

## Indicazioni, strategie chirurgiche e studio dei fattori prognostici nel trattamento delle metastasi polmonari

M. MONACO, B. MONDELLO, D. MONICI, F. NUNNARI, A. PAVONE, M. PULIAFITO, S. SURRETTI, F. MONACO, V. MICALI, D. FAMILIARI

**RIASSUNTO:** Indicazioni, strategie chirurgiche e studio dei fattori prognostici nel trattamento delle metastasi polmonari.

M. MONACO, B. MONDELLO, D. MONICI, F. NUNNARI, A. PAVONE, M. PULIAFITO, S. SURRETTI, F. MONACO, V. MICALI, D. FAMILIARI

*La resezione delle metastasi polmonari è una metodica ormai universalmente accettata per il trattamento di pazienti altamente selezionati. La sopravvivenza a distanza, anche se mostra ancora discrete variabilità preventuali, raggiunge livelli incoraggianti in caso di resezione completa indipendentemente dall'istotipo tumorale d'origine.*

*Gli Autori nella prima parte del lavoro fanno una revisione dei dati presenti in letteratura. Riferiscono quindi sulla loro esperienza, ritenuta significativa anche se supportata da una casistica non particolarmente numerosa. Vengono discusse, infine, le vie di accesso chirurgiche, in un'analisi comparativa, dei vantaggi e degli svantaggi di ciascuna di esse.*

*In conclusione gli Autori ritengono la metastasectomia un trattamento sicuro ed accettabile per migliorare la sopravvivenza.*

**SUMMARY:** Indications, surgical strategies and evaluation of prognostic factors in the treatment of pulmonary metastases.

M. MONACO, B. MONDELLO, D. MONICI, F. NUNNARI, A. PAVONE, M. PULIAFITO, S. SURRETTI, F. MONACO, V. MICALI, D. FAMILIARI

*Pulmonary metastases resection is a method universally accepted in selected patients. Long-term survival reaches good levels after complete resection of lung metastases independently of primary tumour histology.*

*The Authors emphasizes literature data; they report data of their experience no statistically significant but useful for valuation of results. They discuss of advantages vs disadvantages of the surgical procedures.*

*In conclusion they believe metastasectomy is a safe treatment of pulmonary metastases.*

**KEY WORDS:** Metastasi polmonari - Trattamento chirurgico - Vie di accesso. Pulmonary metastases - Surgical treatment - Surgical approaches.

## Introduzione

Il polmone è l'organo più frequentemente sede di metastasi, unica sede nell'80% dei sarcomi e nel 2-10% dei carcinomi. Le metastasi polmonari sono più frequenti nei tumori di mammella, rene, pancreas, colon-retto, utero e ovaie, vescica.

Ancora oggi non è possibile una esatta definizione della storia naturale di questa patologia, in quanto, se da un lato le metastasi polmonari possono comparire anche a decenni di distanza dall'insorgenza del tumore primitivo, dall'altro può accadere che le metastasi

rappresentino la sola patologia neoplastica dimostrabile e che la sede principale rimanga misconosciuta. In tutti i pazienti, quindi, la TC spirale con mezzo di contrasto rappresenta il cardine nella definizione dei noduli metastatici e, negli ultimi tempi, la PET può contribuire alla definizione della patologia. È pur vero che non è detto che i noduli polmonari siano sempre neoplastici o metastatici, per cui, ove è possibile, bisogna ottenere una tipizzazione istologica con prelievo mediante brushing o agobiopsia transbronchiale o transtoracica eco- o TC-guidata (18).

La terapia delle metastasi polmonari è in funzione dell'istotipo primitivo. È chiaro che se il tumore è chemio-radiosensibile questo tipo di trattamento deve essere sempre tentato, anche alla luce dei nuovi farmaci in considerazione delle ben consolidate esperienze basate sul principio che la particolare vascolarizzazione del polmone consente una ottimale distribuzione peri-

ferica del farmaco. Non vi è dubbio, tuttavia, che la terapia chirurgica può rappresentare un momento fondamentale nell'iter terapeutico di questi pazienti.

## **Analisi della letteratura**

La resezione chirurgica delle metastasi polmonari è stata riportata per la prima volta nella letteratura europea nel 1884 da Kronlein (19) e successivamente nel 1927 da Divis (15). La prima resezione simile in Nord America è stata compiuta da Barney e Churchill nel 1939 (20): l'intervento consistette nella rimozione tramite lobectomia di un'unica metastasi da carcinoma renale.

