxa de SG aos 3, 5 e 20 anos foi de 72%, 60% e 46%, respectivamente. A taxa de sobrevivência após primeira MP aos 5 e 20 anos foi de 56% e 40%, respectivamente. A taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos foi de 8%. Estudos prévios demonstraram uma taxa de SG aos 3 anos de 43%⁷ e 61%,¹⁵ assim como uma taxa de sobrevivência aos 5 e 10 anos de 31% cada.⁷ Um dos estudos apresentou uma SG mediana de 27 meses e um ILD mediano de 20 meses.⁷ Os nossos resultados mostraram taxas de sobrevivência mais altas, apesar de o ILD ser idêntico. Isto pode ser explicado pelo facto de, no nosso centro, ser preconizada uma estratégia terapêutica mais agressiva nos doentes com metástases pulmonares de tumores músculo-esqueléticos.

Por outro lado, os doentes com sarcomas de tecidos moles submetidos a MP apresentaram uma SG mediana de 42 meses bem como uma sobrevivência mediana após primeira metastasectomia pulmonar de 21 meses. O ILD mediano foi de 13 meses. A taxa de SG aos 5 e 10 anos foi de 35% e 18%, respectivamente. A taxa de sobrevivência após primeira metastasectomia pulmonar ao primeiro, quinto e décimo anos foi de 78%, 21% e 8%, respectivamente. A taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos foi de 8%. Na literatura, a sobrevivência mediana após primeira metastasectomia variou de 16 a 61 meses,^{3,6,16-18} variando a taxa de sobrevivência após primeira metastasectomia aos 5 anos entre os 15% e os 53%.^{3,6,16-18} Em dois estudos, o ILD mediano foi de 15¹⁶ e 24 meses.⁶ No nosso estudo, o facto de um número significativo de doentes apresentar sarcomas de alto grau de malignidade pode justificar o menor ILD, bem como valores menores de taxas de sobrevivência.

No nosso estudo, tal como esperado, a diferença entre as sobrevivências globais dos doentes com tumores ósseos e de tecidos moles foi estatisticamente significativa, evidenciando uma maior sobrevivência nos doentes com tumores ósseos.

De salientar o facto de o nosso estudo ter incluído dois doentes com metástases pulmonares de tumor de células gigantes ósseo, que permanecem actualmente vivos, sem evidência de doença. O tumor de células gigantes ósseo é uma neoplasia óssea rara que, apesar de benigna, pode revelar-se localmente agressiva, sobretudo em adultos jovens. Em 2 a 3% dos casos, ocorrem metástases à distância, na maioria das vezes atingindo o pulmão. No entanto, as metástases pulmonares não têm a mesma conotação das metástases associadas aos tumores malignos. Na maioria dos casos, o seu comportamento clínico é benigno e a doença metastática não conduz à morte do doente, daí alguns autores se lhe referirem como “implantes pulmonares benignos”.¹⁹

Metastasectomia pulmonar

As indicações para MP têm evoluído ao longo do tempo.^{7,15} Por um lado, devido ao melhor conhecimento da história natural dos tumores malignos, por outro, graças ao avanço das técnicas cirúrgicas.^{7,15,20} Apesar de não existirem *guidelines* publicadas, os seguintes critérios são geralmente aceites: metástases pulmonares completamente ressecáveis baseadas na imagiologia pré-operatória, condições cardiopulmonares adequadas para a cirurgia, operabilidade técnica, tumor primário controlado, ausência de doença metastática extrapulmonar, ou, se presente, o seu controlo é possível com recurso a cirurgia ou outra abordagem terapêutica.²¹⁻²⁴

O objectivo da cirurgia de ressecção de metástases pulmonares consiste na identificação e remoção de todas as lesões, preservando o mais possível o parênquima pulmonar livre de doença. Muitas das cirurgias torácicas padrão, caracterizadas pela quantidade de tecido pulmonar removido (exemplo: ressecção em cunha, segmentectomia, lobectomia e pneumectomia) podem ser realizadas tanto por toracotomia como por técnicas minimamente invasivas. A decisão para avançar com uma ou outra das opções depende das características

das próprias metástases, que incluem a sua localização, número e tamanho, bem como a sua estabilidade na Tomografia Computorizada. Nos últimos tempos, as abordagens torácicas minimamente invasivas têm vindo a ganhar popularidade.^{25,26}

Geralmente a toracotomia aberta é requerida quando os nódulos são profundos ou muito numerosos e de tamanhos diferentes.^{25,26} Uma das vantagens reconhecidas a este tipo de abordagem resulta do facto do cirurgião poder realizar uma palpação cuidadosa de todo o parênquima pulmonar e identificar, desta forma, todos os nódulos, incluindo aqueles que, pela sua localização de menor acessibilidade imagiológica, poderão ter passado despercebidos. Por este facto e, também baseado na experiência da nossa equipa cirúrgica e nas baixas taxas de complicações associadas a esta abordagem, no nosso centro a opção cirúrgica vai no sentido da realização de toracotomias abertas.