Dal 1940 alla metà degli anni Sessanta la metastasectomia è stata praticata saltuariamente e solo in pazienti altamente selezionati. Dal 1940 al 1965, presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, sono stati trattati chirurgicamente 25 pazienti con metastasi polmonari (21). L'intervento chirurgico non è stato preso in considerazione se non per i pazienti che presentavano un lungo intervallo di tempo libero da malattia tra la resezione del tumore primitivo e la comparsa di lesioni ripetitive polmonari e con tre o un numero ancora minore di lesioni confinate al polmone. Durante un periodo di tempo simile, dal 1941 al 1962, alla Mayo Clinic sono state effettuate 221 resezioni polmonari su 225 pazienti con metastasi polmonari (22).

Un sorprendente esempio di successo del trattamento chirurgico delle metastasi polmonari riguarda le lesioni ripetitive da sarcoma osseo. Dal 1940 al 1965 sono stati sottoposti a resezione polmonare solo 5 pazienti. Successivamente in uno studio condotto su 145 pazienti solo 24 (17%) sono sopravvissuti 5 anni dopo la resezione del tumore primitivo e 118 sono morti a causa di metastasi polmonari. Questa esperienza ha promosso un approccio più aggressivo nel management delle lesioni ripetitive polmonari. A partire dal 1965, presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, una serie di 22 pazienti affetti da sarcoma osseo sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di metastasectomia polmonare. Sono stati presi in considerazione anche pazienti con malattia bilaterale o che necessitavano di toracotomie multiple per la rimozione delle grosse neoformazioni. Sono state effettuate in totale 59 toracotomie (in 22 pazienti) con una sopravvivenza a 5 anni pari al 32%. Questo importante miglioramento nella sopravvivenza, comparato con le esperienze degli anni precedenti, ha supportato maggiormente l'approccio chirurgico nel trattamento delle metastasi polmonari (23).

Durante gli ultimi 25 anni la metastasectomia polmonare è divenuta un trattamento gold standard largamente accettato (12, 14, 21). La selezione dei pa-

zienti da avviare ad un programma di metastasectomia polmonare non può prescindere da alcuni assunti fondamentali (24, 25):

- il tumore primitivo è controllato o controllabile;
- non vi sono altre opzioni terapeutiche valide;
- la resezione deve poter essere radicale;
- il performance status, generale e locale, del paziente deve essere buono.

Elementi quali l'intervallo libero, il numero di lesioni metastatiche e la velocità di crescita rivestono un indubbio valore prognostico, ma non determinano di per sé la fattibilità della terapia chirurgica.

In molti tumori solidi l'utilizzo di terapie combinate consente oggi un sufficiente controllo locale della malattia ed il limite principale è rappresentato dalla mancanza di una efficace terapia medica per le metastasi a distanza. Anche laddove la chemioterapia adiuvante si dimostra efficace nei confronti della malattia microscopica residua, la chirurgia delle metastasi può contribuire a migliorare i risultati globali del trattamento. Per tumori come l'osteosarcoma, che metastatizzano elettivamente al polmone, la chirurgia di salvataggio può permettere di recuperare sino al 30-40% di tutti i pazienti recidivati.

L'atteggiamento chirurgico, anche aggressivo, è però giustificato dal fatto che:

- spesso è impossibile stabilire preoperatoriamente se una lesione polmonare sia benigna o maligna, ed in quest'ultimo caso se sia un tumore primitivo o secondario;
- per particolari tipi istologici le metastasi polmonari rappresentano l'unica sede, per cui è di estremo vantaggio la loro asportazione;
- dopo chemio-radioterapia le metastasi possono rappresentare soltanto una malattia residua, per cui è estremamente conveniente la resezione chirurgica.

## **Pazienti e metodi**

Costituiscono la nostra casistica 12 pazienti, di età compresa tra 18 e 73 anni, di cui 2 uomini e 10 donne, che dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2004 sono giunti alla nostra osservazione per metastasi polmonari da:

- carcinoma della mammella (3 pazienti);
- osteosarcoma (1 paziente);
- seminoma (1 paziente);
- carcinoma del colon-retto (7 pazienti).