Alguns estudos têm ainda demonstrado o impacto positivo na sobrevivência quando a MP é agressiva e realizada repetidamente.^{3,18,27-29} Nesta instituição, também preconizamos, sempre que possível, a realização de metastasectomias repetidas por surgimento de novo de lesões metastáticas. Desta forma, no nosso estudo que inclui um período de 21 anos, foram realizadas 127 toracotomias por lesões pulmonares metastáticas de tumores músculo-esqueléticos. Nos doentes com tumores ósseos, o número mediano de toracotomias por doente foi de 2 e o número mediano de metástases ressecadas por doente foi de 6. Por sua vez, nos doentes com sarcomas de tecidos moles, a mediana de toracotomias por doente foi de apenas uma e o número de metástases ressecadas por doente foi de 5. A título de exemplo da nossa experiência, referimos o caso de um jovem de 15 anos, com diagnóstico de osteossarcoma que, durante um período de 18 meses, foi submetido a 6 toracotomias por metástases pulmonares bilaterais, num total de 10 metástases. Actualmente, passados cerca de 17 anos desde a última metastasectomia, o doente encontra-se vivo e sem evidência de doença.

Quimioterapia

Nos doentes com tumores ósseos e de tecidos moles, a eficácia da quimioterapia adjuvante após MP não foi ainda validada, até ao momento, por ensaios clínicos randomizados. Alguns estudos retrospectivos evidenciam um melhor *outcome* com o recurso a quimioterapia adjuvante pós-operatória,³⁰ enquanto outros defendem o contrário.^{31,32} Neste contexto, o recurso a quimioterapia continua a resultar da decisão clínica, tendo em conta as especificidades de cada doente, tais como o subtipo histológico do tumor em questão ou a quimiossensibilidade esperada da doença. O caso do rabdomiossarcoma é uma exceção, já que a abordagem padrão inclui o tratamento multidisciplinar em que o papel da cirurgia é menos consensual.³³

O uso de quimioterapia neo-adjuvante, precedendo a ressecção cirúrgica das metástases pulmonares, não é uma prática generalizada e não existem também ensaios clínicos randomizados neste âmbito. No entanto, um dos benefícios da quimioterapia neo-adjuvante consiste na capacidade de avaliar a eficácia de um regime específico. A continuação de ciclos complementares de quimioterapia em regime pós-operatório e, se as condições clínicas do doente assim o permitirem, depende da avaliação histológica da necrose tumoral da peça ressecada.

Na nossa instituição, a quimioterapia pré e pós-operatória é uma prática protocolada nos doentes com tumores ósseos e de tecidos moles submetidos a MP. No entanto, a decisão de proceder ou não a esta estratégia é tomada caso a caso, baseada nas especificidades de cada doente.

Factores de prognóstico

Nos doentes com tumores ósseos submetidos a MP, vários factores prognósticos como o número de metástases pulmonares,^{2,34} o ILD^{7,34-36} e a remoção completa das metástases^{15,37}

têm sido consistentemente avaliados em diferentes séries. Muitos outros estudos investigaram especificamente o impacto de vários parâmetros na sobrevivência de doentes com osteossarcoma submetidos a MP. Nomeadamente, o estudo levado a cabo pelo *Rizzoli Institute*, que concluiu que um número elevado de nódulos pulmonares, assim como doença bilateral e ressecção incompleta, representam factores de prognóstico independentes para uma menor sobrevivência após metastasectomia.^{38,39} Isto foi confirmado em largos estudos multicêntricos assim como em muitos outros estudos menores.^{4,20,40-42} Pelo contrário, um grande número de estudos concluíram que nem o número de nódulos pulmonares nem outros parâmetros tais como o ILD, doença bilateral ou margens de ressecção afectam significativamente a sobrevivência.⁴³⁻⁴⁵ Outro estudo demonstrou que o desenvolvimento de metástases pulmonares durante a quimioterapia é um factor de mau prognóstico.⁴ No nosso estudo, os factores com correlação significativa com a SG dos doentes com tumores ósseos submetidos a MP foram o ILD ($p=0,0001$), o tempo até primeiras metástases pulmonares ($p=0,003$) e o número de metástases pulmonares ($p=0,038$). Desta forma, um ILD igual ou superior a 17 meses, um intervalo entre o diagnóstico inicial e o aparecimento das primeiras metástases pulmonares igual ou superior a 23 meses, bem como um número de metástases pulmonares inferior a 10, representam factores de prognóstico favoráveis.