La lesione ripetitiva era unica in 3 pazienti: 2 donne con metastasi localizzata a sinistra e un ragazzo affetto da seminoma con lesione secondaria localizzata nel lobo inferiore di destra. Nei rimanenti 9 casi le metastasi erano multiple, da 2 a 6, e bilaterali.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti per via toracotomica con risparmio muscolare. Sono state eseguite soltanto resezioni sublobari con l'ausilio di suturatici meccaniche. Nei casi di metastasi bi-

laterali abbiamo eseguito toracotomie sequenziali. L'esplorazione sistematica dei campi polmonari ha permesso la scoperta e la relativa asportazione in 5 pazienti (41.6%) di ulteriori noduli metastatici sfuggiti alle comuni indagini radiologiche.

Tutti i campioni sono stati studiati istologicamente con preparazioni che hanno sempre confermato l'identità istologica con il tumore d'origine.

Non abbiamo lamentato mortalità né importanti complicanze postoperatorie. Tutti i pazienti, ove possibile, sono stati avviati ad ulteriori trattamenti adiuvanti.

La casistica è troppo esigua per la definizione di risultati statisticamente significativi. Pur tuttavia la percentuale di sopravvivenza è pari a quella riportata dalla letteratura corrente.

## Discussione

La terapia chirurgica delle metastasi polmonari si presta ad alcune considerazioni conclusive, poiché, se non vi sono dubbi sul tipo di resezione da eseguire che deve essere sempre quella con maggior risparmio di parenchima, alcune controversie permangono sulla via chirurgica di accesso da scegliere.

Per le metastasi monolaterali la via di scelta è la *toracotomia postero-laterale*; utilizzata nel 76-95% di casi, rappresenta il gold standard delle vie di accesso. Può essere utilizzata per le metastasi di dimensioni maggiori di 3 cm o per quelle di diametro inferiore. Consente un'accurata palpazione bimanuale del polmone, ritenuta quest'ultima il punto cardine della chirurgia delle metastasi. Permette di effettuare qualunque tipo di exeresi e, ove necessaria, la linfadenectomia mediastinica. I vantaggi di tale metodica sono quindi una buona esposizione del campo operatorio, minima manipolazione del tumore, un adeguato controllo chirurgico dei margini di resezione e quindi una exeresi completa. In caso di metastasi solitaria questo tipo di intervento è radicale nell'88% dei casi.

La *toracotomia bilaterale simultanea*, quando possibile in pazienti giovani o nell'adulto e comunque in presenza di una funzione cardio-respiratoria ottimale, permette una eccellente esposizione del parenchima, la completa palpazione dell'organo e la completa resezione delle metastasi scoperte. È in ogni modo un intervento importante, procura *discomfort* per il paziente (sistemi di drenaggio bilaterali).

La *sternotomia mediana* rappresenta il gold standard per il trattamento chirurgico delle metastasi bilaterali. Offre un accesso simultaneo al mediastino e ad entrambi gli emitoraci. In uno studio di Johnston et al., condotto su una serie di 18 pazienti con accertamento TC di metastasi monolaterali, è stata riscontrata, durante l'intervento chirurgico per via sternotomica, la presenza di metastasi bilaterali in una percentuale pari al 61% (27). Rispetto alla toracotomia bilaterale simultanea, la sternotomia causa minor danno funzionale, permette un più rapido recupero delle funzio-

ni polmonari, con minor trauma chirurgico e dolore nel post-operatorio molto ridotto. Inoltre, tenendo conto che la percentuale di reintervento in questi pazienti può essere molto elevata, tale via di accesso permette di reintervenire agevolmente, anche perché l'interramento del pericardio avviene raramente. Controindicazione è la non ottimale luce chirurgica sul parenchima e sul cavo pleurico, in particolare a livello delle regioni ilari posteriori o del lobo polmonare inferiore di sinistra, soprattutto nei pazienti con cardiomegalia o instabilità emodinamica.

La *toracotomia anteriore bilaterale sottomammaria (clamsbell)*, che offre un campo chirurgico ottimale, comporta un trauma postoperatorio notevole ed un risultato estetico spesso non soddisfacente.

Sebbene la chirurgia simultanea per sternotomia sembri essere la modalità più garantita e più sicura, non si devono perdere di vista le condizioni generali dell'infermo, il quale non sempre è in grado di sopportare una sternotomia mediana. Si può allora procedere con una *toracotomia in due tempi*. L'esplorazione del parenchima sia dal punto di vista visivo che palpatorio si ottiene in maniera ottimale. Molte delle controindicazioni alla sternotomia possono quindi essere delle indicazioni alla toracotomia in due tempi. La toracotomia differita è indicata nelle metastasi bilaterali che interessano i lobi inferiori e soprattutto il polmone di sinistra, nelle lesioni di dimensioni maggiori o in presenza di metastasi endobronchiali. Nella nostra esperienza il ricorso a questo tipo di intervento nelle lesioni bilaterali ci ha sempre consentito una corretta valutazione del parenchima e la completa asportazione dei noduli metastatici.

La sostituzione della classica toracotomia postero-laterale con toracotomie minime con risparmio di parenchima abbatte il trauma chirurgico. Opinioni discordanti sono ancora presenti sul lato da cui iniziare. Alcuni autori sostengono che iniziare dal lato più coinvolto permetterà di arrivare al secondo intervento con una migliore funzionalità respiratoria del polmone già operato. Se poi la malattia è molto avanzata, e quindi non è possibile ottenere una radicalità chirurgica essenziale per la sopravvivenza a distanza, si potrà evitare un intervento controlaterale che risulterebbe palliativo. Iniziare dal lato più coinvolto, infine, potrebbe scongiurare un'ulteriore progressione della malattia, condizione che imporrebbe un intervento più demolitivo. Secondo altri autori bisognerebbe invece iniziare dal lato meno coinvolto dove è prevedibile che la resezione, soprattutto dal punto di vista funzionale, sia meno traumatica, compori un minor stress chirurgico, con conseguente più rapida ripresa del paziente, e permetta di ridurre l'intervallo di tempo tra il primo e il secondo intervento. Iniziare inoltre dal lato meno coinvolto comporterebbe un'exeresi più ridotta, mag-

gior risparmio di parenchima e quindi un migliore ripristino della funzionalità respiratoria.

Una considerazione a parte merita l'utilizzo della *toracosopia* in questo campo chirurgico. La letteratura internazionale si va arricchendo sempre più di esperienze sui vantaggi innegabili dal punto di vista chirurgico e della simultaneità dell'intervento. Rimangono ancora dubbi sulla possibilità dell'esplorazione sistematica del parenchima polmonare.

In uno studio di Roth e coll (30) si mettono a confronto la sternotomia mediana e la toracotomia *versus* toracosopia videoassistita (VATS). Tale studio ha evidenziato che non vi è alcuna differenza nella sopravvivenza dei pazienti ed ha voluto documentare come durante l'intervento chirurgico a cielo aperto si possano spesso riscontrare con la palpazione bimanuale metastasi aggiuntive, in una percentuale del 40%, non evidenziate dagli esami strumentali precedenti. In letteratura, questo aspetto è stato ripreso da Mc Cormack e coll (31). Tali studi, *VATS versus* toracotomia, sono stati però condotti prima dell'apporto di TC spirale, RM o PET, metodiche strumentali che consentono la diagnostica di lesioni nodulari inferiori ai 3 mm.

L'uso della toracosopia videoassistita nel trattamento delle metastasi polmonari costituisce un'eccellente opportunità sia per la tipizzazione citoistologica delle lesioni metastatiche sia per il contestuale trattamento chirurgico. Indicazioni al trattamento in VATS sono: lesione unica; ampio intervallo libero da malattia; tumore primitivo con un'alta probabilità di metastaziarne al polmone; accertamento citologico; nodulo da resecaie periferico; margini di resezione adeguati. Dal punto di vista tecnico la metastasectomia in VATS prevede un'ispezione, una palpazione solo strutturale ed eventuali accorgimenti tecnici, quali l'apposizione TC-guidata di fili metallici che facilitino l'individuazione di noduli non facilmente identificabili. A dispetto dell'approccio chirurgico tradizionale (che presenta recidive nel 50% dei casi), l'uso della VATS come tecnica operativa, oltre a dare un intervallo libero da malattia sovrapponibile a quello ottenuto con l'approccio chirurgico tradizionale, presenta minore morbilità, costi più ridotti e maggior tolleranza da parte del paziente (32-34).

Il confronto tra gli interventi eseguiti a cielo aperto e quelli in VATS non si gioca solo su un piano puramente tecnico bensì rappresenta il confronto dialettico tra due scuole chirurgiche. Nelle casistiche riportate da Sonett si evidenzia come la palpazione manuale del parenchima polmonare permetta di riconoscere metastasi misconosciute allo studio TC in circa il 40% dei pazienti. Sorprendentemente in questi casi, nei quali la resezione è così accurata da poter essere considerata "curativa", abbiamo le stesse sopravvivenze a distanza rispetto alle resezioni eseguite in VATS sulla ba-

se del solo studio TC.