Nos doentes com tumores de tecidos moles submetidos a MP, alguns parâmetros como o tipo histológico,⁴⁶ grau histológico,^{46,47} ILD,^{16,31,47,48} ressecção completa,^{16,17,31,47} ressecções pulmonares repetidas,^{3,6} número de metástases,^{16,48,49} tamanho do tumor primário,⁴⁸ tamanho das metástases pulmonares,⁴⁸ metástases pulmonares unilaterais¹⁶ e recidiva local⁶ têm sido descritos como factores de prognóstico. No entanto, o mais importante preditor de um melhor prognóstico tem sido associado à capacidade de obtenção de ressecção completa, tanto na cirurgia do tumor primário como na MP.^{16,17,31,47} Um estudo acrescenta ainda que doentes com patologias com predisposição a sarcomas de tecidos moles, tais como a Doença de

Recklinghausen, ou, por outro lado, expostos a tóxicos para o tórax, apresentam maior risco de recidiva tumoral mais precoce bem como um pior prognóstico.¹⁸ No nosso estudo, o único factor com correlação estatisticamente significativa com a SG foi a recidiva local da lesão primária ($p=0,003$).

Limitações

A natureza retrospectiva de um estudo a longo prazo constitui, por si só, uma significativa limitação. Para além disso, o facto dos registos processuais se encontrarem incompletos conduziu, por um lado, à exclusão de um número significativo de doentes com tumores músculo-esqueléticos submetidos a MP e, por outro, não possibilitou a avaliação de todos os factores de prognóstico. A título de exemplo referimos as margens de ressecção cirúrgica da MP e a percentagem de necrose tumoral, que não foram avaliadas neste estudo por não se encontrarem registadas nos processos da maioria dos casos. Outra limitação deste estudo diz respeito à dificuldade na distinção entre recidiva e ressecção incompleta das metástases pulmonares. Por último, os nossos resultados são baseados numa amostra pequena de doentes operados numa única instituição.

5. Conclusão

No nosso estudo, os factores que apresentaram correlação estatisticamente significativa com a SG dos doentes com tumores ósseos submetidos a MP foram o ILD, o tempo até primeiras metástases pulmonares e o número de metástases pulmonares. Por outro lado, nos doentes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases pulmonares decorrentes de sarcomas de tecidos moles, o único factor com impacto significativo na SG foi a recidiva local da lesão primária. Tendo em conta a falta de ensaios clínicos randomizados, os dados retrospectivos

representam a melhor evidência disponível no apoio da cirurgia como opção terapêutica nos doentes com metástases pulmonares de tumores músculo-esqueléticos. No sentido de confirmar os nossos resultados, é fundamental a realização de estudos prospectivos multicêntricos de larga escala.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor José Casanova, à Dr.^a Cristina Pissarro, ao Dr. Paulo Tavares e ao Serviço de Cirurgia Cardiorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra na pessoa do Professor Doutor Manuel Antunes, do Dr. João Bernardo e do Dr. Paulo Calvino.

Referências bibliográficas

1. Blackmon S, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporcyan AA, Rice DC, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009;88:877-85
2. Putnam JB, Roth JA, Wesley MN, Johnston MR, Rosenberg SA. Survival following aggressive resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: analysis of prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 1983;36:516-23
3. Liebl LS, Elson F, Quaas A, Gawad KA, Izbicki JR. Value of repeat resection for survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Anticancer research* 2007;27:2897-902
4. Chen F, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Watanabe K, Nakayama T, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1235-9
5. Verazin GT, Warneke JA, Driscoll DI, Karakousis C, Petrelli NJ, Takita H. Resection of lung metastases from soft tissue sarcomas. *Arch Surg* 1992;127:1407-11
6. Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, et al. Significance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *EJSO* 2009;35:660-5
7. Franco CE, Wenceslao T, Tamura A, Guillén-Grima F, San-Julian M, Martin-Algarra S, et al. Long term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1205-8
8. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986;9-24

9. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010:291
10. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gardner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's sarcoma study group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108-14
11. McCormack P. Surgical resection of pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 1990;6:297-302
12. Patel AN, Lamb J, Patel N, Santos RS, Stavropoulos C, Landreneau RJ. Clinical trials for pulmonary metastasectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15:457-63
13. Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the international registry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:18-28
14. Sternberg DI, Sonett JR. Surgical therapy of lung metastases. *Semin Oncol* 2007;34:186-96
15. Antunes M, Bernardo J, Salete M, Prieto D, Eugénio L, Tavares P. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:592-6
16. Smith R, Pak Y, Kraybill W, Kane JM. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *EJSO* 2009;35:356-61
17. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:489-492

18. Rehders A, Hosch SB, Scheunemann P, Stoecklein NH, Knoefel WT, Peiper M. Benefit of surgical treatment of lung metastasis in soft tissue sarcoma. *Arch Surg* 2007;142:70-5
19. Viswanathan S, Jambhekar NA. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:827-33
20. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branschied D, Berdel WF, Exner GU, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) *J Clin Oncol* 2005;23:559-68
21. Ehrenhaft JL, Lawrence MS, Sensing DM. Pulmonary resections for metastatic lesions. *AMA Arch Surg* 1958;77:606-12
22. Martini N, McCormack PM. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases. *Chest Surg Clin N Am* 1998;8:13-27
23. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, Richard WG, Bueno R, Swanson SJ, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:657-67
24. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005;10:81-85
25. 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;4:13-16

26. Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M, Takenchi E, Murakawa T, Fukami T. Thorascopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Surg Endosc* 2001;15:849-53
27. Saltzman DA, Snyder CL, Ferrell KL, Thompson RC, Leonard AS. Aggressive metastasectomy for pulmonic sarcomatous metastases: a follow-up study. *Am J Surg* 1993;166:543-7
28. Biccoli A, Rocca M, Salone M. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005;104:1721-5
29. Snyder CL, Saltzman DA, Ferrell KL, Thompson RC, Leonard AS. A new approach to the resection of pulmonary osteosarcoma metastases. Results of aggressive metastasectomy. *Clin Orthop Relat Res* 1991;270:247-53
30. Porter GA, Cantor SB, Walsh GL, Rush VW, Leung DH, De Jesus AY, et al. Cost-effectiveness of pulmonary resection and systemic chemotherapy in the management of metastatic soft tissue sarcoma: a combined analysis from the University of Texas M. D. Anderson and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1366-72
31. Jablons D, Steinberg SM, Roth J, Pittaluga S, Rosenberg SA, Pass HI. Metastasectomy for soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:695-705
32. Canter RJ, Qin LX, Downey RJ, Brennan MF, Singer S, Maki RG. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity: a retrospective analysis. *Cancer* 2007;110:2050-60
33. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic

- rhabdomyosarcoma- a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2003;21:78-84
34. 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;20:3470-7
 35. Telander RL, Pairello PC, Pritchard DJ, Sim FH, Gilchrist GS. Resection of pulmonary metastatic osteogenic sarcoma in children. *Surgery* 1978;84:335-41
 36. Ferrari S, Bricolli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of extremities: prognostic factors for long term survival. *J Clin Oncol* 2003;21:710-5
 37. Bricolli A, Rocca M, Ferrari S, Mercuri M, Ferrari C, Bacci G. Surgery for lung metastases in Ewing's sarcoma of bone. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:63-7
 38. Bacci G, Bricolli A, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Faggioli F, et al. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 2005;44:748-55
 39. Bacci G, Rocca M, Salone M, Balladelli A, Ferrari S, Palmeurini E, et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008;98:415-20
 40. Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP, et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. *Cancer* 1995;75:1084-93
 41. Thompson RC, Cheng EY, Clohisey DR, Parentesis J, Manivel C, Le CT, et al. Results of treatment for metastatic osteosarcoma with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:240-7

42. Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, Mirra JM, Sassoan A, Holmes EC, et al. Pulmonary metastases of stage IIb extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994;12:1849-58
43. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, Cox CS, Hayes-Jordan A, Benjamin RS, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:194-9
44. Chou AJ, Merola PR, Wexler LH, Gorlick RG, Vyas YM, Healey JH, et al. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy – the memorial Sloan-Kettering cancer center experience. *Cancer* 2005;104:2214-21
45. Crompton BD, Goldsby RE, Weinberg VK, Feren R, O'Donnell RJ, Ablin AR, et al. Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:255-9
46. Ueda T, Uchida A, Kodama K, Doi O, Nakahara K, Fujii Y, et al. Aggressive pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1993;72:1919-25
47. Van-Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, Van-Coevorden F, Buesa JM, et al. Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer* 1996;77:675-82
48. Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, Frassica FJ. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients. *Acta Orthop Scand* 1995;66:561-8
49. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992;69:662-8