Per uniformare e confermare questi dati il *National Cancer Institute* ha iniziato un protocollo di studio randomizzato che prevede l'utilizzazione delle due metodiche. Se i dati raccolti nella letteratura venissero confermati, la presenza di metastasi occulte non pregiudicherebbe la sopravvivenza a lungo termine bensì dimostrerebbe la lenta crescita. Il trattamento anche reiterativo delle metastasi polmonari con VATS viene quindi giustificato non perché di carattere "curativo", ma perché indirizzato alle lesioni di maggiori dimensioni, rilevabili allo studio TC, capaci di determinare una riduzione della qualità della vita del paziente nel breve periodo (35).

Questi dati sono certamente interessanti ed incoraggianti. Bisogna comunque ancora una volta sottolineare cosa si intende per VATS. Infatti, se in questo tipo di intervento alla toracosopia deve essere associata una minitoracotomia di servizio per la palpazione del parenchima, per il recupero dei pezzi operatori e così via, allora riteniamo più razionale ricorrere d'emblée alle minitoracotomie bilaterali simultanee o sequenziali.

In uno studio retrospettivo condotto presso l'Istituto Nazionale Tumori di Milano, comprendente oltre 500 pazienti sottoposti a resezione completa per metastasi polmonari, la sopravvivenza totale a 5 anni è superiore al 30% e la mortalità perioperatoria è pari allo 0,9%.

Nel 1991 si è costituito un Registro Internazionale delle Metastasi Polmonari che ha raccolto in quattro anni 5.290 pazienti provenienti da 18 differenti centri di chirurgia toracica. Il follow-up medio di questa popolazione era di 46 mesi, ma molti pazienti avevano un periodo di osservazione superiore a 10 anni.

L'analisi statistica è stata eseguita su 5.206 casi di metastasectomia polmonare, di cui l'88% (4.572) aveva ottenuto una resezione chirurgica completa. Le caratteristiche dei pazienti (percentuali e numero assoluto) e la tipologia dell'intervento e delle lesioni sono le seguenti:

1 - Istotipo  
- tumore primitivo epiteliale 43% (2.260)  
- sarcomi 42% (2.173)  
- teratomi 7% (363)  
- melanomi 6% (328)

2 - Intervallo libero da malattia (DFI)  
- 0-11 mesi 31% (1.603)  
- 12-35 mesi 36% (1.857)  
- 36+ 31% (1.620)

3 - Tipologia di intervento  
- toracotomie monolaterali 58% (3.111)  
- toracotomie bilaterali 11% (576)  
- sternotomie 27% (1.415)

#### 4 - Tipologia delle lesioni

- lesioni singole	46% (2.383)
- lesioni multiple	52% (2.726)
≥ 4 metastasi	26% (1.353)
≥ 10 metastasi	9% (457)
- metastasi linfonodi ilari	5% (239)
o mediastinici	

Il 38% (1986) dei casi è stato trattato con chemioterapia per le metastasi polmonari. In totale, 1042 (20%) sono stati sottoposti ad una nuova metastasectomia e 183 (4%) a più di due interventi. La mortalità perioperatoria globale è risultata pari all'1,0%. La sopravvivenza dopo metastasectomia completa è la seguente: 36% a 5 anni, 26% a 10 anni e 22% a 15 anni, con una media di 35 mesi. I valori corrispondenti per le resezioni incomplete sono 13% a 5 anni e 7% a 10 anni, con una media di 15 mesi

La migliore sopravvivenza si è osservata per i tumori germinali (68% a 5 anni e 63% a 10 anni) e la peggiore per i melanomi (21% a 5 anni e 14% a 10 anni). La sopravvivenza dei tumori epiteliali (37% a 5 anni e 21% a 10 anni) e quella dei sarcomi (31% a 5 anni e 26% a 10 anni) sono simili, se si considerano i due

gruppi nel loro insieme. La prognosi dei pazienti rioperati per recidiva polmonare si è rivelata soddisfacente, con una sopravvivenza del 44% a 5 anni e del 29% a 10 anni. Da un'analisi globale, tipo di tumore, intervallo libero (cut-off 36 mesi), numero di metastasi (singole / multiple) e radicalità chirurgica sono stati confermati come fattori prognostici significativi (36, 37).

## Conclusioni

I risultati del Registro Internazionale hanno confermato che la metastasectomia polmonare è un trattamento potenzialmente curativo ed in condizioni ottimali associato ad una minima mortalità. Come per altre applicazioni della chirurgia oncologica, un'asportazione completa di tutte le lesioni apprezzabili è condizione necessaria per ottenere una sopravvivenza a lungo termine ed eventualmente il controllo definitivo della malattia. A questo fine, un accurato esame intraoperatorio rappresenta un elemento importante per ottenere una "remissione completa" della malattia, eventualmente con un nuovo intervento di salvataggio in caso di recidiva polmonare reseccabile.

## Bibliografia

1. Crofton J, Douglas A. Malattie dell'apparato respiratorio. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1971.
2. Liotto LA, Stetler-Stevenson WG. Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis. In: Cancer, Principles & Practice of Oncology (De Vita VT et al. editors), Lippincott, Philadelphia, 1994.
3. Folkman J. Angiogenesis and metastatic growth. *Advances in Oncology* 12: 3-7, 1996.
4. Mc Cormack PM, Ginsberg RJ. Lung Metastases. In: Clinical Oncology (Abeloff MD et al., editors), Churchill Livingstone, New York, 1995.
5. Willis RA. The spread of tumours in the human body. 3<sup>rd</sup> ed. London Butterworth, 1973; 167-174.
6. Fidler IJ. Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis. *Cancer Res* 1978; 38: 2651.
7. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1974; 19: 331.
8. Hart IR. Mechanisms of tumor cell invasion. *Cancer Biol Rev* 1981; 2: 29.
9. Weiss L. A pathobiologic overview of metastasis. *Semin Oncol* 1977; 4:5.
10. Fidler IJ, Gertsen DM, Hart IR. The biology of cancer invasion and metastasis. *Adv Cancer Res* 1978; 28: 149.
11. Fidler IJ, Balch CM. The biology of cancer metastasis and implications for therapy. *Curr Probl Surg* 1987; 24: 129.
12. Mc Cormack P. Surgical resection of pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 297-302.
13. Takita H, Edgerton F, Karakousis C, et al. Surgical management of metastases to the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:191-194.
14. Takita H, Merrin C, Didolkaar MS, et al. The surgical management of multiple lung metastases. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 359-367.
15. Rush VW. Pulmonary metastasectomy. *Chest* 1995; 107: 322s-332s.
16. Cahán WG, Shah JP, Castro EB. Benign solitary lung lesion in patients with cancer. *Ann Surg* 1978; 187: 241.
17. Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, et al. Evaluation of computed Tomography in the detection of Pulmonary metastases. *Cancer* 1979; 43: 913.
18. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology* 1993;187:513-520.
19. Miller SJ Jr, Darroch WO, Moores A, Mc Kneally MF. Indications for resections of pulmonary metastasis. Thoracic surgery 429-439.
20. Barney JD, Churchill ED. Adenocarcinoma of the kidney with metastases to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1939;42:269-276.
21. Mc Cormack PM, Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:139-145.
22. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:357-363.
23. Martini N, Huvos AG, Mike V, et al. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1971; 12:271-280.
24. Mc Cormack PM, Ginsberg KB, Bains MS, Burt ME, Martini N, Rush VW, Ginsberg RJ. Accuracy of lung imaging in Metastases With Implications for role of Thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993;56:863-866.
25. Mc Cormack PM, Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1983;85:516.

26. Hazelrigg SR, Naunheim K, Auer JE, Seifert PE. Combined median sternotomy and video-assisted thoracoscopy resection of pulmonary metastases. *Chest* 1993;104:956-958.
27. Johnston MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:516-522.
28. Ponn RB, Ferneini A, D'Agostino RS et al. Comparison of late pulmonary function after posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1992;53:675-679.
29. Bains MS, Ginsberg RJ, Jones WG II. The clamshell incision: an improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 1994;58:30-32.
30. Roth JA, Pass HI, Wesley MN, White D, Putnam JB, Scip C. Comparison of median sternotomy and toracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986;42:134-138.
31. 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; 62:213-216.
32. Dowling RD, Keenan RJ, Ferson PF, Landreneau RJ. Video-assisted thoracoscopic resection of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1993;56:772-775.
33. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, et al. Post-operative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1285-1289.
34. Dowling RD, Ferson PF, Landreneau RJ. Thoracoscopic resection of pulmonary metastases. *Chest* 1992;102:1450-1454.
35. Sonett JR. VATS and thoracic oncology: anathema or opportunity. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 795-796.
36. Pastorino U, Buysse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5,206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37-49.
37. Beattie EJ Jr. Surgical treatment of pulmonary metastases. *Cancer* 1984; 54: (suppl 11): 2729-31.